



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

(45) 공고일자 2014년10월01일  
 (11) 등록번호 10-1446742  
 (24) 등록일자 2014년09월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 403/14* (2006.01) *C07D 403/12*  
 (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2012-0087716  
 (22) 출원일자 2012년08월10일  
 심사청구일자 2012년08월10일  
 (65) 공개번호 10-2014-0021350  
 (43) 공개일자 2014년02월20일  
 (56) 선행기술조사문헌  
 JP2007501793 A\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**한국화학연구원**  
 대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)  
 (72) 발명자  
**이광호**  
 대전 유성구 봉산로 39, 204동 1009호 (송강동, 송강마을2단지)  
**김형래**  
 대전 유성구 와룡로 25, (송강동)  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**이원희**

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 **N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이를 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

**(57) 요약**

본 발명은 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이를 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 의한 화합물은 역형성 림프종 키나아제(ALK)와 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1, Activated Cdc42-associated Kinase)의 활성을 억제하는 효과가 우수하므로 이에 따른 EML4-ALK, NPM-ALK 등 역형성 림프종 키나아제(ALK) 융합 단백질을 가진 암세포에 대한 치료효과가 향상될 수 있으며, 암의 재발을 막는데 효과적일 것으로 예상되므로 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

(72) 발명자

**박지훈**

대전 유성구 대덕대로 549, 8동 201호 (도룡동, 공동관리아파트)

**이정옥**

서울 용산구 독서당로 111, 112동 T201호 (한남동, 한남더힐)

**이종국**

대전 유성구 가정로 63, 103동 101호 (신성동, 럭키하나아파트)

**정희정**

대전 서구 청사로 254, 107동 1204호 (둔산동, 등지아파트)

**조성윤**

대전 유성구 가정로 63, 109동 406호 (신성동, 럭키하나아파트)

**채종학**

대전 서구 대덕대로 415, 105동 1401호 (만년동, 상아아파트)

**최상운**

대전 유성구 어은로 57, 132동 104호 (어은동, 한빛아파트)

**하재두**

대전 유성구 용산2로 30, 103동 501호 (용산동, 경남아너스빌1단지)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 KK-1203-A0

부처명 산업기술연구회

연구관리전문기관 한국화학연구원

연구사업명 기관고유사업

연구과제명 암/감염증 치료제 신물질 개발

기여율 1/1

주관기관 한국화학연구원

연구기간 2012.01.01 ~ 2012.12.31

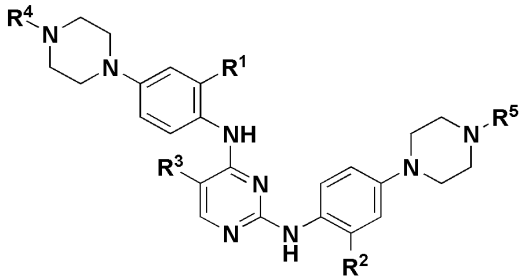
---

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 1로 표시되는 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R<sup>1</sup>은 수소, 클로로, 플루오로, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 벤질옥시, 디플루오로메틸옥시, t-부틸아미노, 페닐옥시, 페닐아미노, 에틸카보닐메틸아미노 또는 프로필카보닐메틸아미노이고;

R<sup>2</sup>는 수소, 클로로, 메톡시 또는 디플루오로메틸옥시이고;

R<sup>3</sup>는 수소, 클로로, 플루오로, 브로모 또는 트리플루오로메틸이고;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 하이드록시에틸, 메틸카보닐, 에틸카보닐, t-부틸카보닐, 하이드록시메틸카보닐, 에틸아미노카보닐, 메틸옥시카보닐, t-부틸옥시카보닐, 메틸설포닐 또는 아미노설포닐이고;

상기 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 동시에 메틸이 아니다).

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

제1항에 있어서, 상기 화학식 1의 유도체는:

- (1) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-에톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (2) 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-프로폭시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (3) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-이소프로폭시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (4) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-프로폭시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (5) 1,1'-(4,4'-(4,4'-(5-플루오로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일)비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에타논;

- (6) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (7) 1,1'-(4,4'-(4,4'-(5-클로로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일)비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에타논;
- (8) 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (9) 1,1'-(4,4'-(4,4'-(5-클로로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일)비스(4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에타논;
- (10) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (11) 1,1'-(4,4'-(4,4'-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일)비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에타논;
- (12) 1-(4-(4-(5-클로로-4-(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (13) 1-(4-(4-(5-클로로-4-(2-메톡시-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (14) 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2-하이드록시에타논;
- (15) tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (16) 1-(4-(4-(5-클로로-4-(4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (17) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(벤질옥시)페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (18) 1,1'-(4,4'-(4,4'-(5-브로모피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일)비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에타논;
- (19) 1,1'-(4,4'-(4,4'-(피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에타논;
- (20) 메틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (21) 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-설포나미드;
- (22) 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (23) 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온;
- (24) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (25) tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (26) 1-(4-(4-(5-플루오로-4-(2-메톡시-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-

메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;

(27) 메틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트;

(28) 1-(4-(4-(5-플루오로-4-(4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;

(29) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;

(30) 1-(4-(4-(5-플루오로-4-(2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;

(31) 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)-N-에틸피페라진-1-카르복시아미드;

(32) 1-(4-(4-(5-플루오로-4-(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;

(33) tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트;

(34) 1-(4-(4-(5-클로로-4-(2-(디플루오로메톡시)-4-(피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;

(35) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(다이플루오로메톡시)페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;

(36) 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2-하이드록시에타논;

(37) 1-(4-(4-(4-(2-(디플루오로메톡시)-4-(피페라진-1-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;

(38) 1-(4-(4-(4-(2-(디플루오로메톡시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;

(39) tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트;

(40) 1-(4-(4-(4-(2-(디플루오로메톡시)-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;

(41) 메틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트;

(42) 1-(4-(4-(4-(2-(디플루오로메톡시)-4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;

(43) 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)-N-에틸피페라진-1-카르복시아미드;

(44) 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-일)-2-하이드록시에타논;

(45) 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-일)에타논;

(46) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(tert-부틸아미노)페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;

- (47) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-(페닐아미노)페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (48) tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-(N-메틸프로피온아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (49) tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-(N-메틸부틸아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (50) N-(2-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-5-(피페라진-1-일)페닐)-N-메틸프로피온아미드;
- (51) N-(2-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-5-(피페라진-1-일)페닐)-N-메틸부틸아미드;
- (52) tert-부틸 4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (53) N-(5-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)페닐)-N-메틸프로피온아미드;
- (54) N-(5-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)페닐)-N-메틸부틸아미드;
- (55) tert-부틸4-(4-((2-((4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (56) 1-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (57) 4-(4-((2-((4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)-N-에틸피페라진-1-카르복시아미드;
- (58) 1-(4-(4-((2-((4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2-하이드록시에타논;
- (59) 1-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메톡시-4-(4-메톡시피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (60) N-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메톡시-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (61) 1-(4-(4-((4-((4-(4-2-하이드록시에틸)피페라진-1-일))-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (62) tert-부틸4-(4-((4-((4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (63) 1-(4-(3-메톡시-4-((2-((2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (64) 4-(4-((4-((4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)-N-에틸피페라진-1-카르복실레이트;
- (65) 1-(4-(4-((4-((4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2-하이드록시에타논;
- (66) 1-(4-(3-메틸-4-((2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (67) 1-(4-(3-메톡시-4-((2-((2-메톡시-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일-페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;

- (68) 1-(4-(4-((2-((4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (69) N2,N4-비스(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민;
- (70) 4,4'-(((5-트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-1-카르복실레이트);
- (71) 4,4'-(((5-트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(N-에틸피페라진-1-카르복시아미드);
- (72) 4,4'-(((5-트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(N-에틸피페라진-1-카르복시아미드);
- (73) 1,1'-(4,4'-(((5-트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-디플루오로메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에타논;
- (74) 1-(4-(4-((4-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-클로로페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (75) 1,1'-(4,4'-(((5-클로로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-클로로-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에타논;
- (76) 1-(4-(4-((2-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-페녹시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (77) 5-클로로-N2,N4-비스(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민;
- (78) 4,4'-(((5-클로로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(N-에틸피페라진-1-카르복시아미드);
- (79) 5-클로로-N2,N4-비스(2-메톡시-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민;
- (80) 1,1'-(4,4'-(((5-클로로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-메톡시-4,1-페닐렌)비스(피페라진-4,1-디일))비스(2-하이드록시에타논));
- (81) 1-(4-(4-((5-클로로-4-((2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (82) 1-(4-(4-((4-((4-아세틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (83) 1-(4-(4-((4-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2-하이드록시에타논;
- (84) 메틸4-(4-((4-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- (85) 1-(4-(4-((5-클로로-2-((4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (86) 4-(4-((4-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-설포나미드;
- (87) 1-(4-(4-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- (88) 1-(4-(4-((2-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-일)-2-하이드록시에타논; 및
- (89) 1-(4-(3-(디플루오로메톡시)-4-(5-플루오로-2-(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 N2,N4-

비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

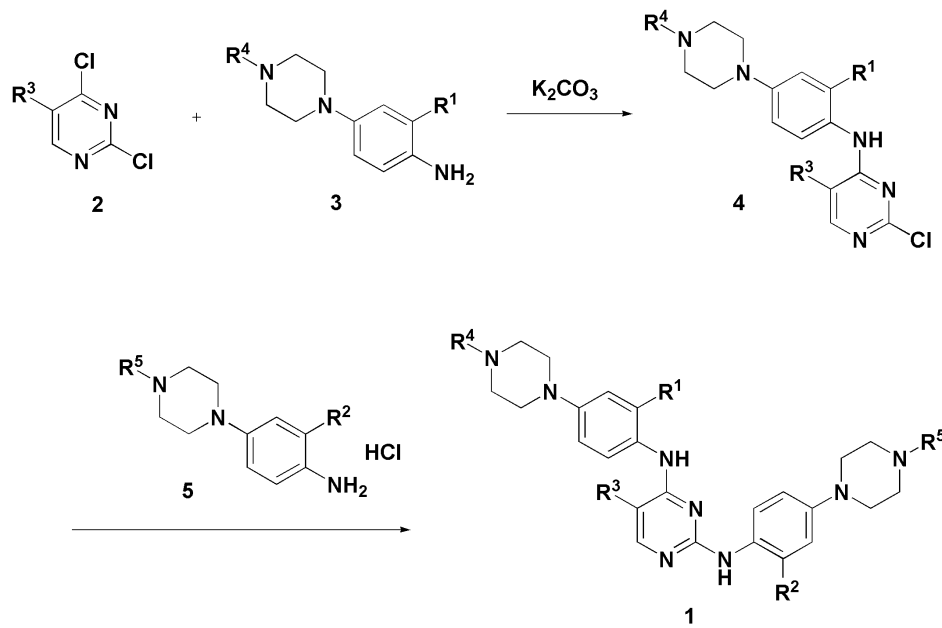
**청구항 5**

하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물 4번 위치의 클로로기와 화학식 3로 표시되는 화합물의 아미노기와 반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

상기 단계 1에서 제조된 화학식 4의 화합물의 피리미딘 2번 위치의 클로로기와 화학식 5의 화합물과 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2)를 포함하는 제1항의 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법:

[반응식 1]



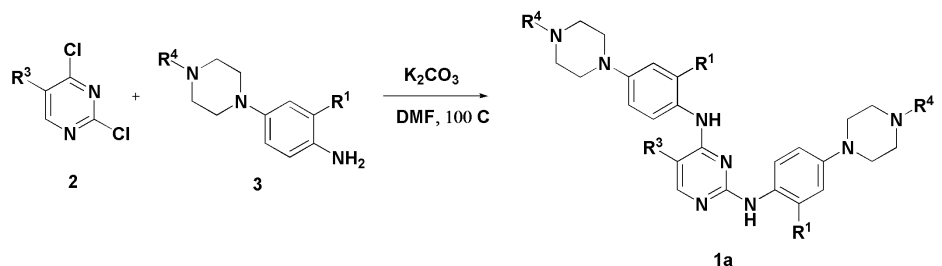
(상기 반응식 1에서, R<sup>1</sup> 내지 R<sup>5</sup>는 제1항에서 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

**청구항 6**

하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물의 클로로기와 2 당량 이상의 화학식 3으로 표시되는 화합물의 아미노기를 반응시켜 화학식 1a의 화합물을 제조하는 제1항의 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법:

[반응식 2]





(상기 반응식 1에서,  $R^1$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같으며; 및 상기 화학식 1a의 화합물은 화학식 1의 화합물이다).

**청구항 7**

제1항의 화학식 1로 표시되는 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

**청구항 8**

제7항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 역형성 림프종 키나아제(ALK, Anaplastic Lymphoma Kinase) 활성을 억제하여 암세포의 발현 및 성장을 억제하는 것을 특징으로 하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

**청구항 9**

제7항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1, Activated Cdc42-associated Kinase) 활성을 억제하여 암세포의 발현 및 성장을 억제하는 것을 특징으로 하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

**청구항 10**

제7항에 있어서,

상기 암은 비소세포폐암, 신경모세포종, 염증성 골수섬유모세포종양, 중형문근육종, 근섬유모세포종, 유방암, 위암, 폐암, 흑색종, 대형 B-세포 림프종, 전신성 조식구증, 염증성 근섬유아세포성 육종 또는 식도 편평 세포암인 것을 특징으로 하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이를 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 암이란 개체의 필요에 따라 규칙적이고 절제 있는 증식과 억제를 할 수 있는 정상세포와 달리 조직 내에서 필요한 상태를 무시하고 무제한의 증식을 하는 미분화 세포로 구성된 세포덩어리로서 종양이라고도 한다. 이러한 무제한의 증식을 하는 암 세포는 주위의 조직으로 침투하고 더 심각한 경우는 신체의 다른 기관으로 전이

가 되어 심각한 고통을 수반하고 결국 죽음을 초래하는 난치병이다.

- [0003] 미국암협회(American Cancer Society) 자료에 따르면 2007년 한해 세계적으로 새로이 암 진단을 받은 환자는 1200만 명 이상이며 사망자는 760만 명으로 매일 약 2만 명씩 암으로 사망하는 것으로 보고되었다. 우리나라의 경우 2006년 통계청 보고에 따르면 암으로 인한 사망이 사망원인 1위를 차지하였다. 따라서, 암 발생 및 투병으로 인한 정신적, 육체적 고통의 감소와 삶의 질 향상을 위해 치료 효과가 우수한 종양 치료제의 개발이 절실히 요구된다.
- [0004] 그러나 많은 노력에도 아직까지 정상세포가 어떠한 기전을 거쳐 암 세포로 형질전환이 되는지에 대해서는 정확하게 규명되지는 않았으나, 환경요인, 화학물질, 방사선, 바이러스 등 외적 요인 및 유전 인자, 면역학적 요인 등의 내적 요인 등이 복잡하게 얽혀 결과적으로 암이 발생한다. 암의 발생에 관련되는 유전자에는 종양 형성 유전자(oncogenes)와 종양억제 유전자(tumor suppressor genes)가 있는데, 이들 사이의 균형이 위에서 설명한 내적 혹은 외적 요인들에 의해 무너질 때 암이 발생하게 된다.
- [0005] 암은 혈액암과 고형암으로 크게 분류되며, 폐암, 위암, 유방암, 구강암, 간암, 자궁암, 식도암, 피부암 등 신체의 거의 모든 부위에서 발생하며, 이들의 치료방법으로 최근 글리벡 또는 허셉틴과 같은 소수의 표적치료제가 특정암의 치료에 이용되고 있으나 현재까지는 수술이나 방사선 요법 및 세포증식을 억제하는 화학요법제를 이용한 항암제 치료가 주된 방법이다. 그러나 표적치료제가 아니기 때문에 기존 화학요법제의 가장 큰 문제는 세포독성으로 인한 부작용과 약제 내성으로써, 항암제에 의한 초기의 성공적인 반응에도 불구하고 결국에는 치료가 실패하게 되는 주요 요인이다. 따라서, 이러한 화학요법제의 한계를 극복하기 위해서는 항암작용 기전이 명확한 표적 치료제 개발이 지속적으로 필요하다.
- [0006] 이에, 표적 치료제를 개발하기 위한 종양 형성에 관여하는 특정 분자생물학적 인자들에 관한 많은 연구가 진행되고 있으며, 특히, 분자생물학적 인자들은 암의 예후예측이나 화학요법 및 방사선치료 여부를 결정하는데 다양하게 이용되고 있다.
- [0007] 특정 분자생물학적 인자의 타이로신 키나아제 수용체를 저해하는 가장 대표적인 약물로는 글리벡을 들 수 있다. 상기 글리벡은 만성골수성백혈병에서 관찰되는 필라델피아 염색체에서 염색체 전좌에 의해 형성되는 Bcr-Abl 융합유전자의 작용을 억제하여 항암 작용을 하며, 타이로신 키나아제 저해제로써, 만성골수성백혈병 환자에 투여 시 만족할 만한 성과를 거두고 있다. 이후, 타이로신 키나아제 저해제로 항암 효과를 나타내는 약물로는 비소세포성 폐암 치료제로 사용되는 EGFR(epidermal growth factor receptor) 타이로신 키나아제 억제제인 게피티닙(gefitinib)와 엘로티닙(erlotinib)이 있고, 신장 세포암종 치료제로 소라페닙(sorafenib)과 수니티닙(sunitinib)이 사용되고 있으나, 출혈, 심장마비, 심부전, 간부전 등의 부작용이 있는 것으로 알려진바 있다.
- [0008] 최근에는 역형성 림프종 키나아제(ALK, Anaplastic lymphoma kinase)가 인체 여러 종양에서 발견되어 표적치료의 목표로 연구되고 있다.
- [0009] 역형성 림프종 키나아제(ALK)의 발암과정은 주로 역형성 큰세포 림프종에서 관찰되는 ALK-NPM(Nucleophosmin, 뉴클레오포스민)의 융합유전자에 대한 연구로 알려져 있다. 유전자 융합에 의해 역형성 림프종 키나아제(ALK)가 활성화되면 역형성 림프종 키나아제(ALK)가 갖고 있는 타이로신 키나아제는 비정상적으로 행동하여 암을 유발하게 된다. 즉, 비정상적으로 활성화된 역형성 림프종 키나아제(ALK)는 세포의 증식을 유도하고 아포프토시스를 방해해 세포가 사멸되지 않게 하며 세포뿔대를 재배열시키며 세포 형태를 변형시킨다. 역형성 림프종 키나아제(ALK)의 암 유전자화는 역형성 림프종 키나아제(ALK)의 표적 물질인 하위 분자(downstream molecule)와의 상호작용에 의해 이루어지는데, 하위 분자는 세포내 신호전달을 매개하는 물질이다. 역형성 림프종 키나아제(ALK)는 정상이거나 암 유전자화한 다른 타이로신 키나아제와 연결되어 상호작용을 하거나 여러 종류의 다른 경로들을 활성화시킨다.
- [0010] 특히, 폐암 세포의 내부에서 역형성 림프종 키나아제(ALK) 유전자는 EML4(Echinoderm Microtubule-Associated Protein-Like 4) 유전자와 융합하여 활성화형 티로신 인산화 효소(tyrosine kinase)인 EML4-ALK를 생산하고, 이때, EML4-역형성 림프종 키나아제(ALK)의 암화 능력이 효소활성에 의존적이라는 것이 알려진 바 있고, 또한, Mosse 등은 491개의 신경모세포종 검체에서 약 26 %의 역형성 림프종 키나아제(ALK) 유전자 증폭에 대하여

보고한 바 있다. 뿐만 아니라, 역형성 림프종 키나아제(ALK) 유전자는 대형 B-세포 림프종, 전신성 조식구증, 염증성 근섬유아세포성 육종, 식도 편평 세포암, 비소세포폐암, 횡문근육종, 근섬유모세포종, 유방암 및 흑색 종 세포주 등 수많은 비조혈세포 종양에서 발견되는 것으로 밝혀졌고, 염증성 골수섬유모세포종양이라는 희귀한 질환의 경우 여러 종류의 역형성 림프종 키나아제(ALK) 융합 단백질이 흔히 발견되어 이러한 융합 단백질들이 종양의 발생에 깊이 관련된 것으로 여겨지고 있다.

[0011] 이에, 역형성 림프종 키나아제(ALK)의 활성화 경로를 차단함으로써, 암 치료를 목적으로 하는 ALK-NPM를 대상으로 한 치료제가 개발되고 있다. 최근 화이자(Pfizer)에서 종양원성 변이에 대한 선택적 억제제로 개발한 약물로 소분자 타이로신 인산화효소 억제제의 하나인 크리조티닙(PF-02341066)이 ATP 경쟁성 c-Met/HGFR와 역형성 림프종 키나아제(ALK) 저해제로써, 비소세포폐암의 치료에 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, 2011년 FDA에서 신약으로 허가를 받았다.

[0012] 또한, 노바티스(Novartis)사의 NVP-TAE684, LDK-378과 슈가이(Chugai)사의 CH5424802도 역형성 큰세포 림프종 세포주 이외에 신경모세포종 세포주에서도 종양의 크기를 감소시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

[0013] 종래 역형성 림프종 키나아제(ALK) 활성을 저해하기 위한 용도로 다양한 골격을 가진 치료후보 물질이 개발되고 있고, 피리미딘 유도체가 림프종 키나아제(ALK)를 선택적으로 저해하여 항암제로 개발될 수 있음을 개시하고 있으나(특허문헌 1 내지 8), 이러한 화합물들의 경우, 생체 외(in vitro) 및 생체 내(in vivo) 활성이 있으나, 인슐린 수용체 등과 같은 다른 키나아제에 대한 선택성이 떨어지고 심장 부작용 등의 문제점들이 보고되고 있다.

[0014] Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1, activated Cdc42-associated kinase)는 비수용체 티로신 키나아제로서, 성장 촉진 티로신 키나아제 유전자의 일종이다. Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)는 다양한 신호경로를 통해 Cdc42, Rac, FAK를 활성 시키는 기능이 있으며, 클라트린(clathrin)을 통해 내포 작용을 조절하는 장치로 알려져 있다(특허문헌 9 내지 12).

[0015] 최근 들어, Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)와 암의 발생 및 전이와의 상관관계에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

[0016] 안드로젠 수용체(Androgen receptor, AR)의 활성화는 거제 저항성 전립선암(castration-resistant prostate cancer)을 발생시키는데, 이때 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)는 안드로젠 수용체와 인산화반응을 하여 활성을 증가시키는 역할을 함으로써, 암의 발생에 기여하는 것으로 알려져 있다(비특허문헌 1 내지 2). 또한 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)의 과발현이 암세포주의 운동성 및 침입성을 향상시켜 암의 전이를 촉진시킨다는 연구가 발표된 바 있다(비특허문헌 3). 무엇보다도 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)는 암세포를 억제시키는 것으로 알려져 있는 Wwox(WW domain containing oxidoreductase)와 인산화 반응을 하고, 이와 함께 동반하는 유비퀴틴화가 진행을 유도하여 Wwox의 분해를 유발함으로써 암의 치료를 방해하고 암세포의 전이를 촉진시키는 것으로 알려져 있다(비특허문헌 1 및 4).

[0017] 따라서 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)는 암의 발생 및 전이와의 연관성이 상당히 높은 것을 알 수 있으며, 암의 예방 또는 치료에 있어 필요한 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)의 연구 및 개발이 시급한 실정이다.

[0018] 이에, 본 발명자들은 역형성 역형성 림프종 키나아제(ALK, Anaplastic lymphoma kinase) 활성억제 효과를 나타내는 화합물을 개발하기 위해 노력하던 중, 특정 구조의 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체가 역형성 림프종 키나아제(ALK) 와 Cdc42 관련 활성키나아제(ACK1)의 활성 억제제로 작용함으로써, 암의 예방 또는 치료제로 사용될 수 있음을 밝히고 본 발명을 완성하였다.

**특허문헌**

[0019]

- (특허문헌 0001) WO 2009143389 A1
- (특허문헌 0002) WO 2008051547 A1
- (특허문헌 0003) WO 2004080980 A1
- (특허문헌 0004) WO 2012061415 A1
- (특허문헌 0005) WO 2009145856 A1
- (특허문헌 0006) US 2009/7589200 B2
- (특허문헌 0007) US 2009/7517886 B2
- (특허문헌 0008) WO 2005016893 A2
- (특허문헌 0009) WO 2005016894 A1
- (특허문헌 0010) WO 2005013996 A2
- (특허문헌 0011) WO 2004014382 A1
- (특허문헌 0012) WO 2003063794 A2
- (특허문헌 0013) WO 2009032703 A1
- (특허문헌 0014) WO 2009126512 A1
- (특허문헌 0015) WO 2009126515 A1
- (특허문헌 0016) WO 2010071885 A1
- (특허문헌 0017) WO 2010138578 A1
- (특허문헌 0018) WO 2010143664 A1
- (특허문헌 0019) WO 2011143033 A1
- (특허문헌 0020) WO 2006046977 A1
- (특허문헌 0021) WO 2009286768 A1
- (특허문헌 0022) WO 2011160203 A1
- (특허문헌 0023) WO 2006004658 A1
- (특허문헌 0024) WO 2006004703 A1
- (특허문헌 0025) WO 2007024680 A1

**비특허문헌**

[0020]

- (비특허문헌 0001) Mahajan,N.P., et al., Cancer Res. 65,(2005)10514.
- (비특허문헌 0002) Mahajan,N.P., et al., Proc. Natl.Acad. Sci. U.S.A 104,(2007)8438.
- (비특허문헌 0003) van der Horst, E.H., et al., Proc. natl. Acad. Sci. U.S.A. 1032,(2005)15901
- (비특허문헌 0004) Bednarek AK., et al., Cancer res. 61,(2001)8068.
- (비특허문헌 0005) Ott, G.R., et al., ACS Med Chem Lett (2010)493.
- (비특허문헌 0006) Deng, X., et al., ACS Med Chem Lett (2011)379.
- (비특허문헌 0007) Morgan, E.A., et al., Adv. Hematology (2012) article ID 529572.

- (비특허문헌 0008) Milkiewicz, K.L., et al., *Bioorg Med Chem* (2010)4351.
- (비특허문헌 0009) Kinoshita, K., et al., *Bioorg Med Chem* (2012)1271.
- (비특허문헌 0010) Mesaros, E.F., et al., *Bioorg Med Chem Lett* (2011)463.
- (비특허문헌 0011) Kinoshita, K., et al., *Bioorg Med Chem Lett* (2011)3788.
- (비특허문헌 0012) Tripathy, R., et al., *Bioorg Med Chem Lett* (2011)7261.
- (비특허문헌 0013) Zificsak, C.A., et al., *Bioorg Med Chem Lett* (2012)133.
- (비특허문헌 0014) Wan, W., et al., *Blood* (2006)1617.
- (비특허문헌 0015) Sakamoto, H., et al., *Cancer Cell* (2011)679.
- (비특허문헌 0016) Lovly, C.M., et al., *Cancer Res* (2011)4920.
- (비특허문헌 0017) Sasaki, T., et al., *Cancer Res* (2011)6051.
- (비특허문헌 0018) Zhang, S., et al., *Chem Biol Drug Des* (2011)999.
- (비특허문헌 0019) Koivunen, J.P., et al., *Clinical Cancer Res* (2008)4275.
- (비특허문헌 0020) Mosse, Y.P., et al., *Clinical Cancer Res* (2009)5610.
- (비특허문헌 0021) Shaw, A.T., et al., *Clinical Cancer Res* (2011)2081.
- (비특허문헌 0022) Takezawa, K. et al., *Clinical Cancer Res* (2011)2140.
- (비특허문헌 0023) Sasaki, T., et al., *Eur J Cancer* (2010)1773.
- (비특허문헌 0024) Li, R., et al., *J Med Chem* (2006)1006.
- (비특허문헌 0025) Gunby, R.H. et al., *J Med Chem* (2006)5759.
- (비특허문헌 0026) Kinoshita, K. et al., *J Med Chem* (2011)6286.
- (비특허문헌 0027) Ott, G.R. et al., *J Med Chem* (2011)6328.
- (비특허문헌 0028) Cui, J.J. et al., *J Med Chem* (2011)6342.
- (비특허문헌 0029) Mesaros, E.F. et al., *J Med Chem* (2012)115.
- (비특허문헌 0030) Breslin, H.J., et al., *J Med Chem* (2012)449.
- (비특허문헌 0031) Bryan, M.C., et al., *J Med Chem* (2012)1698.
- (비특허문헌 0032) Gingrich, D.E., et al., *J Med Chem* (2012)4850.
- (비특허문헌 0033) Christensen, J.G., et al., *Mol Cancer Ther* (2007)3314.
- (비특허문헌 0034) Christensen, J.G., et al., *Mol Cancer Ther* (2007)3389.
- (비특허문헌 0035) Sabbatini, P., et al., *Mol Cancer Ther* (2009)2811.
- (비특허문헌 0036) Choi, Y.L., et al., *N Engl J Med* (2010)1734.
- (비특허문헌 0037) Chiarle, R., et al., *Nat Rev Cancer* (2008)11.
- (비특허문헌 0038) Galkin, A.V., et al., *Proc. Natl.Acad. Sci. U.S.A* (2007)270.
- (비특허문헌 0039) Katayama, R., et al., *Proc. Natl.Acad. Sci. U.S.A* (2011)7535.
- (비특허문헌 0040) Chan, W., et al., *Biochem. J.* (2011)355.
- (비특허문헌 0041) Kopecky, D.J., et al., *Bioorg Med Chem Lett* (2008)6352.
- (비특허문헌 0042) Mahajan, N.P., et al., *Cancer Res* (2005)10514.
- (비특허문헌 0043) Miduturu, C.V., et al., *Chem Biol* (2011)868.

(비특허문헌 0044) Prieto-Echague, V., et al., J Biol Chem (2010)10605.

(비특허문헌 0045) Liu, Y., et al., Oncogene (2010)3208.

**발명의 내용**

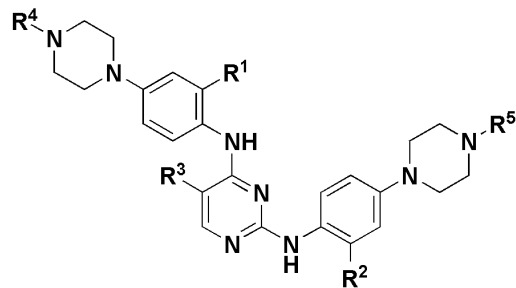
**해결하려는 과제**

- [0021] 본 발명의 목적은 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.
- [0022] 본 발명의 다른 목적은 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 목적은 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0024] 본 발명의 다른 목적은 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 역형성 림프종 키나아제(ALK)의 저해제를 제공하는 것이다.
- [0025] 본 발명의 또 다른 목적은 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)의 저해제를 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0026] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 하기 화학식 1의 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0027] [화학식 1]



[0028] (상기 화학식 1에서, R<sup>1</sup> 내지 R<sup>5</sup>는 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

[0030] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0031] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0032] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 역형성 림프종 키나아제(ALK)의 저해제를 제공한다.

[0033] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)의 저해제를 제공한다.

**발명의 효과**

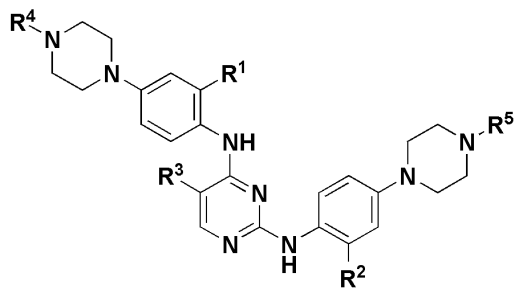
[0034] 본 발명에 의한 화합물은 역형성 림프종 키나아제(ALK)와 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1) 활성을 억제하는 효과가 우수하므로 이에 따른 EML4-ALK, NPM-ALK 등의 역형성 림프종 키나아제(ALK) 융합 단백질을 가진 암세포에 대한 치료효과가 향상될 수 있으며, 암의 재발을 막는데 효과적일 것으로 예상되므로 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0035] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0036] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

**화학식 1**



[0037]

[0038] 상기 화학식 1에서,

[0039] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OR<sup>6</sup> 또는 -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>이고,

[0040] 여기에서, R<sup>6</sup>은 비치환, 또는 할로겐 및 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 직쇄 또는 측쇄 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 아릴이고;

[0041] R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 수소; 비치환 또는 하이드록시로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 직쇄 또는 측쇄 알킬; -C(=O)R<sup>9</sup> 또는 -SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>이고,

[0042] 여기에서, R<sup>9</sup>는 비치환 또는 하이드록시로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 직쇄 또는 측쇄 알킬; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 직쇄 또는 측쇄 알킬옥시; 비치환 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 아미노이고, R<sup>10</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 직쇄 또는 측쇄 알킬; 비치환 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 아미노이고; 및

[0043] R<sup>3</sup>는 수소, 할로겐; 또는 1 이상의 할로겐으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.

[0044] 바람직하게는,

[0045] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, -OR<sup>6</sup> 또는 -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>이고,



- [0046] 여기서, R<sup>6</sup>은 비치환 또는 클로로, 브로모, 플루오로, 요오드 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이고, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 각각 독립적으로 각각 독립적으로 수소; 메틸; 에틸; 프로필; 이소프로필; 부틸; 이소부틸; t-부틸; 메틸카보닐; 에틸카보닐; 프로필카보닐; 이소프로필카보닐; 부틸카보닐; 이소부틸카보닐 또는 페닐이고;
- [0047] R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 수소, 비치환 또는 하이드록시기로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, -C(=O)R<sup>9</sup> 또는 -SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>이고,
- [0048] 여기서, R<sup>9</sup>는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 메틸옥시, 에틸옥시, 프로필옥시, 이소프로필옥시, 부틸옥시, 이소부틸옥시, t-부틸옥시, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 하이드록시이소프로필, 하이드록시부틸, 하이드록시이소부틸, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, 부틸아미노 또는 이소부틸아미노이고, R<sup>10</sup>은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 또는 t-부틸, 또는 아미노이고; 및
- [0049] R<sup>3</sup>는 수소; 클로로; 브로모; 플루오로; 요오드; 또는 클로로, 브로모, 플루오로 및 요오드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다.
- [0050] 더욱 바람직하게는,
- [0051] R<sup>1</sup>은 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 벤질옥시, 디플루오로메틸옥시, 디메틸아미노, t-부틸아미노, 페닐아미노, 에틸카보닐메틸아미노 또는 프로필카보닐메틸아미노이고;
- [0052] R<sup>2</sup>는 수소 또는 메톡시 또는 디플루오로메틸옥시이고;
- [0053] R<sup>3</sup>는 수소, 클로로, 플루오로, 브로모 또는 트리플루오로메틸이고; 및
- [0054] R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>는 각각 수소, 메틸, 하이드록시에틸, 메틸카보닐, 에틸카보닐, t-부틸카보닐, 하이드록시메틸카보닐, 에틸아미노카보닐, 메틸옥시카보닐, t-부틸옥시카보닐, 메틸설포닐 또는 아미노설포닐이다.
- [0055] 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 보다 구체적으로 예시하면 하기와 같다:
- [0056] (1) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-에톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0057] (2) 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-프로폭시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0058] (3) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-이소프로폭시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0059] (4) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-프로폭시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0060] (5) 1,1'-(4,4'-(4,4'-(5-플루오로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일)비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에타논;
- [0061] (6) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-에톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0062] (7) 1,1'-(4,4'-(4,4'-(5-클로로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일)비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에타논;
- [0063] (8) 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)페닐)피페라



진-1-일)에타논;

- [0064] (9) 1,1'-(4,4'-(4,4'-(5-클로로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일)비스(4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에타논;
- [0065] (10) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0066] (11) 1,1'-(4,4'-(4,4'-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일)비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에타논;
- [0067] (12) 1-(4-(4-(5-클로로-4-(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0068] (13) 1-(4-(4-(5-클로로-4-(2-메톡시-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0069] (14) 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2-하이드록시에타논;
- [0070] (15) tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0071] (16) 1-(4-(4-(5-클로로-4-(4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0072] (17) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(벤질옥시)페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0073] (18) 1,1'-(4,4'-(4,4'-(5-브로모피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일)비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에타논;
- [0074] (19) 1,1'-(4,4'-(4,4'-(피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에타논;
- [0075] (20) 메틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0076] (21) 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-설포나미드;
- [0077] (22) 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- [0078] (23) 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온;
- [0079] (24) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0080] (25) tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0081] (26) 1-(4-(4-(5-플루오로-4-(2-메톡시-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0082] (27) 메틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0083] (28) 1-(4-(4-(5-플루오로-4-(4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;

- [0084] (29) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0085] (30) 1-(4-(4-(5-플루오로-4-(2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0086] (31) 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)-N-에틸피페라진-1-카르복시아미드;
- [0087] (32) 1-(4-(4-(5-플루오로-4-(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0088] (33) tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0089] (34) 1-(4-(4-(5-클로로-4-(2-(디플루오로메톡시)-4-(피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0090] (35) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(다이플루오로메톡시)페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0091] (36) 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2-하이드록시에타논;
- [0092] (37) 1-(4-(4-(4-(2-(디플루오로메톡시)-4-(피페라진-1-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0093] (38) 1-(4-(4-(4-(2-(디플루오로메톡시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0094] (39) tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0095] (40) 1-(4-(4-(4-(2-(디플루오로메톡시)-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0096] (41) 메틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0097] (42) 1-(4-(4-(4-(2-(디플루오로메톡시)-4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0098] (43) 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)-N-에틸피페라진-1-카르복시아미드;
- [0099] (44) 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-일)-2-하이드록시에타논; (KRA-0052)
- [0100] (45) 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0101] (46) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(tert-부틸아미노)페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0102] (47) 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(페닐아미노)페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0103] (48) tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-(N-메틸프로피온아미노)페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0104] (49) tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-

(N-메틸부틸아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트;

- [0105] (50) N-(2-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-5-(피페라진-1-일)페닐)-N-메틸프로피온아미드;
- [0106] (51) N-(2-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-5-(피페라진-1-일)페닐)-N-메틸부틸아미드;
- [0107] (52) tert-부틸 4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0108] (53) N-(5-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)페닐)-N-메틸프로피온아미드;
- [0109] (54) N-(5-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)페닐)-N-메틸부틸아미드;
- [0110] (55) tert-부틸4-(4-((2-((4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0111] (56) 1-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0112] (57) 4-(4-((2-((4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)-N-에틸피페라진-1-카르복시아미드;
- [0113] (58) 1-(4-(4-((2-((4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2-하이드록시에타논;
- [0114] (59) 1-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메톡시-4-(4-메톡시피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0115] (60) N-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메톡시-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0116] (61) 1-(4-(4-((4-((4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0117] (62) tert-부틸4-(4-((4-((4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0118] (63) 1-(4-(3-메톡시-4-((2-((2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0119] (64) 4-(4-((4-((4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)-N-에틸피페라진-1-카르복실레이트;
- [0120] (65) 1-(4-(4-((4-((4-(4-아세틸피페라진-1-일))-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2-하이드록시에타논;
- [0121] (66) 1-(4-(3-메틸-4-((2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0122] (67) 1-(4-(3-메톡시-4-((2-((2-메톡시-4(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일-페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0123] (68) 1-(4-(4-((2-((4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0124] (69) N2,N4-비스(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민;
- [0125] (70) 4,4'-(((5-트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-1-카르복실레이트);

- [0126] (71) 4,4'-(((5-트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(N-에틸피페라진-1-카르복시아미드);
- [0127] (72) 4,4'-(((5-트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(N-에틸피페라진-1-카르복시아미드);
- [0128] (73) 1,1'-(4,4'-(((5-트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-디플루오로메톡시)-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에타논;
- [0129] (74) 1-(4-(4-((4-((4-아세틸피페라진-1-일)-2-클로로페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0130] (75) 1,1'-(4,4'-(((5-클로로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-클로로-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에타논;
- [0131] (76) 1-(4-(4-((2-((4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-페녹시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0132] (77) 5-클로로-N2-N4-비스(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민;
- [0133] (78) 4,4'-(((5-클로로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(N-에틸피페라진-1-카르복시아미드);
- [0134] (79) 5-클로로-N2,N4-비스(2-메톡시-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민;
- [0135] (80) 1,1'-(4,4'-(((5-클로로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-메톡시-4,1-페닐렌)비스(피페라진-4,1-디일))비스(2-하이드록시에타논);
- [0136] (81) 1-(4-(4-((5-클로로-4-((2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0137] (82) 1-(4-(4-((4-((4-아세틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0138] (83) 1-(4-(4-((4-((4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2-하이드록시에타논;
- [0139] (84) 메틸4-(4-((4-((4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카로복실레이트;
- [0140] (85) 1-(4-(4-((5-클로로-2-((4-4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0141] (86) 4-(4-((4-((4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-설포나미드;
- [0142] (87) 1-(4-(4-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논;
- [0143] (88) 1-(4-(4-((2-((4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-일)-2-하이드록시에타논; 및
- [0144] (89) 1-(4-(3-(디플루오로메톡시)-4-(5-플루오로-2-(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논.

[0145] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설포나미드와 같은 무독성 유기산, 아세트산,

안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산과 같은 유기산 으로부터 얻었다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 핵산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트,  $\beta$ -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함한다.

[0146] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1로 표시되는 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체를 유기용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조하여 제조되거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조하거나 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

[0147] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 및 이의 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물, 수화물 등을 모두 포함한다.

[0148] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체의 제조방법을 제공한다.

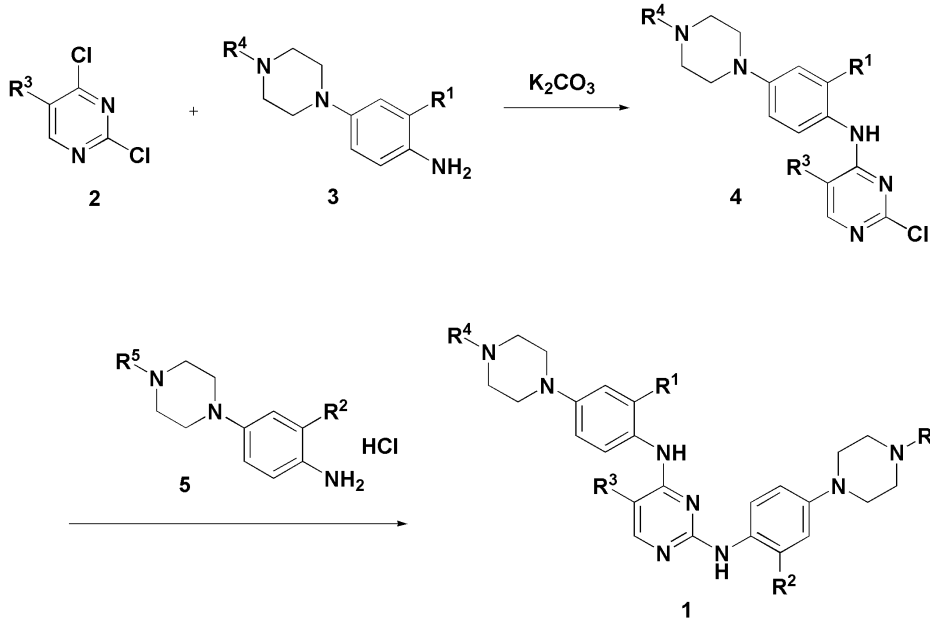
[0149] **제법 1**

[0150] 본 발명에 따른 화학식 1의 유도체의 제조방법은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[0151] 화학식 2로 표시되는 화합물 4번 위치의 클로로기와 화학식 3로 표시되는 화합물의 아미노기와 반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

[0152] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 4의 화합물의 피리미딘 2번 위치의 클로로기와 화학식 5의 화합물과 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2)를 포함하는 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공한다:

[0153] [반응식 1]



[0154]

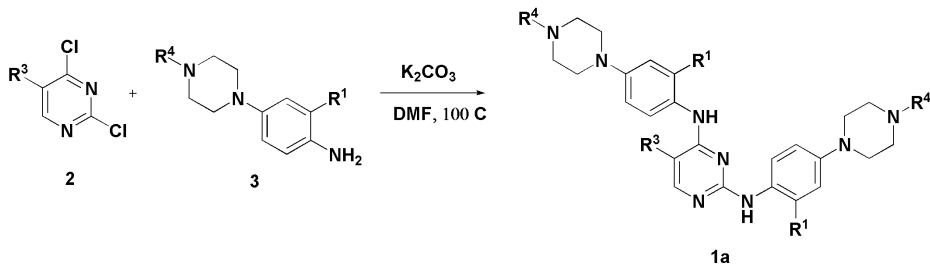
[0155] (상기 반응식 1에서, R<sup>1</sup> 내지 R<sup>5</sup>는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0156] **제법 2**

[0157] 본 발명에 따른 화학식 1의 유도체의 다른 제조방법은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

[0158] 화학식 2로 표시되는 화합물의 클로로기와 2 당량 이상의 화학식 3으로 표시되는 화합물의 아미노기를 반응시켜 화학식 1a의 화합물을 제조하는 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공한다:

[0159] [반응식 2]



[0160]

[0161] (상기 반응식 2에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같으며; 및

[0162] 상기 화학식 1a의 화합물은 화학식 1의 화합물이다).

[0163] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1의 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0164] 본 발명의 조성물을 의약품으로 사용하는 경우, 상기 화학식 1로 표시되는 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 약학적 조성물은 임상투여 시에 다양한 하기의 경구 또는 비경구 투여 형태로 제제화되어 투여될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0165] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘



럭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/ 또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/ 또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/ 또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/ 또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

[0166] 상기 화학식 1로 표시되는 N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체를 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.

[0167] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1의 N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/ 또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

[0168] 상기 화학식 1의 N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물의 인체에 대한 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 바람직하게는 0.01 내지 1000 mg/kg/일의 양으로 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격을 1일 수회, 바람직하게는 1일 1회 내지 3회로 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여할 수 있다.

[0169] 본 발명에 따른 상기 약학적 조성물은 역형성 림프종 키나아제(ALK, Anaplastic Lymphoma Kinase)의 활성을 억제하여 암세포의 발현 및 성장을 억제하는 것을 특징으로 하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0170] 역형성 림프종 키나아제(ALK)는 암세포에 존재하는 암의 세포증식을 유도하는 유전자로써, 유전자 융합 과정에 의해 역형성 림프종 키나아제(ALK)가 활성화되고, 이때, 역형성 림프종 키나아제(ALK)가 가지고 있는 타이로신 키나아제가 비정상적으로 행동하여 세포의 증식을 유도하고, 아포토시스를 방해해 세포가 사멸되지 않게 하며 세포뼈대를 재배열시키며 세포 형태를 변형시킬 뿐만 아니라, 역형성 림프종 키나아제(ALK)는 정상이거나 암 유전자화한 다른 타이로신 키나아제와 연결되어 상호작용을 하거나 여러 종류의 다른 경로들을 활성화시킨다.

[0171] 이에, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체의 역형성 림프종 키나아제(ALK) 활성을 검증하기 위해, 본 발명에 따른 화합물들을 역형성 림프종 키나아제(ALK) 효소에 처리한 후 IC<sub>50</sub>을 측정한 결과, 화학식 1로 표시되는 N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 중 약 70 %에 해당하는 화합물에서 0.008 내지 0.036의 낮은 농도에서도 효소활성을 저해하는 것으로 나타났다(실험예 1 참조).

[0172] 이러한 결과는 역형성 림프종 키나아제(ALK) 활성을 효과적으로 억제할 수 있음을 나타낸다. 또한, 현재 비소세포폐암의 치료제로 이용되고 있는 크리조티닙(0.036 μM, 양성대조군)보다 우수한 저해 활성을 나타냄을 알 수 있다.

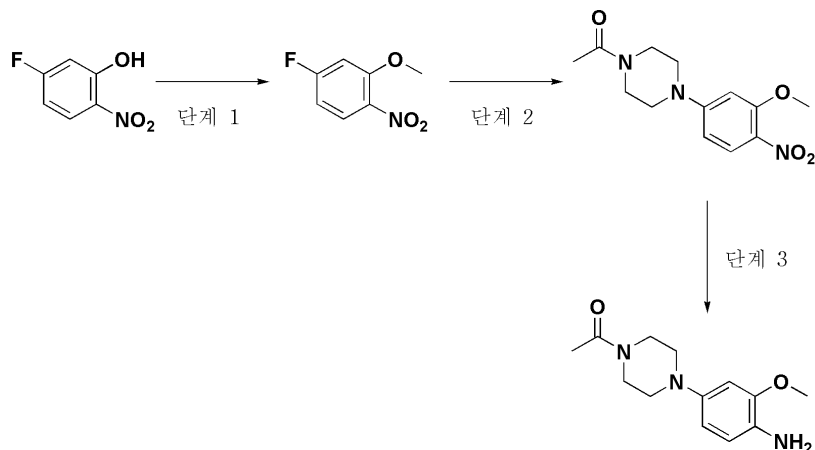
[0173] 이로부터 본 발명의 화합물들은 역형성 림프종 키나아제(ALK)의 활성을 저해함으로써, 암의 예방 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0174] 또한, 본 발명에 따른 상기 약학적 조성물은 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)의 활성을 억제하여 암세포의 발현 및 성장을 억제하는 것을 특징으로 하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

- [0175] Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1, Activated Cdc42-associated Kinase)는 암 억제 효소로 알려진 WWwox(WW domain containing oxidoreductase)를 제거할 뿐만 아니라, 암 세포의 전이를 촉진시키며, 전립선암을 일으키는 안드로겐 수용체를 활성화하는 것으로 보고되고 있다.
- [0176] 이에 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체의 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1) 활성 억제를 검증하기 위해, 본 발명에 따른 화합물들을 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)에 처리한 후 억제활성을 측정된 결과, 대부분의 화합물들이 0.1  $\mu$ M의 농도에서 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)의 활성률이 10 % 이하로 감소시키는 것을 확인할 수 있으며, 특히, 실시예 13,21,26,66,74,77,79,80에서 제조된 화합물의 경우, Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)의 활성률이 0 %로 현저히 감소하는 것을 확인할 수 있다(실험예 2 참조).
- [0177] 이러한 결과는, 본 발명에 따른 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체는 낮은 농도에서도 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)의 활성을 억제하는 효과가 상당히 우수하다는 것을 나타낸다.
- [0178] 이로부터 본 발명의 화합물들은 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)의 활성을 저해함으로써, 암의 예방 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.
- [0179] 본 발명에 따른 화학식 1의 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체들은 역형성 림프종 키나아제(ALK) 및 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)의 활성을 억제하여 암을 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는 상기 암은 예를 들면, 비소세포폐암, 신경모세포종, 염증성 골수섬유모세포종양, 중형 문근육종, 근섬유모세포종, 유방암, 위암, 폐암, 흑색종, 대형 B-세포 림프종, 전신성 조식구증, 염증성 근섬유아세포성 육종, 식도 편평 세포암, 자궁암, 전립선암 등이다.
- [0180] 나아가, 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 역형성 림프종 키나아제(ALK)의 활성을 억제하는 효과가 뛰어나므로, 역형성 림프종 키나아제(ALK)의 저해제로 유용하게 사용될 수 있다.
- [0181] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1, Activated Cdc42-associated Kinase)의 활성을 억제하는 효과가 뛰어나므로, Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)의 저해제로 유용하게 사용될 수 있다.
- [0182] 이하, 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체의 제조방법을 제조예 또는 실시예를 통해 상세하게 설명한다.
- [0183] 하기 제조예 또는 실시예는 상기 화학식 1의 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체를 제조하는 방법의 일례로서, 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 이에 한정되지 않는다.
- [0184] 하기 제조예 또는 실시예에 의해 설명되는 제조방법은 유기합성 분야에서 잘 알려진 합성조건, 적절한 시약 등을 사용하여 얻을 수 있다.



[0185] <제조예 1> 1-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



[0186]

[0187] 단계 1: 4-플루오로-2-메톡시-1-니트로벤젠의 제조

[0188] 5-플루오로-2-니트로페놀(300 mg), 메틸아이오다이드(0.50 mL) 및 포타슘카르보네이트(500 mg)를 디메틸포름아미드(DMF, 3 mL)에 녹여 50 °C에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 이 반응 혼합물의 디메틸포름아미드를 감압으로 농축시키고 물을 가하고 에틸아세테이트로 유기층을 추출하였다. 상기 유기층을 소금물로 씻어낸 후에 소듐설페이트로 물을 제거하고 감압으로 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어낸 화합물은 별도의 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[0189] 단계 2: 1-(4-(3-메톡시-4-니트로페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조

[0190] 상기 단계 1에서 얻은 화합물(300 mg), N-아세틸피페라진(300 mg), 탄산칼륨(500 mg)을 디메틸포름아미드(3 mL)에 녹여 80 °C에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 이 반응 혼합물의 디메틸포름아미드를 감압으로 제거하고 물을 가하여 고체를 형성시켰다. 상기 고체를 여과하여 노란색 고체의 목적화합물을 얻었다.

[0191] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00(d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.42(d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.32(s, 1H), 3.96(s, 3H), 3.80-3.79(m, 2H), 3.67-3.65(m, 2H), 3.47-3.40(m, 4H), 2.15(s, 3H);

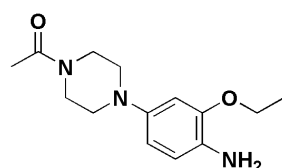
[0192] Mass(M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 279.12, found 279.20

[0193] 단계 3: 1-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조

[0194] 상기 단계 2에서 제조된 화합물을 에탄올에 녹인 후 10 % Pd/C를 가하고 수소 분위기 하에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후, 셀라이트를 이용해 반응 혼합물 속의 Pd/C를 제거하고 감압으로 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어낸 화합물을 별도의 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[0195] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.65(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 6.41(d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.76(s, 4H), 3.59(s, 4H), 2.13(s, 3H).

[0196] <제조예 2> 1-(4-(4-아미노-3-에톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



[0197]

[0198] 단계 1: 4-플루오로-2-에톡시-1-니트로벤젠의 제조

[0199] 5-플루오로-2-니트로페놀(300 mg), 에틸아이오다이드(0.50 mL) 및 포타슘카르보네이트(500 mg)를 디메틸포름아미드(DMF, 3 mL)에 녹여 50 °C에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 이 반응 혼합물의 디메틸포름아미드를 감압으로 농축시키고 물을 가하고 에틸아세테이트로 유기층을 추출하였다. 상기 유기층을 소금물로 씻어낸 후에 소듐설페이트로 물을 제거하고 감압으로 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어낸 화합물은 별도의 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[0200] **단계 2: 1-(4-(3-에톡시-4-니트로페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조**

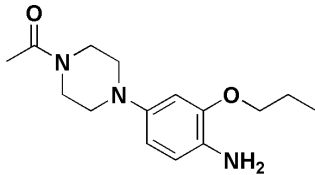
[0201] 상기 단계 1에서 얻은 화합물(300 mg), N-아세틸피페라진(300 mg), 탄산칼륨(500 mg)을 디메틸포름아미드(3 mL)에 녹여 80 °C에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 이 반응 혼합물의 디메틸포름아미드를 감압으로 제거하고 물을 가하여 고체를 형성시켰다. 상기 고체를 여과하여 노란색 고체의 목적화합물을 얻었다.

[0202] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97(d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.40(dd, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 6.32(d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.15(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.79(m, 2H), 3.66(m, 2H), 3.40(m, 4H), 2.15(s, 3H), 1.50(t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0203] **단계 3: 1-(4-(4-아미노-3-에톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조**

[0204] 상기 단계 2에서 제조된 화합물을 에탄올에 녹인 후 10 % Pd/C를 가하고 수소 분위기 하에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후, 셀라이트를 이용해 반응 혼합물 속의 Pd/C를 제거하고 감압으로 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어낸 화합물을 별도의 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[0205] **<제조예 3> 1-(4-(4-아미노-3-프로폭시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조**



[0206]

[0207] **단계 1: 4-플루오로-2-프로폭시-1-니트로벤젠의 제조**

[0208] 5-플루오로-2-니트로페놀(300 mg), n-프로필아이오다이드(0.50 mL) 및 포타슘카르보네이트(500 mg)를 디메틸포름아미드(DMF, 3 mL)에 녹여 50 °C에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 이 반응 혼합물의 디메틸포름아미드를 감압으로 농축시키고 물을 가하고 에틸아세테이트로 유기층을 추출하였다. 상기 유기층을 소금물로 씻어낸 후에 소듐설페이트로 물을 제거하고 감압으로 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어낸 화합물은 별도의 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[0209] **단계 2: 1-(4-(3-프로폭시-4-니트로페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조**

[0210] 상기 단계 1에서 얻은 화합물(300 mg), N-아세틸피페라진(300 mg), 탄산칼륨(500 mg)을 디메틸포름아미드(3 mL)에 녹여 80 °C에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 이 반응 혼합물의 디메틸포름아미드를 감압으로 제거하고 물을 가하여 고체를 형성시켰다. 상기 고체를 여과하여 노란색 고체의 목적화합물을 얻었다.

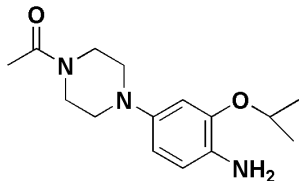
[0211] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98(d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.40(dd, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 6.32(d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.03(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.79(m, 2H), 3.66(m, 2H), 3.40(m, 4H), 2.15(s, 3H), 1.89(m, 2H), 1.09(t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0212] **단계 3: 1-(4-(4-아미노-3-프로폭시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조**

[0213] 상기 단계 2에서 제조된 화합물을 에탄올에 녹인 후 10 % Pd/C를 가하고 수소 분위기 하에서 2시간 동안 교반

시켰다. 반응이 종료된 후, 셀라이트를 이용해 반응 혼합물 속의 Pd/C를 제거하고 감압으로 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어낸 화합물을 별도의 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[0214] <제조예 4> 1-(4-(4-아미노-3-이소프로폭시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



[0215] 단계 1: 4-플루오로-2-이소프로폭시-1-니트로벤젠의 제조

[0217] 5-플루오로-2-니트로페놀(300 mg), 이소프로필아이오다이드(0.50 mL) 및 포타슘카르보네이트(500 mg)를 디메틸포름아미드(DMF, 3 mL)에 녹여 50 °C에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 이 반응 혼합물의 디메틸포름아미드를 감압으로 농축시키고 물을 가하고 에틸아세테이트로 유기층을 추출하였다. 상기 유기층을 소금물로 씻어낸 후에 소듐설페이트로 물을 제거하고 감압으로 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어낸 화합물은 별도의 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[0218] 단계 2: 1-(4-(3-이소프로필시-4-니트로페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조

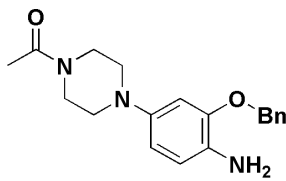
[0219] 상기 단계 1에서 얻은 화합물(300 mg), N-아세틸피페라진(300 mg), 탄산칼륨(500 mg)을 디메틸포름아미드(3 mL)에 녹여 80 °C에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 이 반응 혼합물의 디메틸포름아미드를 감압으로 제거하고 물을 가하여 고체를 형성시켰다. 상기 고체를 여과하여 노란색 고체의 목적화합물을 얻었다.

[0220] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95(d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.42(dd, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 6.36(d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.61(d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.79(m, 2H), 3.65(m, 2H), 3.42(m, 4H), 2.15(s, 3H), 1.41(d, J = 6.1 Hz, 6H).

[0221] 단계 3: 1-(4-(4-아미노-3-이소프로폭시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조

[0222] 상기 단계 2에서 제조된 화합물을 에탄올에 녹인 후 10 % Pd/C를 가하고 수소 분위기 하에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후, 셀라이트를 이용해 반응 혼합물 속의 Pd/C를 제거하고 감압으로 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어낸 화합물을 별도의 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[0223] <제조예 5> 1-(4-(4-아미노-3-벤질옥시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



[0224] 단계 1: 4-플루오로-2-벤질옥시-1-니트로벤젠의 제조

[0226] 5-플루오로-2-니트로페놀(300 mg), 벤질아이오다이드(0.50 mL) 및 포타슘카르보네이트(500 mg)를 디메틸포름아미드(DMF, 3 mL)에 녹여 50 °C에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 이 반응 혼합물의 디메틸포름아미드를 감압으로 농축시키고 물을 가하고 에틸아세테이트로 유기층을 추출하였다. 상기 유기층을 소금물로 씻어낸 후에 소듐설페이트로 물을 제거하고 감압으로 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어낸 화합물은 별도의 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[0227] **단계 2: 1-(4-(3-벤질옥시-4-니트로페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조**

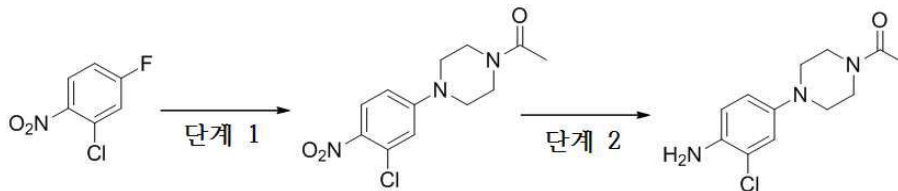
[0228] 상기 단계 1에서 얻은 화합물(300 mg), N-아세틸피페라진(300 mg), 탄산칼륨(500 mg)을 디메틸포름아미드(3 mL)에 녹여 80 °C에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 이 반응 혼합물의 디메틸포름아미드를 감압으로 제거하고 물을 가하여 고체를 형성시켰다. 상기 고체를 여과하여 노란색 고체의 목적화합물을 얻었다.

[0229] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02(d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.4(m, 5H), 6.42(dd, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 6.35(d, J = 2.5Hz, 1H), 5.23(s, 2h), 3.77(m, 2H), 3.77(m, 2H), 3.63(m, 2H), 3.36(m, 4H), 2.15(s, 3H).

[0230] **단계 3: 1-(4-(4-아미노-3-벤질옥시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조**

[0231] 상기 단계 2에서 제조된 화합물을 에탄올에 녹인 후 10 % Pd/C를 가하고 수소 분위기 하에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후, 셀라이트를 이용해 반응 혼합물 속의 Pd/C를 제거하고 감압으로 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어낸 화합물을 별도의 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[0232] **<제조예 6> 1-(4-(4-아미노-3-클로로페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조**



[0233] **단계 1: 1-(4-(3-클로로-4-니트로페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조**

[0235] 2-클로로-4-플루오로니트로벤젠(350 mg), N-아세틸피페라진(0.5 ml) 및 탄산칼륨(500 mg)을 디메틸포름아미드(3 ml)에 녹여 50 °C에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 감압증류하여 디메틸포름아미드를 제거하고 증류수를 첨가하였다. 그 후, 재결정된 노란색 고체를 여과하여 별도의 정제없이 다음 반응을 진행하였다.

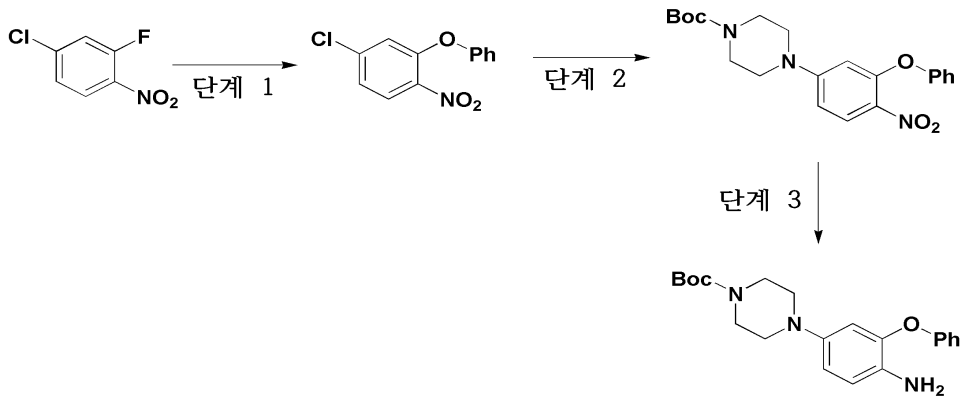
[0236] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04(d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.86(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.74(dd, J = 2.0, 9.3 Hz, 1H), 3.80(m, 2H), 3.66(m, 2H), 3.42(m, 4H), 2.16(s, 3H).

[0237] **단계 2: 1-(4-(4-아미노-3-클로로페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조**

[0238] 상기 단계 1에서 제조된 화합물을 에탄올(10 ml)과 증류수(1.0 ml)에 용해시킨 후, 철(분말, 2.0 g) 및 암모늄클로라이드(1.0 g)를 첨가하고 90 °C에서 2시간 동안 교반시켰다. 그 후, 셀라이트를 이용하여 여과하고 여과된 용액을 감압증류하여 용매를 제거하였다. 상기의 흰색의 고체를 별도의 정제없이 다음 반응에 이용하였다.

[0239] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.88(m, 1H), 6.73(m, 2H), 3.75(m, 1H), 3.59(m, 1H), 2.99(m, 4H), 2.13(s, 3H).

[0240] <제조예 7> tert-부틸 4-(4-아미노-3-페녹시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0241]

[0242] 단계 1: 4-클로로-1-니트로-2-페녹시벤젠의 제조

[0243] 4-클로로-2-플루오로-니트로벤젠(500 mg), 페놀(270 mg), 탄산칼륨(400 mg)을 디메틸설폭사이드(10 ml)에 녹여 상온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 물과 에틸에테르를 이용하여 유기층을 추출하였다. 이렇게 얻어진 유기층을 포화 소금물로 세척한 후, 소듐설페이트로 물을 제거한 다음, 감압증류하여 용매를 제거하였다. 용매를 제거하여 얻은 노란색의 목적화합물을 별도의 정제없이 다음 반응을 진행하였다(500 mg).

[0244] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44(m, 2H), 7.25(m, 1H), 7.14(dd, J = 2.1, 8.8 Hz, 1H), 7.09(m, 2H), 6.94(d, J = 2.1 Hz, 1H)

[0245] 단계 2: tert-부틸 4-(4-니트로-3-페녹시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0246] 상기 단계 1에서 제조된 화합물(500 mg), N-Boc-피페라진(500 mg) 및 탄산칼륨(2.0 g)을 디메틸포름아미드(3 ml)에 용해시킨 다음, 90 °C에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 상기 혼합 용액의 디메틸포름아미드를 감압증류하여 제거하고, 에틸아세테이트를 이용하여 추출하였다. 추출한 유기층을 포화 소금물로 세척한 후, 소듐설페이트로 물을 제거하고 감압증류하여 용매를 제거하였다. 용매가 제거된 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 노란색의 목적화합물을 얻었다.

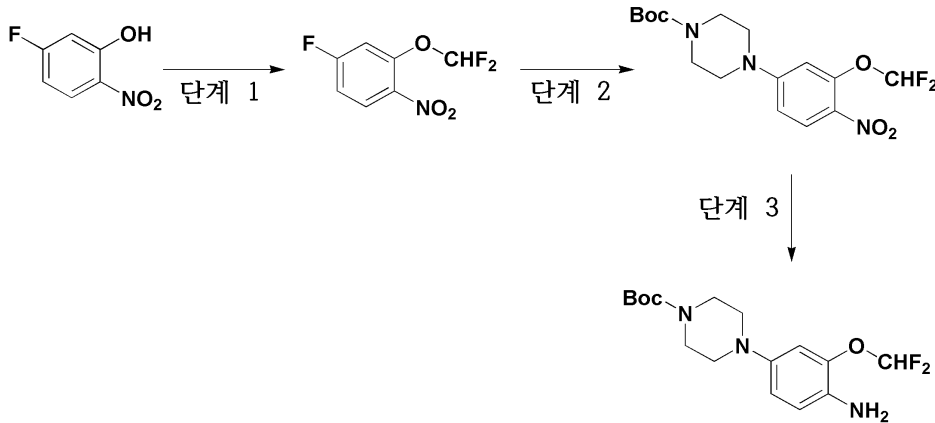
[0247] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08(d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.36(m, 2H), 7.14(m, 1H), 7.01(m, 2H), 6.58(dd, J = 2.7, 9.4 Hz, 1H), 6.31(d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.54(m, 4H), 3.28(m, 4H), 1.46(s, 9H).

[0248] 단계 3: tert-부틸 4-(4-아미노-3-페녹시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0249] 상기 단계 2에서 제조된 화합물을 에탄올에 녹인 후 10% Pd/C를 가하고 수소 분위기 하에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후, 셀라이트를 이용해 반응 혼합물 속의 Pd/C를 제거하고 감압으로 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어낸 화합물을 별도의 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[0250] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30(m, 2H), 7.05(m, 1H), 6.97(m, 1H), 6.94(m, 1H), 6.78(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.65(dd, J = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 6.56(d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.53(t, J = 5.1 Hz, 1H), 2.93(d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.46(s, 9H).

[0251] <제조예 8> tert-부틸-4-(4-아미노-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0252]

[0253] 단계 1: 2-(디플루오로메톡시)-4-플루오로-1-니트로벤젠의 제조

[0254] 5-플루오로-2-니트로페놀(3.1 g)을 디메틸포름아미드(40 mL)에 용해시키고 탄산칼륨(4.2 g) 및 클로로디플루오로아세트산 메틸에스터(3.2 mL)를 상온에서 천천히 적가한다. 혼합용액을 100 °C로 등온시킨 다음 2 시간 동안 교반시키고 상온으로 냉각시켰다. 그 후, 물(100 mL)을 첨가하고 디에틸에테르(200 mL)로 추출한다. 유기층을 포화 소금물로 세척한 다음, 소듐설페이트로 건조하여 여과한다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 밝은 노란색 고체의 목적화합물을 얻었다.

[0255] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.03(dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.17-7.06(m, 2 H), 6.65(t, J = 72.3 Hz, 1 H).

[0256] 단계 2: 4-(N-boc-피페라진-1-일)-2-(디플루오로메톡시)-1-니트로벤젠의 제조

[0257] 상기 단계 1에서 제조된 화합물(7.0 g) 및 N-Boc-피페라진(7.0 g)을 디메틸포름아미드(100 mL)에 용해시키고 탄산칼륨(6.0 g)을 가하였다. 상기 혼합물을 45 °C에서 하룻밤 동안 교반시킨 다음, 물 (200 mL)을 천천히 적가하여 노란색의 고체를 재결정하였다. 혼합물을 여과하여 고체를 건조시킨 다음, 에틸아세테이트(100 mL)에 현탁액을 만들고 헥산(200 mL)을 첨가하여 노란색의 고체를 재결정하고, 상기 고체를 여과하여 목적화합물(9.0 g, 71%)을 얻었다.

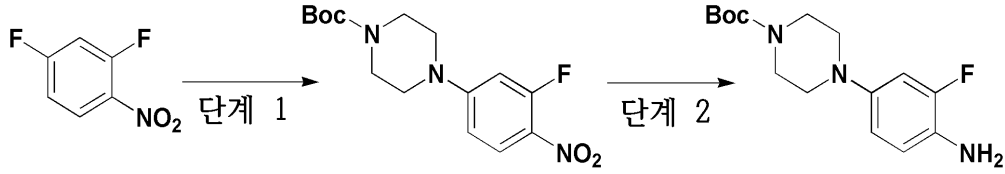
[0258] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.04(d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.77(d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.63(s, 1 H), 6.62(t, J = 74.2 Hz, 1 H), 3.63-3.58(m, 4 H), 3.35-3.39(m, 4 H), 1.49(s, 9 H).

[0259] 단계 3: tert-부틸-4-(4-아미노-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0260] 상기 단계 2에서 제조된 화합물(9.0 g)을 에탄올/에틸아세테이트(200 mL/40 mL)에 용해시키고 10 % Pd/C (~0.5 g)을 첨가한 다음, 수소 분위기 하에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 혼합용액을 여과하여 Pd/C를 제거하고 여액을 농축하여 밝은 보라색 고체의 목적화합물(8.0 g, 88%)을 얻었다.

[0261] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.83-6.74(m, 3 H), 6.71(t, J = 73.2 Hz, 1 H), 3.71-3.63(m, 4 H), 3.05-2.96(m, 4 H), 1.49(s, 9 H).

[0262] <제조예 9> tert-부틸-4-(4-아미노-3-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0263]

[0264] 단계 1: tert-부틸-4-(3-플루오로-4-니트로페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0265] 2,4-디니트로벤젠(1.2 g), N-Boc-피페라진(1.4 g) 및 탄산칼륨(1.2 g)을 디메틸포름아미드(5 mL)에 용해시켜 50 °C에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 그 후, 혼합물을 감압증류하여 디메틸포름아미드를 제거하고 물을 첨가한 다음, 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 소금물로 세척하고, 소듐설페이트로 물을 제거한 다음, 감압증류하여 용매를 제거하였다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔)로 정제하여 목적화합물( $R_f=0.3$ , 헥산:에틸아세테이트=2:1)과 (tert-부틸-4-(5-플루오로-2-니트로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 ( $R_f=0.6$ , 헥산:에틸아세테이트=2:1)를 얻었다.

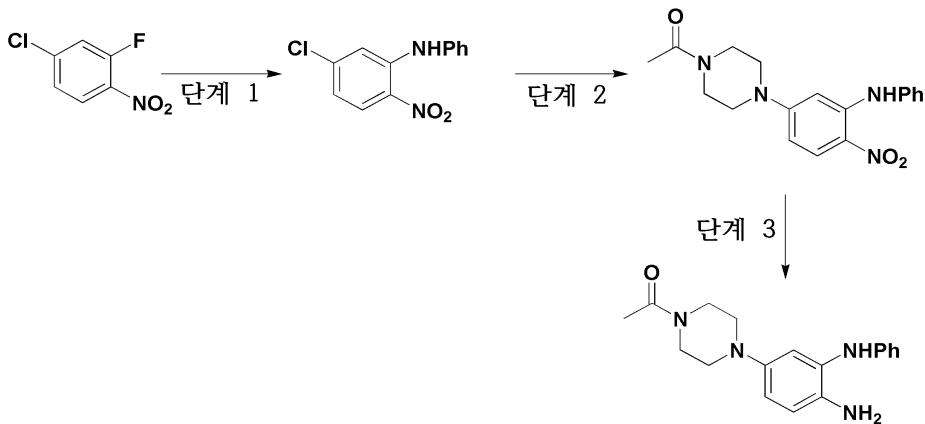
[0266]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04(t,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 6.58(dd,  $J = 3.0, 9.4$  Hz, 1 H), 6.52(dd,  $J = 2.7, 14.7$  Hz, 1 H), 3.60(m, 4 H), 3.41(m, 4 H), 1.49(s, 9 H).

[0267] 단계 2: tert-부틸-4-(4-아미노-3-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0268] 상기 단계 1에서 제조된 화합물을 에탄올(10 ml)과 물(1.0 ml)에 용해시킨 후, 철(분말, 2.0 g) 및 암모늄클로라이드(1.0 g)을 첨가하고 80 °C에서 2시간 동안 교반시켰다. 그 후, 셀라이트로 여과한 다음, 감압증류하여 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 흰색의 고체인 목적화합물을 별도의 정제없이 다음 반응에 이용하였다.

[0269] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$  295.17, found 296.09.

[0270] <제조예 10> 1-(4-(4-아미노-3-(페닐아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



[0271]

[0272] 단계 1: 5-클로로-2-니트로-N-페닐아닐린의 제조

[0273] 4-클로로-2-플루오로니트로벤젠(250 mg), 아닐린(0.40 mL) 및 탄산칼륨(500 mg)을 디메틸설폭사이드(1.5 mL)에 용해시키고 50 °C에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고 에틸아세테이트로 추출한 다음, 유기층을 포화 소금물로 세척하고, 소듐설페이트로 물을 제거하였다. 상기 반응 용액을 감압증류로 용매를 제거하고 얻어진 화합물을 별도의 정제없이 다음 반응을 진행시켰다.

[0274]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.54(br, 1 H), 8.16(d,  $J = 9.1$  Hz, 1 H), 7.1-7.5(m, 5 H), 6.71(m, 2 H).



[0275] 단계 2: 1-(4-(4-니트로-3-(페닐아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조

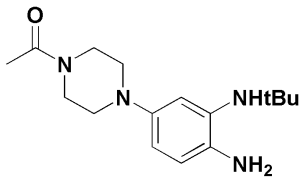
[0276] 상기 단계 1에서 제조된 화합물(300 mg) 및 N-아세틸피페라진(300 mg)을 디메틸설폭사이드(3 mL)에 용해시켜 90 °C에서 3시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고 에틸아세테이트로 유기층을 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 소금물로 세척한 다음, 소듐설페이트로 물을 제거하고 감압증류로 용매를 제거하였다. 그 후, 화합물에 에틸에테르를 첨가하여 고체가 생성하고, 이를 여과하여 노란색 고체인 목적화합물을 얻었다.

[0277] <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.83(br, 1 H), 8.15(d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.3-7.5(m, 5 H), 6.37(d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.30(dd, J = 2.6, 9.6 Hz, 1 H), 3.71(m, 2 H), 3.58(m, 2 H), 3.31(m, 4 H), 2.11(s, 3 H).

[0278] 단계 3: 1-(4-(4-아미노-3-(페닐아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조

[0279] 상기 단계 2에서 제조된 화합물을 에탄올에 녹인 후 10% Pd/C를 첨가하고 수소 분위기 하에서 2시간 동안 교반시켰다. 그 후, 혼합물을 셀라이트로 여과하여 Pd/C를 제거하고 감압증류하여 용매를 제거하였다. 얻어진 목적화합물은 별도의 정제없이 다음 반응에 이용하였다.

[0280] <제조예 11> 1-(4-(4-아미노-3-(tert-부틸아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



[0281]

[0282] 단계 1: N-(tert-부틸)-5-클로로-2-니트로아닐린의 제조

[0283] 4-클로로-2-플루오로니트로벤젠(250 mg) 및 t-부틸아민(0.40 mL)을 디메틸설폭사이드(3.0 mL)에 용해시켜 상온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 그 후, 혼합물에 물을 첨가하고 에틸아세테이트로 유기층을 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 소금물로 세척한 후에 소듐설페이트로 물을 제거하고 감압증류로 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어낸 화합물은 별도의 정제없이 다음 반응을 진행시켰다.

[0284] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42(br, 1 H), 8.13(d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.07(d, J = 2.1 hz, 1 H), 6.56(dd, J = 2.1, 9.2 Hz, 1 H), 1.51(s, 9 H).

[0285] 단계 2: 1-(4-(3-(tert-부틸아미노)-4-니트로페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조

[0286] 5-클로로-2-니트로-N-페닐아닐린을 사용하는 대신에 N-(tert-부틸)-5-클로로-2-니트로아닐린(300 mg)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 10의 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

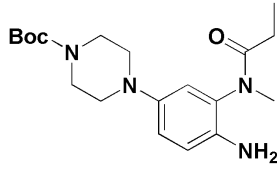
[0287] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.71(br, 1 H), 8.11(d, J = 9.5 Hz, 1 H), 6.18(m, 2 H), 3.80(m, 2 H), 3.66(m, 2 H), 3.42(m, 4 H), 2.15(s, 3 H), 1.51(s, 9 H).

[0288] 단계 3: 1-(4-(4-아미노-3-(tert-부틸아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조

[0289] 1-(4-(4-니트로-3-(페닐아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄논을 사용하는 대신에 1-(4-(3-(tert-부틸아미노)-4-니트로페닐)피페라진-1-일)에탄논을 사용한 것을 제외하고, 상기 제조예 10의 단계 3과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.



[0290] <제조예 12> tert-부틸4-(4-아미노-3-(N-메틸프로피온아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0291]

[0292] 단계 1: 5-클로로-N-메틸-2-니트로아닐린의 제조

[0293] t-부틸아민을 사용하는 대신에 메틸아민 (2.0 mL in THF)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 11의 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0294] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12(d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.83(d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.62(dd, J = 2.1, 9.2 Hz, 1 H), 3.02(d, J = 5.1 Hz, 3 H).

[0295] 단계 2: N-(5-클로로-2-니트로페닐)-N-메틸프로피온아미드의 제조

[0296] 5-클로로-N-메틸-2-니트로아닐린(500 mg)을 무수 메틸렌클로라이드(9 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(3 mL) 및 프로피오닐클로라이드(1 mL)를 첨가한 다음 환류시켰다. 그 후, 포화 소듐바이카보네이트를 첨가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출한 유기층을 포화 소듐바이카보네이트로 세척하고, 소듐설페이트로 건조시킨 후, 여과하여 감압농축하였다. 농축된 여액을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 노란색 고체인 목적화합물을 얻었다.

[0297] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14(d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.83(d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.61(s, 1 H), 3.69-3.54(m, 4 H), 3.49-3.37(m, 4 H), 3.20(s, 3 H), 2.13-1.92(m, 2 H), 1.49(s, 9 H), 1.05(t, J = 7.2 Hz, 3 H).

[0298] 단계 3: 4-(3-(N-메틸프로피온아미도)-4-니트로페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0299] 상기 단계 2에서 제조된 화합물(460 mg)을 디메틸포름이מיד(7 mL)에 용해시킨 다음, N-Boc-피페라진(460 mg) 및 탄산칼륨(340 mg)을 첨가하고 90 °C에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 그 후, 혼합물을 감압증류하여 용매를 제거하고 물을 첨가한 다음, 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출된 유기층을 포화 소금물로 세척한 뒤 소듐설페이트로 건조하고 여과하였다. 여과액을 감압농축하여 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 노란색 고체인 목적화합물(272.3 mg)을 얻었다.

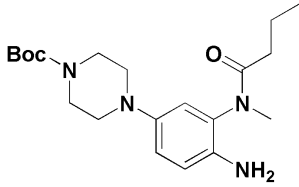
[0300] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14(d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.83(d, J = 9.3Hz, 1H), 6.61(s, 1 H), 3.69-3.54(m, 4 H), 3.49-3.37(m, 4H), 3.20(s, 3H), 2.13-1.92 (m, 2 H), 1.49(s, 9 H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0301] 단계 4: tert-부틸4-(4-아미노-3-(N-메틸프로피온아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0302] 상기 단계 3에서 제조된 화합물(272.3 mg, 0.69 mmol)을 에틸아세테이트와 에탄올을 혼합한 용액(2 mL)에 용해시키고, 10 % Pd/C(70 mg)을 첨가한 다음, 수소 분위기 하에서 상온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 그 후, 혼합물에서 셀라이트로 Pd/C을 제거하고, 감압농축하여 노란색 고체인 목적화합물(231.2 mg)을 얻었다.

[0303] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.84-6.80 (m, 1 H), 6.79-6.72 (m, 1 H), 6.66 (br, 1 H), 3.67-3.46 (m, 6 H), 3.18 (s, 3 H), 3.01-2.92 (m, 4 H), 2.20-1.99 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0304] <제조예 13> tert-부틸 4-(4-아미노-3-(N-메틸부틸아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0305]

[0306] 단계 1: N-(5-클로로-2-니트로페닐)-N-메틸부틸아미드의 제조

[0307] 프로피오닐클로라이드를 사용하는 대신에 부틸클로라이드(1 ml)를 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 12의 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 노란색 고체인 목적화합물을 얻었다.

[0308] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01(d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 1.96 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.65-1.52 (m, 2 H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

[0309] 단계 2: tert-부틸-4-(3-(N-메틸부틸아미도)-4-니트로페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0310] N-(5-클로로-2-니트로페닐)-N-메틸프로피온아미드를 사용하는 대신에 상기 단계 1에서 제조된 N-(5-클로로-2-니트로페닐)-N-메틸부틸아미드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 12의 단계 3과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(240 mg)을 얻었다.

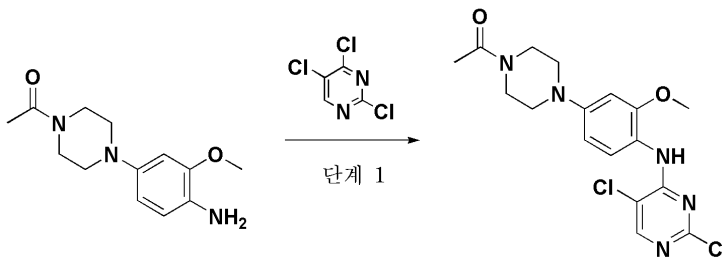
[0311] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.62-6.56 (m, 1 H), 3.68-3.54 (m, 4 H), 3.50-3.34 (m, 4 H), 3.20 (s, 3 H), 1.95 (q, J = 7.8 Hz, 2 H), 1.65-1.54 (m, 4 H), 1.50 (s, 9 H), 1.26 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

[0312] 단계 3: tert-부틸-4-(4-아미노-3-(N-메틸부틸아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0313] 4-(3-(N-메틸프로피온아미도)-4-니트로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 대신에 상기 단계 2에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 12의 단계 4와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(220 mg)을 얻었다.

[0314] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.84(d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 3.66-3.39 (m, 6 H), 3.18 (s, 3 H), 3.03-2.92 (m, 4 H), 2.15-1.96 (m, 2 H), 1.69-1.53 (m, 4 H), 1.48 (s, 9 H), 1.25 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 1.10-1.01 (m, 2 H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

[0315] <제조예 14> 1-(4-(4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



[0316]

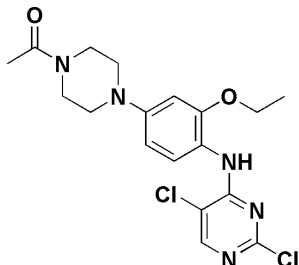
[0317] 상기 제조예 1에서 제조된 1-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논(150 mg), 2,4,5-트리클로로피리미딘(120 mg) 및 탄산칼륨(120 mg)을 디메틸포름아미드(2 mL)에 녹이고 80 °C에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 상기 혼합물의 디메틸포름아미드를 감압으로 제거하고 물을 첨가하여 고체를 형성하였다. 상기 고체를 여과하여 목적화합물을 얻었다.

[0318] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 6.58 (dd, J = 2.5,

8.8 Hz, 1 H), 6.54 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.78 (m, 2 H), 3.64 (m, 2 H), 3.16 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H).

[0319] Mass(M+H)<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 395.09, found 396.1;

[0320] <제조예 15> 1-(4-(4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일아미노)-3-에톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조

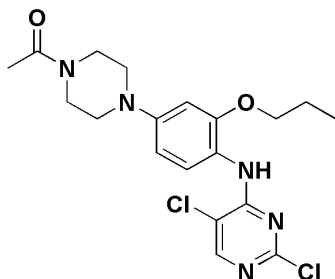


[0321]

[0322] 출발물질로 1-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논을 사용하는 대신에 제조예 2에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 14와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0323] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.04(s, 1H), 6.61-6.59(m, 1H), 6.56(s, 1H), 4.15(t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.81(t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.66(t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.21-3.14(m, 4H), 2.17(s, 3H), 1.51(t, J = 7.0 Hz, 3H)

[0324] <제조예 16> 1-(4-(4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일아미노)-3-프로폭시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조

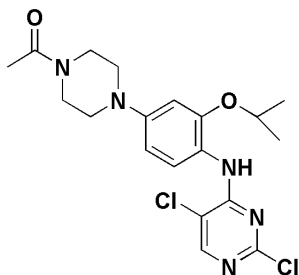


[0325]

[0326] 출발물질로 제조예 14에서 1-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논을 사용하는 대신에 제조예 3에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 14와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0327] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37(d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.06(s, 1H), 6.60-6.58(m, 1H), 6.55(s, 1H), 4.04(t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.80(t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.65(t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.18(t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.15(t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.17(s, 3H), 1.91(sextet, J = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 1.11(t, J = 7.4 Hz, 3H)

[0328] <제조예 17> 1-(4-(4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일아미노)-3-이소프로폭시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조

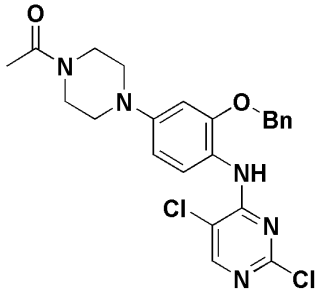


[0329]

[0330] 1-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논을 사용하는 대신에 제조예 4에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 14와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0331]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 8.08(s, 1H), 6.61-6.54(m, 2H), 4.64-4.55(m, 1H), 3.80-3.77(m, 2H), 3.65-3.62(m, 2H), 3.17-3.08(m, 4H), 2.15(s, 3H), 1.41(s, 3H), 1.39(s, 3H)

[0332] <제조예 18> 1-(4-(3-(벤질옥시)-4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조

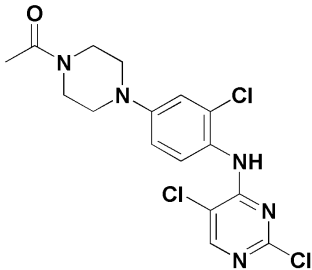


[0333]

[0334] 출발물질로 1-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논을 사용하는 대신에 제조예 5에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 14와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0335]  $\text{Mass}(\text{M}+\text{H}^+)$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$  471.12, found 471.77

[0336] <제조예 19> 1-(4-(3-클로로-4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조

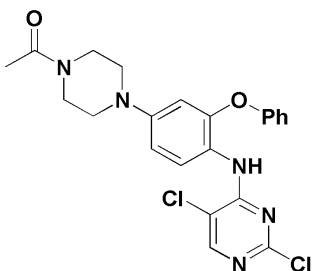


[0337]

[0338] 출발물질로 1-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논을 사용하는 대신에 제조예 6에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 14와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0339]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20(d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 6.89(dd,  $J = 2.8, 9.1$  Hz, 1H), 6.76(dd,  $J = 2.8, 9.1$  Hz, 1H), 3.75(m, 2H), 3.61(m, 2H), 3.41(m, 4H), 2.12(s, 3H).

[0340] <제조예 20> 1-(4-(4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일아미노)-3-페녹시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



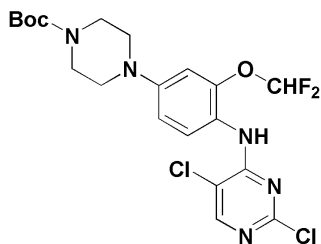
[0341]

[0342] 출발물질로 1-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논을 사용하는 대신 제조예 7에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 14와 동일한 방법으로 수행하여 얻은 고체 화합물을 메틸렌클로라

이드(4 ml)에 용해시키고 트리플로로아세트산(2 ml)을 첨가하여 상온에서 10분간 교반시켰다. 상기 혼합물을 감압농축한 후, 아세트산 무수물(0.01 ml), 트리에틸아민(0.2 ml) 및 메틸렌클로라이드(2 ml)을 첨가하여 2시간 동안 교반시켰다. 그 후, 포화 소듐바이카보네이트 수용액을 첨가하고, 에틸아세테이트로 추출한 다음, 추출한 유기층을 포화 소듐바이카보네이트로 세척하였다. 세척된 유기층을 소듐설페이트로 건조시키고 여과하여 감압농축하였다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산/에틸아세테이트)로 분리하여 목적화합물을 얻었다.

[0343]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32(d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 5.6-7.4(m, 7H), 3.73(m, 2H), 3.59(m, 2H), 3.15(m, 4H), 2.12(s, 3H).

[0344] <제조예 21> tert-부틸-4-(4-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



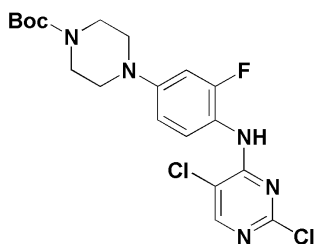
[0345]

[0346] 출발물질로 1-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논을 사용하는 대신에 제조예 8에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 14와 동일한 방법으로 수행하여 목적 화합물을 얻었다.

[0347]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.82(d, J = 14 Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 6.7-7.2(m, 3H), 3.40(m, 4H), 3.19(m, 2H), 3.11(m, 2H), 1.37(s, 9H);

[0348]  $\text{Mass}(\text{M}+\text{H}^+)$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$  489.11, found 489.65.

[0349] <제조예 22> 4-(4-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



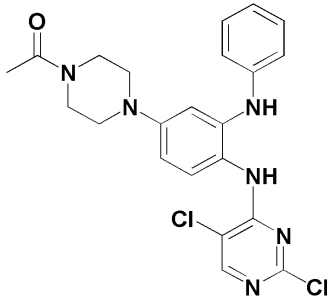
[0350]

[0351] 출발물질로 1-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논을 사용하는 대신에 제조예 9에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 14와 동일한 방법으로 수행하여 목적 화합물을 얻었다.

[0352]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.15(s, 1H), 6.65-6.8(m, 3H), 3.58(m, 4H), 3.15(m, 4H), 1.55(s, 9H);

[0353]  $\text{Mass}(\text{M}+\text{H}^+)$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_2$  441.11, found 441.94.

[0354] <제조예 23> 1-(4-(4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일아미노)-3-(페닐아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조

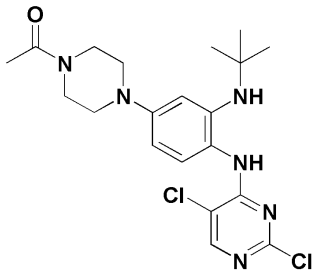


[0355]

[0356] 상기 제조예 10에서 제조된 화합물(114.5 mg), 2,4,5-트리클로로피리미딘(40  $\mu$ l) 및 탄산칼륨(80 mg)을 디메틸포름아미드(1.5 ml)에 용해시키고 80 °C에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 그 후, 혼합물을 상온을 냉각시키고, 감압증류하여 용매를 제거한 다음, 물을 첨가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출한 유기층을 포화 소금물로 세척한 다음 소듐설페이트로 건조시키고, 감압농축하였다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸아세테이트/헥산/메탄올=4/4/1)로 분리하여 갈색 고체인 목적화합물(115 mg)을 얻었다.

[0357]  $^1$ H-NMR(300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.24(s, 1H), 7.67(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37-7.08(m, 5H), 6.92(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.84(br, 2H), 6.59(s, 1H), 3.80-3.68(m, 2H), 3.67-1.54 ( m, 2H), 3.20-3.05(m, 4H), 2.12(s, 3H).

[0358] <제조예 24> 1-(4-(3-(tert-부틸아미노)-4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조

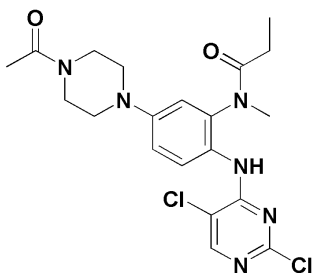


[0359]

[0360] 출발물질로 제조예 10에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 11에서 제조된 화합물(110 mg)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 23과 동일한 방법으로 수행하여 갈색 고체인 목적화합물(115 mg)을 얻었다.

[0361]  $^1$ H-NMR(300 MHz,  $CD_3OH$ )  $\delta$  8.17(s, 1H), 7.53(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 6.45(dd, J = 1.9, 9.0 Hz, 1H), 3.80-3.61(m, 5H), 3.30-3.11(m, 5H), 2.15(s, 3H), 1.28(s, 9H).

[0362] <제조예 25> N-(5-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(2,5-디클로로피리미딘-4-일아미노)페닐)-N-메틸프로피온아미드의 제조

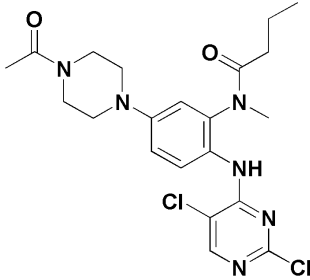


[0363]

[0364] 출발물질로 제조예 10에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 12에서 제조된 화합물(231 mg)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 23과 동일한 방법으로 수행하여 갈색 고체인 목적화합물(115 mg)을 얻었다.

[0365]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31(d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.04-6.96(m, 1H), 6.73(s, 1H), 3.67-3.53(m, 4H), 3.37(s, 1H), 3.22(s, 3H), 3.19-3.08(m, 4H), 2.19-1.96(m, 2H), 1.50(s, 9H), 1.26(t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

[0366] <제조예 26> tert-부틸-4-(4-(92,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(N-메틸부틸아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



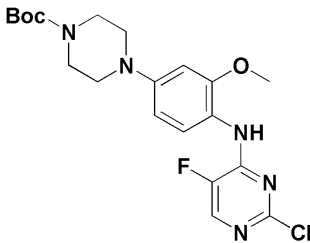
[0367]

[0368] 출발물질로 제조예 1에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 13에서 제조된 화합물(231 mg)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 14와 동일한 방법으로 수행하여 갈색 고체인 목적화합물(87 mg)을 얻었다.

[0369]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29(d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.01(d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 3.61(s, 4H), 3.48-3.35(m, 1H), 3.22(s, 3H), 3.16(s, 4H), 2.14-1.93(m, 2H), 1.65-1.50(m, 2H), 1.49(s, 9H), 0.82(t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);

[0370] Mass( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$  522.19, found 522.85.

[0371] <제조예 27> tert-부틸-4-(4-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

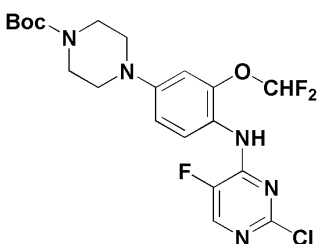


[0372]

[0373] 출발물질로 2,4,5-트리클로로피리미딘을 사용하는 대신에 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 14와 동일한 방법으로 수행하여 회색 고체인 목적화합물(900 mg)을 얻었다.

[0374]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31(d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.51(s, 1H), 6.58(d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 3.91(s, 3H), 3.60(t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 3.12(t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 1.49(s, 9H).

[0375] <제조예 28> tert-부틸-4-(4-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

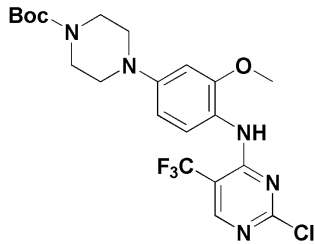


[0376]

[0377] 출발물질로 2,4,5-트리클로로피리미딘을 사용하는 대신에 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘을 사용하고, 제조예 1에서 제조된 화합물 대신에 제조예 8에서 제조된 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 제조예 14와 동일한 방법으로 수행하여 회색 고체인 목적화합물(850 mg)을 얻었다.

[0378]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19(d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.20(s, 1H), 6.86(d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 6.56(t, J = 7.45 Hz, 1H), 3.63-3.59(m, 4H), 3.20-3.15(m, 4H), 1.51(s, 6H).

[0379] <제조예 29> tert-부틸-4-(4-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일-아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

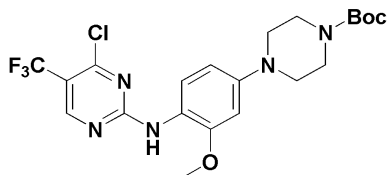


[0380]

[0381] 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘(800 mg) 및 탄산칼륨(510 mg)을 n-부탄올(15 ml)에 용해시킨 다음, n-부탄올(5 ml)에 4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트(1.13 g)를 용해시킨 반응 용액을 적가하고 상온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 감압증류하여 용매를 제거하고 에틸아세테이트를 첨가한 후, 포화 소금물로 세척한다. 세척된 유기층을 소듐설페이트로 건조시키고, 감압농축하였다. 농축된 혼합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물(430 mg)을 얻었다.

[0382]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35(s, 1H), 8.22(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 6.57(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 3.90(s, 3H), 3.59(s, 4H), 3.13(s, 4H), 1.49(s, 9H).

[0383] <제조예 30> tert-부틸-4-(4-((4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

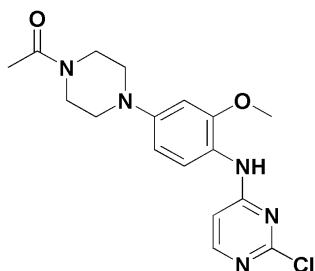


[0384]

[0385] 상기 제조예 29와 동일한 방법으로 수행하여 부반응 생성물로 목적화합물(286 mg)을 얻었다.

[0386]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52(s, 1H), 8.16(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 6.54(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.59(s, 4H), 3.11(s, 4H), 1.48(s, 9H).

[0387] <제조예 31> 1-(4-(4-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



[0388]



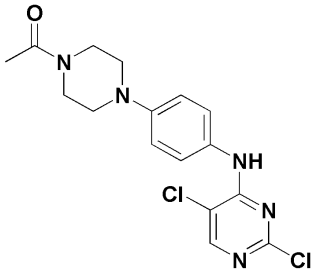
[0389] 출발물질로 2,4,5-트리클로로피리미딘을 사용하는 대신에 2,4-디클로로피리미딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 14와 동일한 방법으로 수행하여 갈색 고체인 목적화합물을 얻었다.

[0390] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.21(s, 1H), 8.00(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.33(m, 1H), 6.68(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.53(dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.58(s, 4H), 3.20(s, 2H), 3.12(m, 2H), 2.05(s, 3H);

[0391] Mass(M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 361.13, found 361.90.

[0392]

[0393] <제조예 32> 1-(4-(4-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조

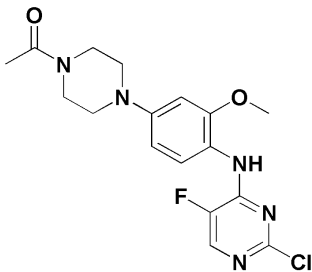


[0394]

[0395] 출발물질로 제조예 1에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 1-(4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)에탄논을 사용한 것을 제외하고, 상기 제조예 14와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0396] Mass(M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O 365.08, found 366.1

[0397] <제조예 33> 1-(4-(4-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조

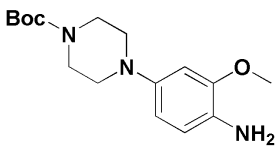


[0398]

[0399] 출발물질로 2,4,5-트리플로로피리미딘을 사용하는 대신에 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 14와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0400] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 6.62-6.59(m, 1H), 6.56(s, 1H), 3.94(s, 3H), 3.82-3.80(m, 2H), 3.67-3.65(m, 2H), 3.20-3.15(m, 4H), 2.17(s, 3H).

[0401] <제조예 34> tert-부틸-4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



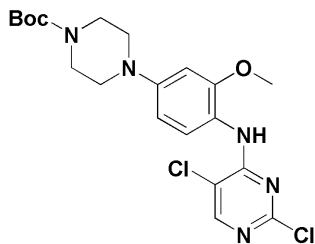
[0402]

[0403] N-아세틸피페라진을 사용하는 대신에 N-Boc-피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0404] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.65(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 6.41(d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.84(s, 3H),

3.56(m, 4H), 2.98(m, 4H), 1.48(s, 9H).

[0405] <제조예 35> tert-부틸-4-(4-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

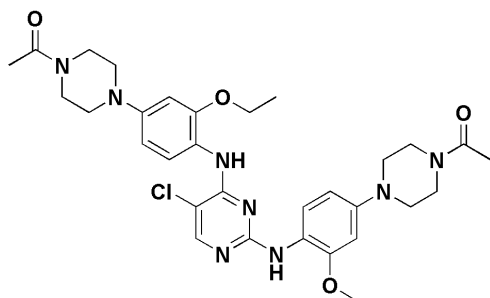


[0406]

[0407] 제조예 8에서 제조된 화합물 대신에 제조예 34에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 21과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0408] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.88(s, 1H), 6.62-6.53(m, 2H), 3.93(s, 3H), 3.60(m, 4H), 3.14(m, 4H), 1.49(s, 9H).

[0409] <실시예 1> 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-에톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



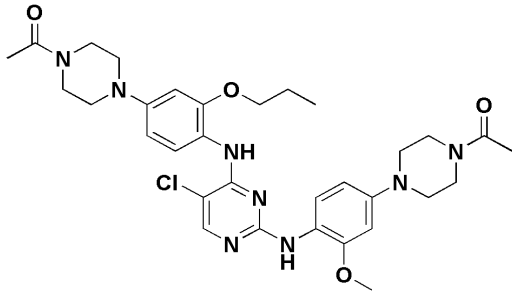
[0410]

[0411] 상기 제조예 1에서 제조된 1-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논(40 mg)과 상기 제조예 15에서 제조된 1-(4-(4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일아미노)-3-에톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논(50 mg)을 0.08 M HCl 에톡시에탄올 용액(1.2 mL)에 녹인 후, 115 °C에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 반응이 종료된 후, 상기 혼합물의 용매를 감압으로 제거하고 에틸아세테이트로 푼 뒤 포화 소듐카보네이트 수용액으로 중화시킨 후, 추출된 유기층에서 소듐설페이트로 물을 제거하고, 감압으로 용매를 제거하였다. 상기 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

[0412] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.19(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.27(s, 1H), 6.57-6.52(m, 4H), 4.14(q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.82-3.78(m, 4H), 3.68-3.65(m, 4H), 3.18-3.10(m, 8H), 2.19(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.51(t, J = 6.7 Hz, 3H);

[0413] Mass(M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 622.27, found 623.01.

[0414] <실시예 2> 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-프로폭시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



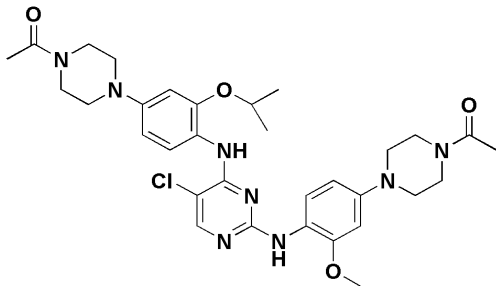
[0415]

[0416] 출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 16에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0417]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34(d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.14(d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.83(s, 1H), 6.57(s, 2H), 6.53(d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.03(t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.82(t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.69-3.65(m, 4H), 3.19-3.11(m, 8H), 2.19(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.91(sextet, J = 13.4, 7.1 Hz, 2H), 1.12(t, J = 7.6 Hz, 3H);

[0418] Mass( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{ClN}_8\text{O}_4$  636.29, found 637.05.

[0419] <실시예 3> 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-이소프로폭시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



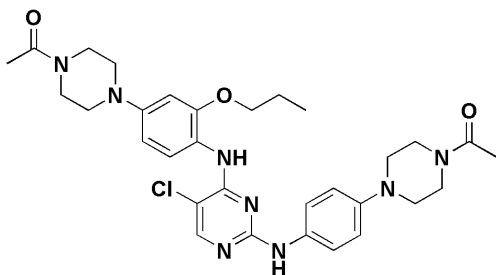
[0420]

[0421] 출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 17에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0422]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.11-8.03(m, 1H), 7.98-7.90(m, 2H), 6.60-6.46(m, 4H), 4.64-4.35(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.85-3.75(m, 4H), 3.69-3.60(m, 4H), 3.20-3.07(m, 8H), 2.16(s, 6H), 1.42(s, 3H), 1.40(s, 3H);

[0423] Mass( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{ClN}_8\text{O}_4$  636.29, found 637.05.

[0424] <실시예 4> 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-프로폭시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



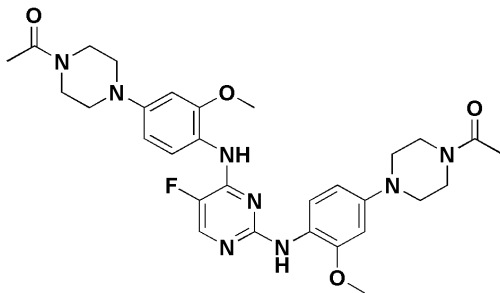
[0425]

[0426] 출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 16에서 제조된 화합물을 사용하고, 1-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논을 사용하는 대신 1-(4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)에타논을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0427]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.47(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.84(s, 1H), 6.57(s, 1H), 6.50(d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.03(t, J = 6.27, 2H), 3.83-3.80(m, 4H), 3.68-3.65(m, 4H), 3.18-3.11(m, 8H), 2.19(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.91(sextet, J = 14.5, 7.4 Hz, 2H), 1.12(t, J = 7.4 Hz, 3H);

[0428] Mass( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{ClN}_8\text{O}_3$  606.28, found 607.21.

[0429] <실시예 5> 1,1'-(4,4'-(4,4'-(5-플루오로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일)비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에타논의 제조

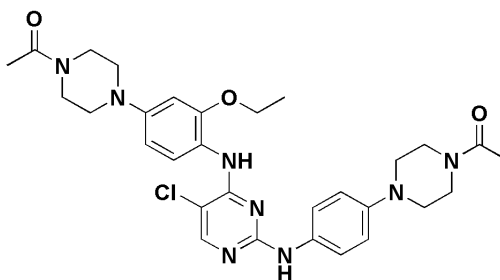


[0430]

[0431] 출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 33에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0432]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.21(s, 1H), 6.58-6.47(m, 3H), 3.91(s, 3H), 3.88(m, 3H), 3.83-3.74(m, 4H), 3.70-3.59(m, 4H), 3.18-3.04(m, 8H), 2.16(s, 3H), 2.15(s, 3H); Mass( $\text{M}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{FN}_8\text{O}_4$  592.29, found 592.20.

[0433] <실시예 6> 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-에톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



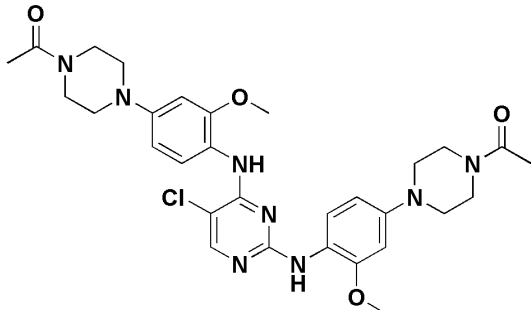
[0434]

[0435] 출발물질로 제조예 1에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 1-(4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)에타논을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0436]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55(s, 1H), 8.05(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.61-7.51(m, 2H), 4.19-4.10(m, 2H), 4.06-3.95(m, 2H), 3.93-3.81(m, 4H), 3.80-3.72(m, 2H), 3.40-3.19(m, 8H), 2.18(s, 6H), 2.15(t, J = 7.24 Hz, 3H);

[0437] Mass(M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>3</sub> 592.26, found 591.15.

[0438] <실시예 7> 1,1'-(4,4'-(4,4'-(5-클로로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일)비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에탄논의 제조



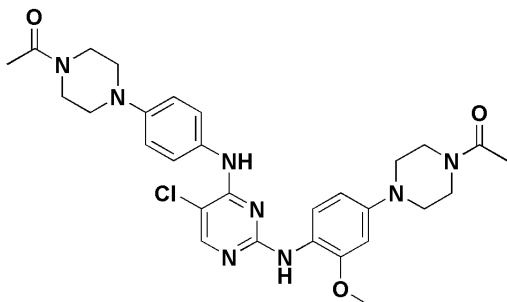
[0439]

[0440] 출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 14에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0441] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.15(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.57(s, 1H), 6.53(m, 4H), 3.92(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.81(m, 4H), 3.67(m, 4H), 3.12(m, 8H), 2.16(s, 3H), 2.15(s, 3H);

[0442] Mass(M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 608.26, found 609.17.

[0443] <실시예 8> 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



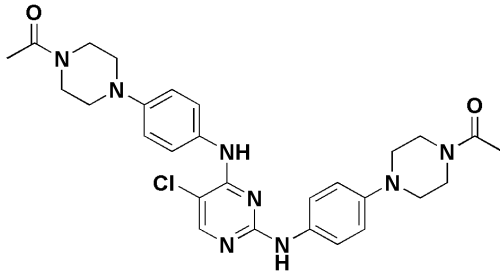
[0444]

[0445] 출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 32에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0446] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.50(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.28(s, 1H), 6.95(d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.92(s, 1H), 6.52(d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.42(dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.80(m, 4H), 3.62(m, 4H), 3.19(m, 4H), 3.08(m, 4H), 2.16(s, 3H), 2.15(s, 3H);

[0447] Mass(M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>3</sub> 578.25, found 579.13.

[0448] <실시예 9> 1,1'-(4,4'-(4,4'-(5-클로로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일)비스(4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에탄논의 제조



[0449]

[0450]

출발물질로 제조예 15의 화합물을 사용하는 대신에 제조예 32에서 제조된 화합물을 사용하고, 제조예 1에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 1-(4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)에타논을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0451]

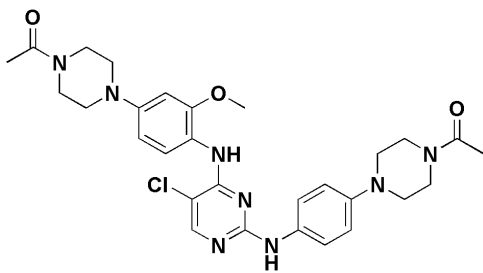
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01(s, 1H), 7.48(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.41(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.93(d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.92(s, 1H), 6.87(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.76(s, 1H), 3.79(m, 4H), 3.63(m, 4H), 3.16(m, 4H), 3.10(m, 4H), 2.16(s, 3H), 2.15(s, 3H);

[0452]

Mass( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_8\text{O}_2$  548.24, found 549.17.

[0453]

<실시예 10> 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



[0454]

[0455]

출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 14에서 제조된 화합물을 사용하고, 제조예 1에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 1-(4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)에타논을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0456]

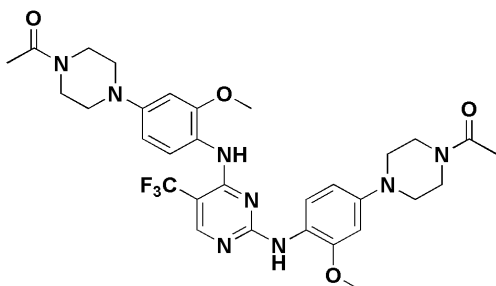
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.43(m, 2H), 6.90(m, 2H), 6.79(s, 1H), 6.55(s, 1H), 6.49(d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.80(m, 4H), 3.63(m, 4H), 3.12(m, 8H), 2.16(s, 3H), 2.15(s, 3H);

[0457]

Mass( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{ClN}_8\text{O}_3$  578.25, found 579.07.

[0458]

<실시예 11> 1,1'-(4,4'-(4,4'-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일)비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))다이에타논의 제조



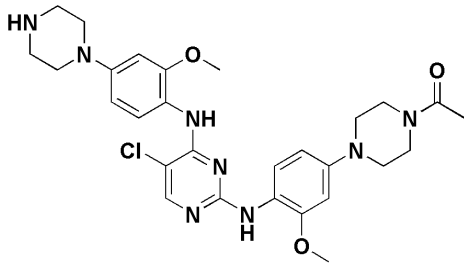
[0459]

[0460] 상기 제조예 1에서 제조된 1-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논(250 mg)과 포타슘카보네이트(120 mg)를 DMF(2 mL)에 녹이고 0 °C에서 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘(100 mg)을 조금씩 가한 후, 100 °C에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후, 상기 혼합물의 디메틸포름아미드를 감압으로 제거하고 물을 가하여 고체를 얻은 후, 여과하여 흰색 고체의 목적화합물을 얻었다.

[0461]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27(s, 1H), 8.15(m, 2H), 7.44(s, 1H), 7.39(s, 1H), 6.54(m, 2H), 6.51(m, 1H), 6.42(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.80(m, 4H), 3.70(m, 4H), 3.16(m, 8H), 2.17(s, 6H);

[0462]  $\text{Mass}(\text{M}+\text{H}^+)$  calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_4$  642.29, found 643.06.

[0463] <실시예 12> 1-(4-(4-(5-클로로-4-(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



[0464]

[0465] 단계 1: tert-부틸-4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0466] 출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 35에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

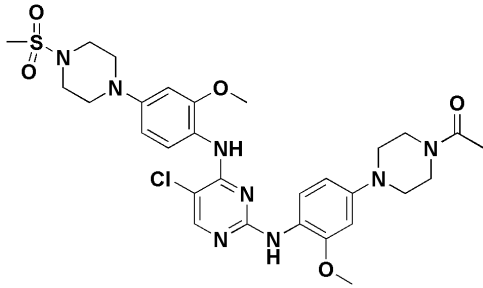
[0467] 단계 2: 1-(4-(4-(5-클로로-4-(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조

[0468] 상기 단계 1에서 제조된 화합물을 메틸렌클로라이드(10 ml)에 녹인 후, 4 M 염산(디옥산 용액, 2 ml)를 가하고 상온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 그 후, 혼합물을 감압증류하고, 메틸렌클로라이드에 용해시켰다. 상기 혼합용액을 포화 소듐바이카보네이트 수용액으로 중화시킨 다음, 소금물로 세척하고 유기층을 소듐설페이트로 건조하였다. 건조처리된 유기층을 감압농축하여 별도의 정제없이 목적화합물을 얻었다.

[0469]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89(s, 1H), 7.77-7.70(m, 2H), 6.67-6.64(m, 2H), 6.49-6.47(m, 1H), 6.41-6.38(m, 1H), 3.84(s, 6H), 3.75-3.64(m, 4H), 3.17-3.06(m, 8H), 3.02-2.97(m, 4H), 2.15(s, 3H);

[0470]  $\text{Mass}(\text{M}+\text{H}^+)$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClN}_8\text{O}_3$  566.25, found 566.92.

[0471] <실시예 13> 1-(4-(4-(5-클로로-4-(2-메톡시-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



[0472]

[0473]

상기 실시예 12에서 제조된 화합물(20 mg)을 메틸렌클로라이드(1 mL)에 녹이고 0 °C에서 교반시킨 후, 여기에 트리에틸아민(10  $\mu$ l)와 메탄설포닐클로라이드(10  $\mu$ l)를 가하여 0 °C에서 교반시켰다. 5분 뒤 메탄올을 소량 가하고 반응 혼합물의 용매를 감압으로 제거하였다. 상기 혼합물을 HPLC로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

[0474]

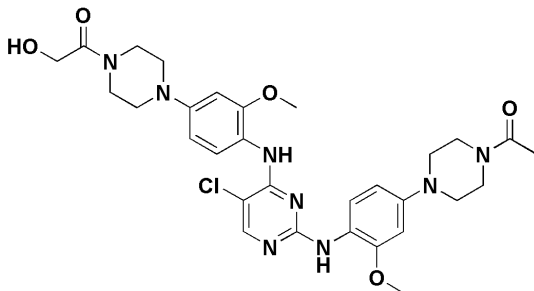
$^1$ H-NMR(300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.37(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.35-7.26(m, 2H), 6.75(s, 1H), 6.65(s, 1H), 6.54(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.35-6.30(m, 1H), 3.79(s, 6H), 3.59-3.57(m, 4H), 3.30-3.27(m, 8H), 3.16-3.10(m, 4H), 2.96(s, 3H), 2.20(s, 3H);

[0475]

Mass( $M+H^+$ ) calcd for  $C_{29}H_{37}ClN_8O_5S$  644.23, found 644.88.

[0476]

<실시예 14> 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2-하이드록시에탄논의 제조



[0477]

[0478]

상기 실시예 12에서 제조된 화합물(20 mg)을 글리콜 산(8 mg), EDCI(20 mg) 및 DMAP(5.4 mg)를 메틸렌클로라이드(1 ml)에 용해시키고 상온에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후 감압으로 혼합물의 용매를 제거하고, 용매가 제거된 혼합물을 에틸아세테이트로 묶힌 다음, 포화 암모늄클로라이드 수용액으로 씻어주었다. 이렇게 얻어낸 유기층에서 소듐설페이트로 물을 제거하고 감압으로 용매를 제거하였다. 이 반응 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체의 목적화합물을 얻었다.

[0479]

$^1$ H-NMR(300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.59(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.29(s, 1H), 6.59-6.47(m, 3H), 4.24(s, 2H), 3.94-3.74(m, 10H), 3.69-3.60(m, 2H), 3.53-3.44(m, 2H), 3.22-3.00(m, 8H), 2.16(s, 3H);

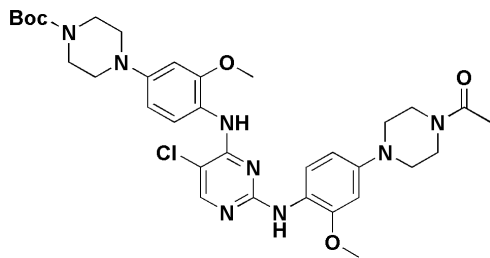
[0480]

Mass( $M+H^+$ ) calcd for  $C_{30}H_{37}ClN_8O_5$  624.25, found 624.90.

[0481]

<실시예 15> tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조





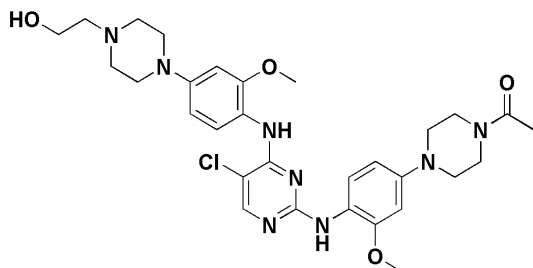
[0482]

[0483] 상기 실시예 12의 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 흰색 고체의 목적 화합물을 얻었다.

[0484]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27(d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.16(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.56(s, 1H), 6.58-6.48(m, 5H), 3.67-3.56(m, 6H), 3.16-3.05(m, 8H), 2.15(s, 3H), 1.49(s, 9H);

[0485]  $\text{Mass}(\text{M}+\text{H}^+)$  calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{ClN}_8\text{O}_5$  666.30, found 667.02.

[0486] <실시예 16> 1-(4-(4-(5-클로로-4-(4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄올의 제조



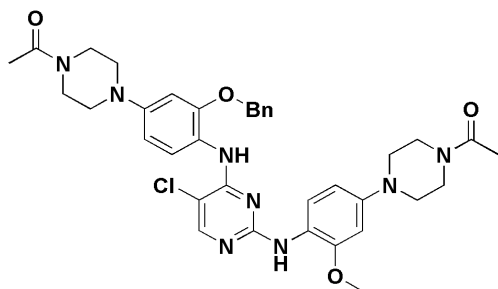
[0487]

[0488] 상기 실시예 12에서 제조된 화합물(30 mg), 2-브로모에탄올(5.7  $\mu\text{l}$ ) 및 포타슘카보네이트(22 mg)를 디메틸포름아미드(1.5 mL)에 녹이고 60  $^\circ\text{C}$ 에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 반응이 종료된 후 감압으로 디메틸포름아미드를 제거한 뒤 물을 가하고 에틸아세테이트로 유기층을 추출하였다. 이렇게 얻어낸 유기층을 포화 소금물로 씻어낸 뒤 소듐설페이트로 물을 제거하고 감압으로 용매를 제거한 후, 상기 혼합물을 HPLC로 정제하여 노란색의 오일의 목적화합물을 얻었다.

[0489]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98(s, 1H), 7.70(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.59(d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.50(d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.05-3.99(m, 2H), 3.96(t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.83-3.69(m, 6H), 3.56-3.45(m, 2H), 3.39(t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.29-3.19(m, 6H), 2.17(s, 3H);

[0490]  $\text{Mass}(\text{M}+\text{H}^+)$  calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{ClN}_8\text{O}_4$  610.27, found 610.93.

[0491] <실시예 17> 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(벤질옥시)페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄올의 제조



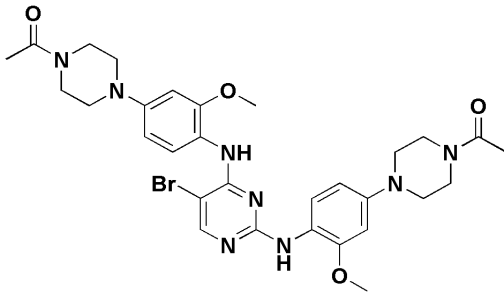
[0492]

[0493] 출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 18에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0494]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.25(br, 1H), 8.13(s, 1H), 7.31(m, 7H), 6.84(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.53(dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.32(br, 1H), 5.13(s, 2H), 3.77(s, 3H), 3.15(m, 7H), 2.07(s, 3H), 2.05(s, 3H);

[0495] Mass( $M+H^+$ ) calcd for  $C_{36}H_{41}ClN_6O_4$  684.29, found 684.84.

[0496] <실시예 18> 1,1'-(4,4'-(4,4'-(5-브로모피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디디)비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))다이에탄논의 제조



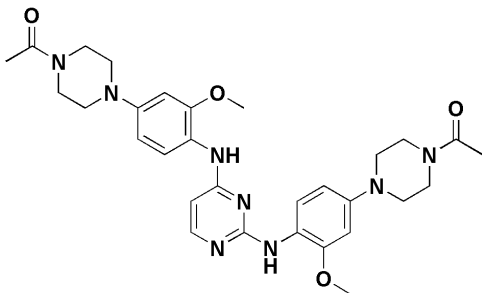
[0497]

[0498] 1-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논(200 mg)과 포타슘카보네이트(230 mg)를 디메틸포름아미드(3 mL)에 녹이고 0 °C에서 5-브로모-2,4-디클로로피리미딘(70 mg)을 조금씩 가하여 이를 100 °C에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후, 상기 반응혼합물의 디메틸포름아미드를 감압으로 제거하고 물을 가하여 고체를 생성하고, 이를 여과하여 흰색 고체의 목적화합물을 얻었다.

[0499]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.10(br, 1H), 8.15(br, 1H), 7.30(br, 1H), 7.20(br, 1H), 6.68(br, 1H), 6.60(br, 1H), 6.42(m, 1H), 6.23(br, 1H), 3.71(s, 6H), 3.50(m, 4H), 3.41(m, 4H), 3.08(m, 8H), 1.99(s, 6H);

[0500] Mass( $M+H^+$ ) calcd for  $C_{30}H_{37}BrN_6O_4$  652.21, found 652.85.

[0501] <실시예 19> 1,1'-(4,4'-(4,4'-(피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))다이에탄논의 제조



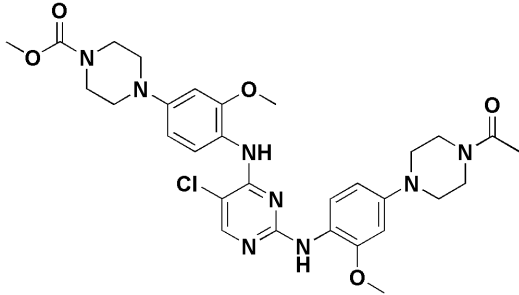
[0502]

[0503] 출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 31에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 반응을 수행하고, reverse phase HPLC로 한번 더 정제하여 목적화합물을 얻었다.

[0504]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.64(br, 1H), 10.0(s, 1H), 9.51(br, 1H), 7.72(br, 1H), 7.46(br, 1H), 7.28(br, 1H), 6.69(s, 2H), 6.56(br, 1H), 6.48(s, 1H), 6.46(s, 1H), 3.81(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.16(m, 8H), 2.01(s, 6H);

[0505] Mass(M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 574.30, found 574.95.

[0506] <실시예 20> 메틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



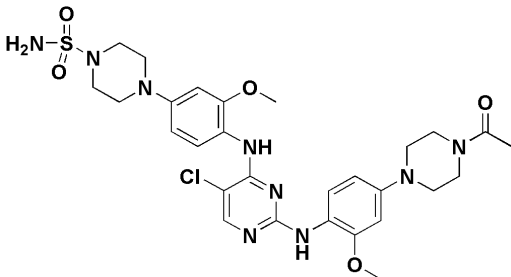
[0507]

[0508] 메탄설포닐클로라이드를 사용하는 대신에 메틸카르보노클로리데이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하여 흰색 고체의 목적화합물을 얻었다.

[0509] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.98(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.59(d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.76-.6.69(m, 3H), 6.52(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.47(d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.92(s, 1H), 3.90-3.83(m, 6H), 3.79-3.73(m, 3H), 3.72-3.61(m, 8H), 3.29-3.17(m, 8H), 2.17(s, 3H);

[0510] Mass(M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>5</sub> Exact Mass: 624.26, found 624.90.

[0511] <실시예 21> 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-설포나미드의 제조



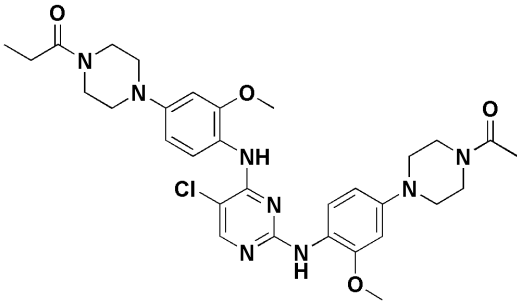
[0512]

[0513] 글리콜 산을 사용하는 대신에 디설파미드를 사용하여 트리에틸아민(10 μl)을 가한 후 2시간 동안 환류시킨 것을 제외하고, 상기 실시예 14와 동일한 방법으로 수행하여 흰색 고체의 목적화합물을 얻었다.

[0514] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.99(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.28(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 6.68(s, 1H), 6.58(d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 4.22(s, 1H), 3.84(s, 6H), 3.76-3.69(m, 4H), 3.35-3.17(m, 12H), 2.16(s, 3H);

[0515] Mass(M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>5</sub>S Exact Mass: 645.22, found 645.89.

[0516] <실시예 22> 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)프로판-1-온의 제조



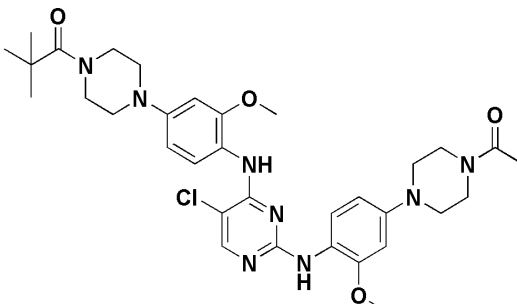
[0517]

[0518] 메탄설포닐클로라이드를 사용하는 대신에 프로피온산을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하여 흰색 고체의 목적화합물을 얻었다.

[0519]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.35(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.30(m, 2H), 6.72(s, 1H), 6.65(s, 1H), 6.50(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.30(m, 1H), 3.78(s, 6H), 3.17(m, 12H), 2.38(q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.05(s, 3H), 1.02(t, J = 7.4 Hz, 3H);

[0520]  $\text{Mass}(\text{M}+\text{H}^+)$  calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{ClN}_8\text{O}_4$  Exact Mass: 622.28, found 623.12.

[0521] <실시예 23> 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온의 제조



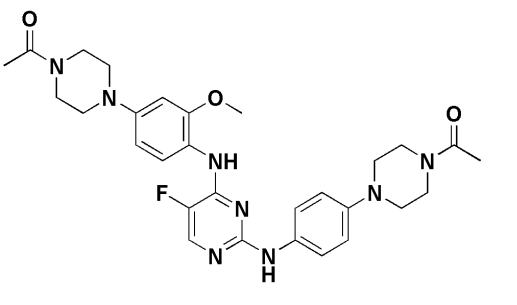
[0522]

[0523] 메탄설포닐클로라이드를 사용하는 대신에 피발로일클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0524]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.90(s, 1H), 7.79(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.74(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.48(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.36(d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.82-3.77(m, 4H), 3.67(dt, J = 16.8, 4.6 Hz, 4H), 3.19-3.03(m, 8H), 2.13(s, 3H), 1.30(s, 9H);

[0525]  $\text{Mass}(\text{M}+\text{H}^+)$  calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{ClN}_8\text{O}_4$  Exact Mass: 650.31, found 650.96.

[0526] <실시예 24> 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



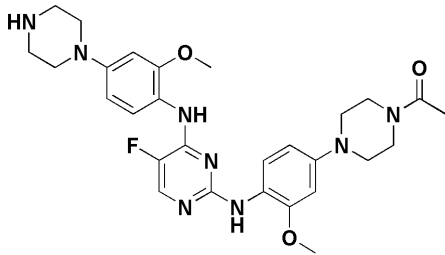
[0527]

[0528] 출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 33에서 제조된 화합물을 사용하고, 1-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논을 사용하는 대신 1-(4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)에타논을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0529] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 6.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.79 (d, J = 4.3 Hz, 4 H), 3.64 (d, J = 4.3 Hz, 4 H), 3.12 (t, J = 4.3 Hz, 8 H), 2.15 (s, 6 H);

[0530] Mass (M + H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>3</sub> 562.64, found 562.89.

[0531] <실시예 25> 1-(4-(4-(5-플루오로-4-(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



[0532]

[0533] 단계 1: tert-부틸-4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0534] 출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 27에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

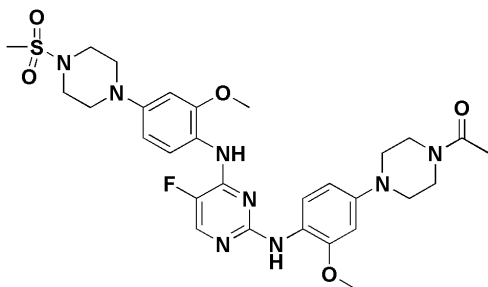
[0535] 단계 2: 1-(4-(4-(5-플루오로-4-(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조

[0536] 출발물질로 실시예 12의 단계 1에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 상기 단계 1에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12의 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0537] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81(s, 1H), 7.79 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.64(s, 1 H), 6.53(d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.40(d, J = 11 Hz, 1H), 3.84(s, 6 H), 3.75-3.67(m, 4H), 3.18-2.99(m, 12H), 2.15(s, 3H);

[0538] Mass(M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>3</sub> Exact Mass: 550.63, found 551.16.

[0539] <실시예 26> 1-(4-(4-(5-플루오로-4-(2-메톡시-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



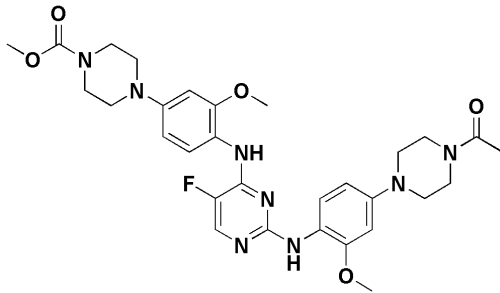
[0540]

[0541] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 25에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0542]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35(d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.18(d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.91(s, 1 H), 7.22(s, 1 H), 6.55(d, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.91(s, 3 H), 3.88(m, 3 H), 3.78(d, J = 4.0 Hz, 2 H), 3.64(s, 2 H), 3.42(d, J = 4.0 Hz, 4 H), 3.27(d, J = 4.0 Hz, 4 H), 3.10(s, 4 H), 2.85(s, 3 H), 2.15(s, 3 H);

[0543] Mass ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$  628.72, found 628.88.

[0544] <실시예 27> 메틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



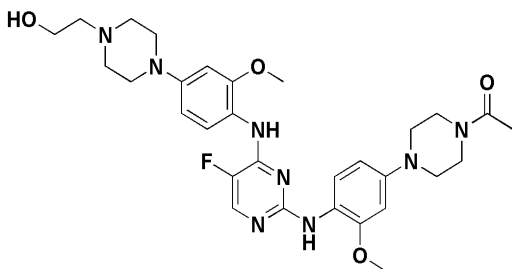
[0545]

[0546] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 25에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0547]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.31(d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.18(d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.89(s, 1 H), 6.55(d, J = 5.1 Hz, 3 H), 3.90(s, 3 H), 3.88(s, 3 H), 3.78(d, J = 4.2 Hz, 2 H), 3.74(s, 3 H), 3.65(s, 6 H), 3.11(d, J = 4.2 Hz, 8 H), 2.15(s, 3 H);

[0548] Mass ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{FN}_3\text{O}_5$  608.66, found 608.97.

[0549] <실시예 28> 1-(4-(4-(5-플루오로-4-(4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄올의 제조



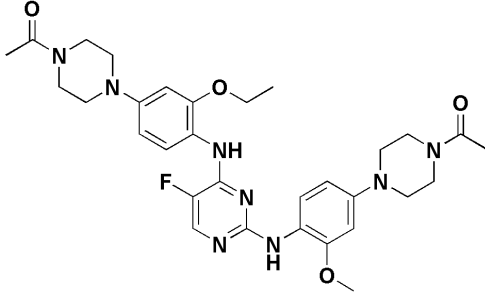
[0550]

[0551] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 25에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 16과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0552]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.29(d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.17(d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.89(s, 1 H), 7.21(s, 1 H), 6.55(s, 2 H), 6.54(s, 1 H), 6.51(d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.90(s, 3 H), 3.87(s, 3 H), 3.79(t, J = 4.9 Hz, 2 H), 3.71(t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.63(t, J = 4.9 Hz, 2 H), 3.22(t, J = 4.6 Hz, 4 H), 3.11(t, J = 4.9 Hz, 2 H), 3.08(t, J = 4.9 Hz, 2 H), 2.76(t, J = 4.6 Hz, 4 H), 2.67(t, J = 5.1 Hz, 2 H), 2.15(s, 3 H);

[0553] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $C_{30}H_{39}FN_8O_4$  594.68, found 594.93.

[0554] <실시예 29> 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-에톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



[0555]

[0556] 단계 1: 1-(4-(4-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-에톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조

[0557] 출발물질로 제조예 1에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 2에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 33과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

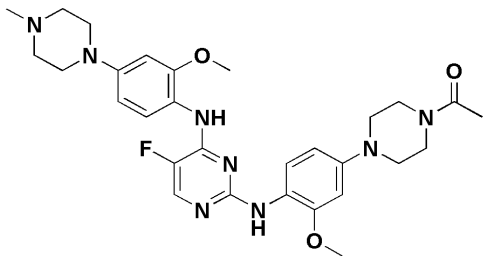
[0558] 단계 2: 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-에톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조

[0559] 출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 29의 단계 1에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(21 mg, 28 %)을 얻었다.

[0560]  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.35(d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 8.19(d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.90(s, 1 H), 7.31(s, 1 H), 7.21(s, 1 H), 6.52(s, 3 H), 6.51(s, 1 H), 4.12(q,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 3.88(s, 3 H), 3.79(s, 4 H), 3.64(s, 4 H), 3.16-3.08(m, 8 H), 2.15(s, 6 H) 1.47(t,  $J = 6.8$  Hz, 3 H);

[0561] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $C_{31}H_{39}FN_8O_4$  606.69, found 606.94.

[0562] <실시예 30> 1-(4-(4-(5-플루오로-4-(2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



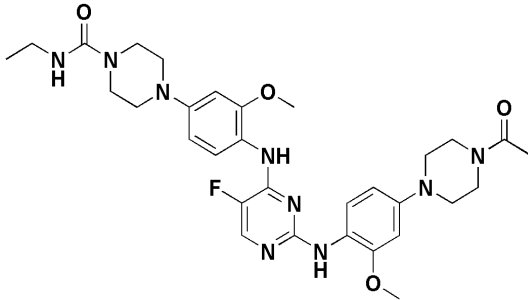
[0563]

[0564] 메탄설포닐클로라이드를 사용하는 대신에 메틸아이오다이드를 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0565]  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.28(d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 8.19(d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.88(s, 1 H), 7.20(s, 1 H), 6.55(d,  $J = 7.7$  Hz, 3 H), 3.90(s, 3 H), 3.87(s, 3 H), 3.77(s, 2 H), 3.64(s, 2 H), 3.19(s, 4 H), 3.09(s, 4 H), 2.62(s, 4 H), 2.38(s, 3 H), 2.15(s, 3 H);

[0566] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $C_{29}H_{37}FN_8O_3$  564.65, found 564.83.

[0567] <실시예 31> 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)-N-에틸피페라진-1-카르복시아미드의 제조



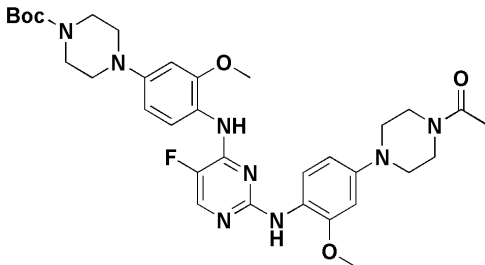
[0568]

[0569] 메탄설포닐클로라이드를 사용하는 대신에 에틸이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0570]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.29(d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 8.13(d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 7.89(s, 1 H), 7.22(s, 1 H), 7.16(s, 1 H), 6.55(s, 2 H), 6.53(s, 1 H), 6.50(s, 1 H), 4.63(br, 1 H), 3.90(s, 3 H), 3.87(s, 3 H), 3.80(t,  $J = 4.1$  Hz, 2 H), 3.66(t,  $J = 4.4$  Hz, 2 H), 3.55(t,  $J = 4.1$  Hz, 4 H), 3.30(q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 3.13(t,  $J = 4.4$  Hz, 8 H), 2.15(s, 3 H), 3.30(t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H);

[0571] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{FN}_9\text{O}_4$  621.71, found 622.00.

[0572] <실시예 32> tert-부틸-4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0573]

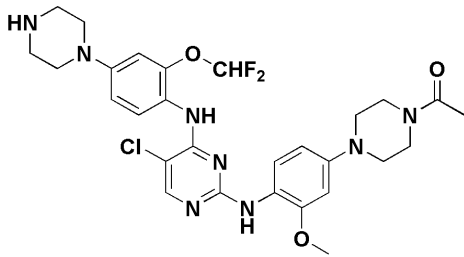
[0574] 상기 실시예 25의 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0575]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.32(d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.19(d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.22(s, 1H), 6.55(d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.88(m, 3H), 3.79(s, 2H), 3.61(s, 6H), 3.11(s, 8H), 2.15(s, 3H), 1.49(s, 9H);

[0576] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{FN}_9\text{O}_5$  650.74, found 651.02.

[0577] <실시예 33> 1-(4-(4-(5-클로로-4-(2-(다이플루오로메톡시)-4-(피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조





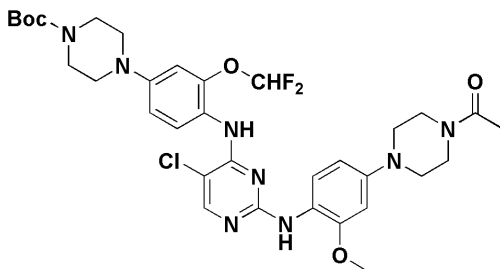
[0578]

[0579] 출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 21에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0580]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.85(br, 2 H), 8.13(s, 1 H), 7.42(d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.29(d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.01(t,  $J = 74$  Hz, 1 H), 6.90(m, 2 H), 6.64(d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 6.32(br, 1 H), 3.77(s, 3 H), 3.58(m, 4 H), 3.41(m, 4 H), 3.26(m, 4 H), 3.15(m, 2 H), 3.08(m, 2 H), 2.05 (s, 3 H);

[0581]  $\text{Mass}(\text{M}+\text{H}^+)$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_3$  602.23, found 602.89.

[0582] <실시예 34> tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



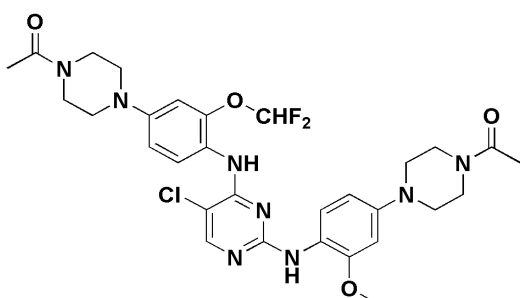
[0583]

[0584] 상기 실시예 33에서 제조된 화합물을 메틸렌클로라이드에 녹인 다음, 디-부틸디카르보네이트를 첨가하고, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 상기 혼합물을 감압농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카겔)로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

[0585]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21(d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 8.08(d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.81 (d, 8.8 Hz, 1 H), 6.77(s, 1 H), 6.53(s, 1 H), 6.50(t,  $J = 74$  Hz, 1 H), 6.45(d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 3.88(s, 3 H), 3.79(m, 2 H), 3.60(m, 6 H), 3.30(m, 8 H), 2.16(s, 3 H), 1.26(s, 9 H);

[0586]  $\text{Mass}(\text{M}+\text{H}^+)$  calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_5$  702.29, found 702.94.

[0587] <실시예 35> 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(디플루오로메톡시)페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



[0588]

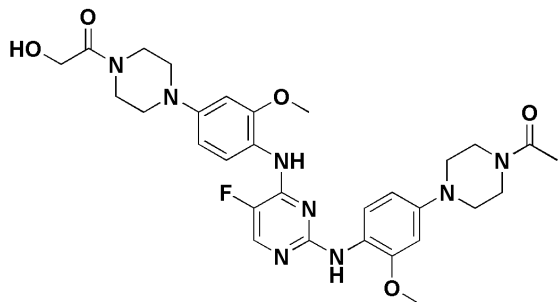
[0589] 디-tert-부틸디카르보네이트를 사용하는 대신에 아세트산 무수물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 34

과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0590]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.34(s, 1 H), 7.99(s, 1 H), 7.64(s, 1 H), 7.40(m, 2 H), 6.94(t, J = 74 Hz, 1 H), 6.83(m, 2 H), 6.60(d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.23(m, 1 H), 3.74(s, 3 H), 3.57(m, 4 H), 3.17(m, 4 H), 3.04(m, 4 H), 2.07(s, 3 H), 2.05(s, 3 H);

[0591] Mass( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_4$  644.24, found 644.95.

[0592] <실시예 36> 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2-하이드록시에타논의 제조



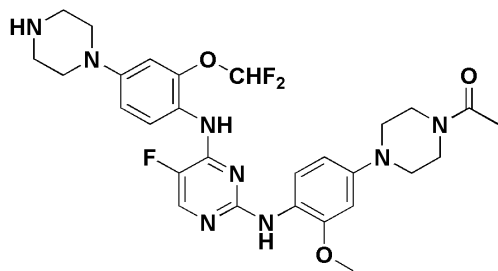
[0593]

[0594] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 25에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 14와 동일한 방법으로 수행하여 흰색 고체의 목적화합물을 얻었다.

[0595]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35(d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.18(d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.90(s, 1 H), 7.22(s, 1 H), 6.55-6.50(m, 4 H), 4.23(s, 2 H), 3.91 (s, 36 H), 3.88(s, 3 H), 3.85(s, 2 H), 3.79(s, 2 H), 3.63(s, 2 H), 3.46(s, 2 H), 3.17-3.10(m, 8 H), 2.15(s, 3 H);

[0596] Mass ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{FN}_8\text{O}_5$  608.66, found 608.83.

[0597] <실시예 37> 1-(4-(4-(4-(2-(디플루오로메톡시)-4-(피페라진-1-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



[0598]

[0599] 단계 1: tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0600] 출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 28에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0601] 단계 2: 1-(4-(4-(4-(2-(디플루오로메톡시)-4-(피페라진-1-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조

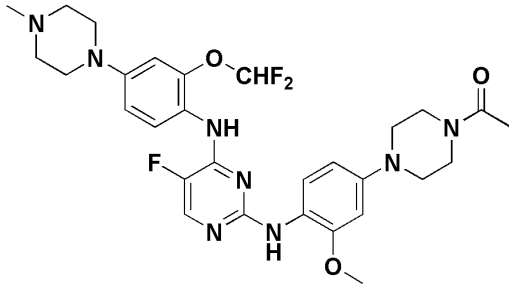
[0602] 출발물질로 실시예 12의 단계 1에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 상기 단계 1에서 제조된 화합물을 사용

하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12의 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0603]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.83(d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 7.66(d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.33(d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.68(s, 1 H), 6.57(d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 6.47(s, 1 H), 6.35(s, 1 H), 6.34(t,  $J = 74.6$  Hz, 1 H), 3.72(s, 3 H), 3.71-3.64(m, 4 H), 3.33-3.27(m, 8 H), 3.15-3.10(m, 4 H), 2.10(s, 3 H);

[0604] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_5$  587.27, found 587.15.

[0605] <실시예 38> 1-(4-(4-(4-(2-(디플루오로메톡시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



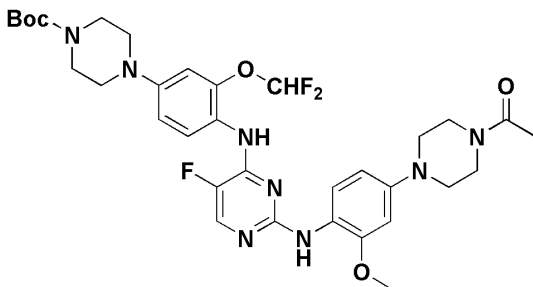
[0606]

[0607] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 37에서 제조된 화합물을 사용하고, 메탄설포닐클로라이드를 사용하는 대신에 메틸아이오다이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(8.4 mg, 24 %)을 얻었다.

[0608]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18(d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 8.11(d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 7.93(s, 1 H), 7.21(s, 1 H), 6.89(s, 1 H), 6.81(d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 6.74(s, 1 H), 6.53(s, 1 H), 6.50(t,  $J = 74.3$  Hz, 1 H), 6.46(d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 3.87(s, 3 H), 3.78(s, 2 H), 3.62(s, 2 H), 3.21(s, 4 H), 3.09(s, 4 H), 2.60(s, 4 H), 2.38(s, 3 H), 2.15(s, 3 H);

[0609] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3$  600.64, found 601.19.

[0610] <실시예 39> tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



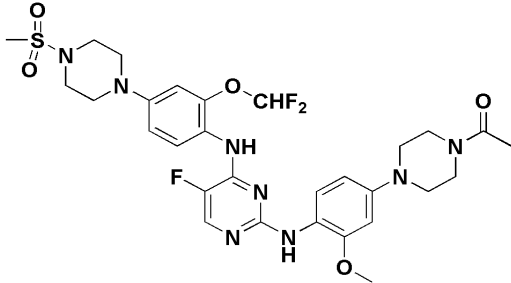
[0611]

[0612] 출발물질로 실시예 33에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 상기 실시예 37에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 34와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0613]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23(d,  $J = 9.1$  Hz, 1 H), 8.12(d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 7.94(s, 1 H), 7.22(s, 1 H), 6.93(s, 1 H), 6.81(d,  $J = 9.1$  Hz, 1 H), 6.75(s, 1 H), 6.54(s, 1 H), 6.51(t,  $J = 73.5$  Hz, 1 H), 6.48(d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 3.87(s, 3 H), 3.78(s, 2 H), 3.61(s, 6 H), 3.21(s, 8H), 2.15(s, 3 H), 1.49(s, 9H);

[0614] Mass (M + H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> 686.72, fond 687.24.

[0615] <실시예 40> 1-(4-(4-(4-(2-(디플루오로메톡시)-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



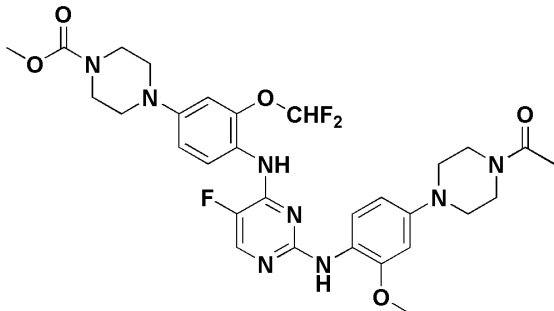
[0616]

[0617] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 37에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0618] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27(d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.10(d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.94(s, 1 H), 7.23(s, 1 H), 6.95(s, 1 H), 6.82(d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.78(s, 1 H), 6.54(s, 1 H), 6.52(t, J = 75.6 Hz, 1 H), 6.47(d, J = 8.7 Hz, 1 H), 3.87(s, 3 H), 3.78(s, 2 H), 3.63(s, 2 H), 3.41(s, 4H), 3.28(s, 4H), 3.09(s, 4H), 2.85(s, 3H), 2.15(s, 3 H);

[0619] Mass (M + H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>S 664.70, fond 665.24.

[0620] <실시예 41> 메틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



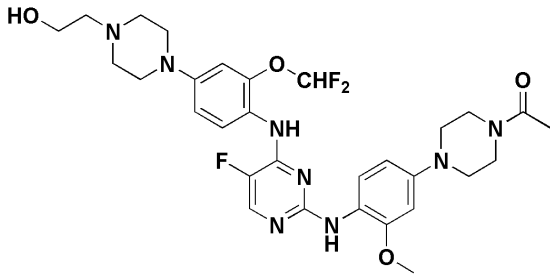
[0621]

[0622] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 37에서 제조된 화합물을 사용하고, 메탄설포닐클로라이드 대신에 메틸카보노클로리데이트를 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0623] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23(d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.11(d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.94(s, 1 H), 7.22(s, 1 H), 6.94(s, 1 H), 6.81(d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.75(s, 1 H), 6.53(s, 1 H), 6.50(t, J = 75.6 Hz, 1 H), 6.47(d, J = 8.7 Hz, 1 H), 3.87(s, 3 H), 3.77(s, 2 H), 3.74(s, 3 H), 3.64-3.60(m, 6H), 3.13-3.06(m, 8H), 2.14(s, 3 H);

[0624] Mass (M + H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> 644.64, fond 645.19.

[0625] <실시예 42> 1-(4-(4-(4-(2-(디플루오로메톡시)-4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



[0626]

[0627]

출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 37에서 제조된 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 16과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0628]

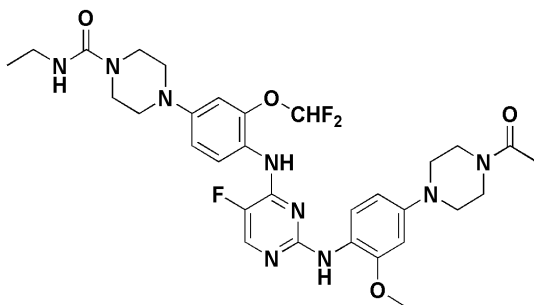
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 8.10 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.81 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 6.50 (t,  $J = 74.2$  Hz, 1 H), 6.47 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.77 (s, 2 H), 3.71-3.66 (m, 2 H), 3.63 (s, 2H), 3.22(s, 4H), 3.09(s, 4H), 2.71(s, 4H), 2.66-2.63(m, 2H), 2.15(s, 3 H);

[0629]

Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_4$  630.66, fond 631.22.

[0630]

<실시예 43> 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)-N-에틸피페라진-1-카르복시아미드의 제조



[0631]

[0632]

출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 37에서 제조된 화합물을 사용하고, 글라이콜산을 사용하는 대신에 에틸카바민산을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 14와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0633]

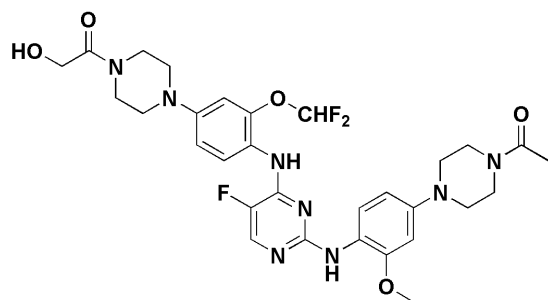
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20(d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 8.05(d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 7.94(s, 1 H), 7.18(s, 1 H), 6.93(s, 1 H), 6.78(d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 6.75(s, 1 H), 6.54(s, 1 H), 6.50(t,  $J = 74.5$  Hz, 1 H), 6.46(d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 4.68(brs, 1H), 3.86(s, 3 H), 3.79(s, 2 H), 3.64(m, 2 H), 3.55(s, 4H), 3.30(q,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.18-3.09(m, 8H), 2.15(s, 4H), 1.17(t,  $J = 6.7$  Hz, 3H);

[0634]

Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_4$  657.69, fond 658.22.

[0635]

<실시예 44> 1-(4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-일)-2-하이드록시에탄논의 제조



[0636]

[0637]

출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 37에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 14와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0638]

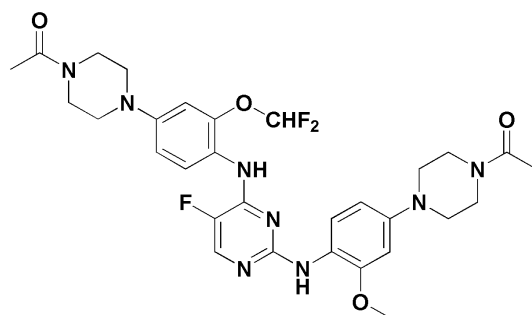
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28(d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.12(d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.95(s, 1 H), 7.22(s, 1 H), 6.97(s, 1 H), 6.81(d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.77(s, 1 H), 6.54(s, 1 H), 6.52(t, J = 73.4Hz, 1 H), 6.48(d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.23(s, 2H), 3.87(s, 5 H), 3.78(s, 2 H), 3.63(m, 2 H), 3.47(s, 2H), 3.18(s, 4H), 3.09(s, 4H), 2.15(s, 3H);

[0639]

Mass (M + H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> 644.64, found 645.19.

[0640]

<실시예 45> 1-(4-(4-((4-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(디플루오로메톡시)페닐)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



[0641]

[0642]

상기 실시예 37의 화합물(30 mg), 아세트산 무수물(7 μl), 트리에틸아민(11 μl)을 메틸렌클로라이드(1 ml)에 용해시킨 다음, 상온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후 용매를 감압증류하여 제거하고, prep. TLC로 정제하여 목적화합물(26.9 mg, 79 %)을 얻었다.

[0643]

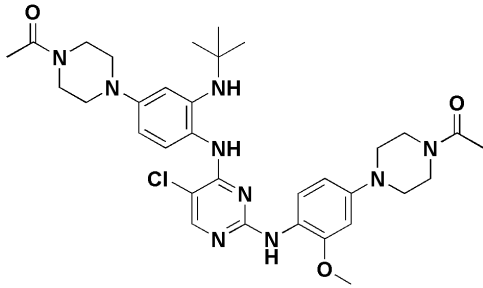
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25(d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.11(d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.94(s, 1 H), 7.24(s, 1 H), 6.96(s, 1 H), 6.81(d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.76(s, 1 H), 6.54(s, 1 H), 6.52(t, J = 73.4Hz, 1 H), 6.47(d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.87(s, 3H), 3.79(s, 4 H), 3.63(m, 4H), 3.16-3.09(m, 8H), 2.15(s, 6H);

[0644]

Mass (M + H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 628.65, found 629.20.

[0645]

<실시예 46> 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(tert-부틸아미노)페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



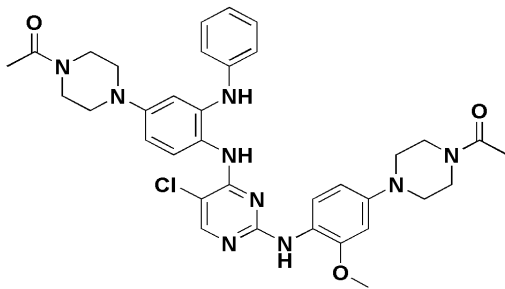
[0646]

[0647] 출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 24에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적 화합물을 얻었다.

[0648]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92(s, 1H), 7.72(d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.33(d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.76-6.70(m, 1H), 6.63-6.54(m, 2H), 6.32-6.24(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.79-3.47(m, 11 H), 3.25-3.17(m, 4H), 3.12-3.00(m, 4H), 2.15(d, J = 5.7 Hz, 6H);

[0649] Mass ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{ClN}_9\text{O}_3$  649.33, fond 650.08.

[0650] <실시예 47> 1-(4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(페닐아미노)페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



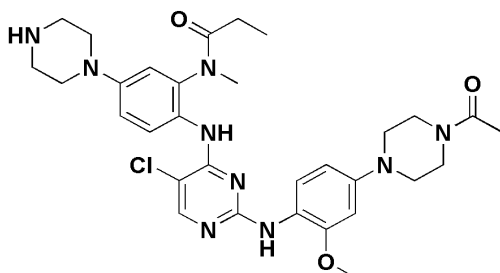
[0651]

[0652] 출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 23에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적 화합물을 얻었다.

[0653]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20(d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.06-7.95(m, 1H), 7.76-7.64(m, 1H), 7.63-7.47(m, 3H), 7.44-7.33(m, 1H), 7.10-6.95(m, 2H), 6.65-6.47(m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.69-3.41(m, 10 H), 3.40-3.31(m, 1H), 3.21-3.00(m, 8H), 2.12(d, J = 9.0 Hz, 6H);

[0654] Mass ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{ClN}_9\text{O}_3$  669.29, fond 669.93.

[0655] <실시예 48> N-(2-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-5-(피페라진-1-일)페닐)-N-메틸프로피온아미드의 제조



[0656]

[0657] 단계 1: tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-

3-(N-메틸프로피온아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0658] 출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 25에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 반응을 수행하여 목적 화합물을 얻었다.

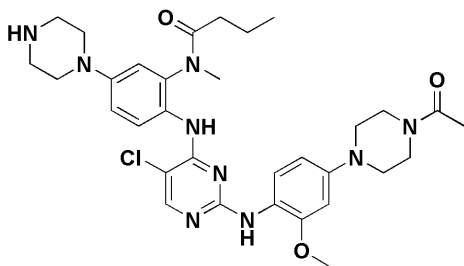
[0659] 단계 2: N-(2-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-5-(피페라진-1-일)페닐)-N-메틸프로피온아미드의 제조

[0660] 출발물질로 실시예 12의 단계 1에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 상기 단계 1에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12의 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0661]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91(s, 1H), 7.51(dd,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 7.15-7.08(m, 1H), 6.9(s, 1H), 6.61(s, 1H), 6.21(dd,  $J = 1.2, 9.0$  Hz, 1H), 3.78-3.63(m, 8H), 3.31(s, 3H), 3.14-3.01(m, 8H), 2.15(s, 3H), 2.11-1.99(m, 2H), 0.80(t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);

[0662] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{ClN}_9\text{O}_3$  621.19, fond 622.11.

[0663] <실시예 49> N-(2-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-5-(피페라진-1-일)페닐)-N-메틸부틸아미드의 제조



[0664]

[0665] 단계 1: tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-(N-메틸부틸아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0666] 출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 26에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 반응을 수행하여 목적 화합물을 얻었다.

[0667] 단계 2: N-(2-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-5-(피페라진-1-일)페닐)-N-메틸부틸아미드의 제조

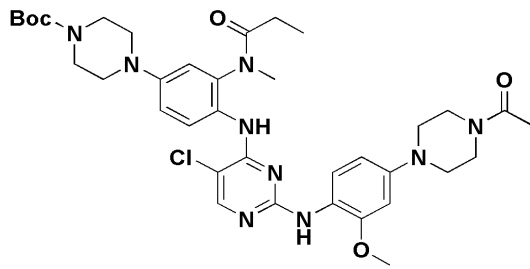
[0668] 출발물질로 실시예 12의 단계 1에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 상기 단계 1에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12의 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0669]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91(s, 1H), 7.58(d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.47(d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.11(d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.93(s, 1H), 6.61(s, 1H), 6.21(d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.74-3.71(m, 4H), 3.31(s, 3H), 3.26-3.20(m, 4H), 3.14-2.98(m, 8H), 2.15(s, 3H), 2.08-1.96(m, 2H), 1.42-1.82(m, 2H), 0.58(t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);

[0670] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{ClN}_9\text{O}_3$  635.31, fond 636.15.

[0671] <실시예 50> tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-(N-메틸프로피온아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조





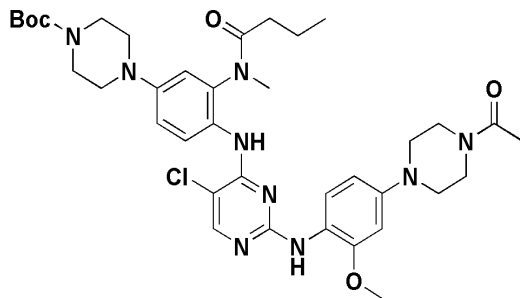
[0672]

[0673] 출발물질로 실시예 33에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 48에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 34와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0674]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32(d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.14-8.02(m, 2H), 7.04(s, 1H), 6.98(d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.40-6.70(m, 1H), 6.59-6.43(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.71-3.48(m, 8H), 3.23 (s, 3H), 3.14-3.03(m, 8H), 2.16(s, 3H), 1.50(s, 9H), 1.04(t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);

[0675] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{ClN}_9\text{O}_5$  721.35, fond 722.34.

[0676] <실시예 51> tert-부틸 4-(4-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)-3-(N-메틸부틸아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



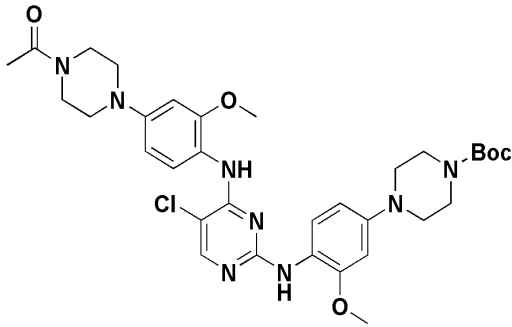
[0677]

[0678] 출발물질로 실시예 33에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 49에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 34와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0679]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32(d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.11(d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 6.99-6.93(m, 1H), 6.76-6.69(m, 1H), 6.55(m, 1H), 6.50(d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.763-3.52(m, 8H), 3.22(s, 3H), 3.14-3.13(m, 8H), 2.16(s, 3H), 1.61-1.53(m, 2H), 1.50(s, 9H), 1.28-1.20(m, 2H), 0.80(t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);

[0680] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{ClN}_9\text{O}_5$  735.36, fond 736.38.

[0681] <실시예 52> tert-부틸 4-(4-(4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0682]

[0683]

출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 14에서 제조된 화합물을 사용하고, 제조예 1에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 34에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0684]

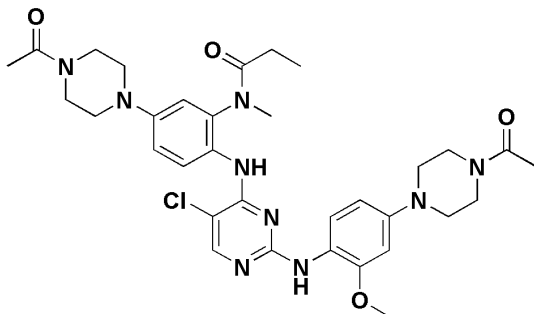
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28(d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 8.12(d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 8.00(s, 1 H), 7.57(s, 1 H), 7.23(s, 1 H), 6.52(m, 4 H), 3.91(s, 3 H), 3.87(s, 3 H), 3.80(m, 2 H), 3.65(m, 2 H), 3.59(m, 4 H), 3.14(m, 4 H), 3.07(m, 4 H), 2.16(s, 3 H), 1.48(s, 9H);

[0685]

Mass( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{ClN}_8\text{O}_5$  666.30, found 667.19.

[0686]

<실시예 53> N-(5-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)페닐)-N-메틸프로피온아미드의 제조



[0687]

[0688]

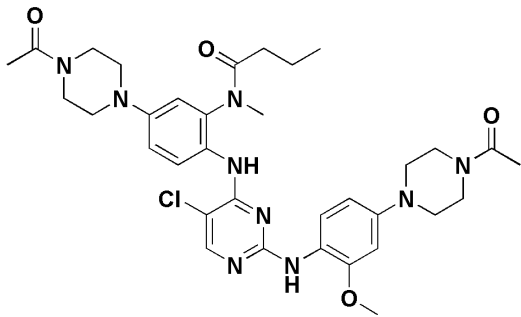
출발물질로 실시예 37에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 48에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 45와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0689]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35(d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 8.09(d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 8.05(s, 1 H), 7.06(s, 1 H), 6.97(ddd,  $J = 0.5, 2.0, 9.5$  Hz, 1H), 6.73(d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.54(d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.48(dd,  $J = 1.5, 8.5$  Hz, 1H), 3.89(s, 3 H), 3.80-3.75 (m, 4 H), 3.68-3.62(m, 4 H), 3.23(s, 3 H), 3.20-3.00(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.10-2.00(m, 2H), 1.10-1.00(m, 3H).

[0690]

<실시예 54> N-(5-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(2-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐아미노)-5-클로로피리미딘-4-일아미노)페닐)-N-메틸부티르아미드의 제조

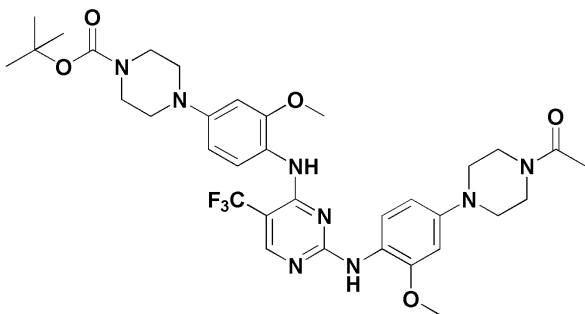


[0691]

[0692] 출발물질로 실시예 37에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 49에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 45와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0693] <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35(d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.09(d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.05(s, 1 H), 7.06(s, 1 H), 6.97(ddd, J = 0.5, 2.0, 9.5 Hz, 1H), 6.73(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54(d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.48(dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 3.89(s, 3 H), 3.80-3.75(m, 4 H), 3.68-3.62 (m, 4 H), 3.23 (s, 3 H), 3.20-3.00(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.10-2.00(m, 2H), 1.70-1.45(m, 2H), 0.90-0.75(m, 3H).

[0694] <실시예 55> tert-부틸 4-(4-((2-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



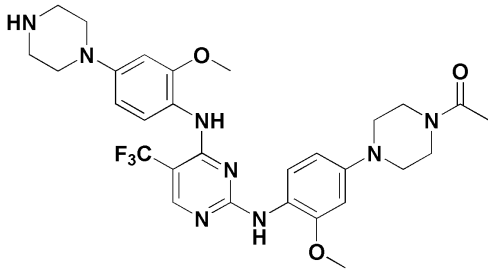
[0695]

[0696] 상기 제조예 29에서 제조된 화합물(928 mg)과 제조예 1에서 제조된 화합물(474 mg)을 0.08 M 염산(19 ml, in ethoxyethanol solution)에 녹인 후 50 °C에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후, 용매를 감압증류하여 제거하고 에틸아세테이트에 용해시켰다. 상기 혼합물을 포화 소듐바이카보네이트 수용액으로 중화시키고, 충분한 다음, 포화 소금물로 세척하였다. 세척된 혼합물을 소듐설페이트로 건조하고, 감압증류하여 용매를 제거하였다. 농축된 혼합물에 에테르를 이용하여 결정을 생성하고 여과하여 목적화합물(1.07 mg, 80 %)을 얻었다.

[0697] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.25(s, 1 H), 8.12(d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.37(s, 1H), 6.54(s, 2H), 6.53(s, 1H), 6.45(d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.88(s, 6 H), 3.79(s, 2H), 3.66-3.65 (m, 6H), 3.14-3.08 (m, 8H), 2.15(s, 3H), 1.45(s, 9H);

[0698] Mass(M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> 700.5, found 701.28.

[0699] <실시예 56> 1-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



[0700]

[0701]

상기 실시예 55에서 제조된 화합물(1.07 g)을 메틸렌클로라이드(10 ml)에 용해시킨 다음, 4M 염산(디옥산 용액, 2ml)를 가하고 상온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 그 후, 감압증류하여 혼합물의 용매를 제거하고 메틸렌클로라이드에 다시 푼했다. 포화 소듐바이카보네이트 수용액으로 중화시키고 층분리하였다. 분리된 유기층을 포화 소금물로 세척한 다음, 소듐설페이트로 건조시켰다. 그 후, 상기 유기층을 감압증류하여 용매를 제거하고 별도의 정제없이 목적화합물(721.4 mg, 77%)을 얻었다.

[0702]

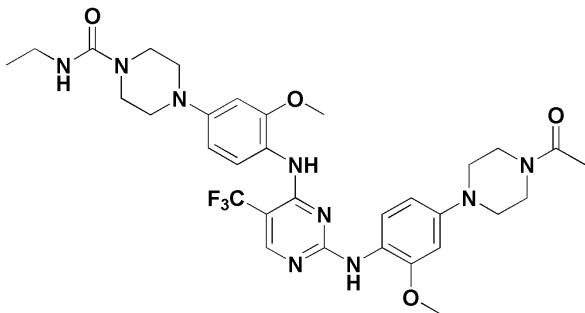
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.23(s, 1 H), 8.10-8.04(m, 2H), 7.45(s, 1 H), 7.33(s, 1H), 6.53-6.41(m, 4H), 3.85(s, 6H), 3.77(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.13-3.07(m, 12H), 2.13(s, 3H);

[0703]

Mass( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3$  600.64, found 601.19.

[0704]

<실시예 57> 4-(4-((2-((4-(4-아세틸피페라진)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)-N-에틸피페라진-1-카르복시아미드의 제조



[0705]

[0706]

출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 56에서 제조된 화합물을 사용하고, 메탄설포닐클로라이드를 사용하는 대신에 에틸이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(26 mg, 77 %)을 얻었다.

[0707]

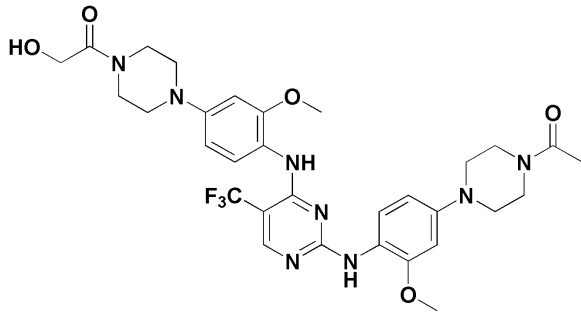
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25(s, 1 H), 8.07(d, J = 8.4Hz, 2 H), 8.01(d, J = 8.4 HZ, 1H), 7.42(s, 1H), 7.38(s, 1H), 6.53(s, 2H), 6.45(d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.86(br, 1H), 3.87(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.79(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.56(s, 4h), 3.31(dd, J = 6.2, 12.2 Hz, 2H), 3.14(s, 4H), 2.15(s, 3H), 1.18(t, J = 6.2 Hz, 3H));

[0708]

Mass( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_4$  671.71, found 672.258.

[0709]

<실시예 58> 1-(4-(4-((2-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄논의 제조



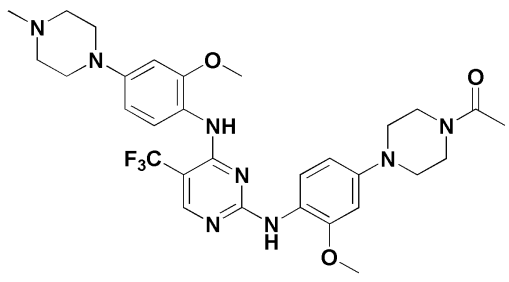
[0710]

[0711] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 56에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 14와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(23.9 mg, 72 %)을 얻었다.

[0712] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.26(s, 1 H), 8.15-8.08(m, 2H), 7.45(s, 1 H), 7.41(s, 1H), 6.53-6.43(m, 4H), 4.23(s, 2H), 3.87(s, 8H), 3.78(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.47(s, 2H), 3.17(s, 4H), 3.12(s, 4H), 2.15(s, 3H);

[0713] Mass(M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> 658.67, found 659.23.

[0714] <실시예 59> 1-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



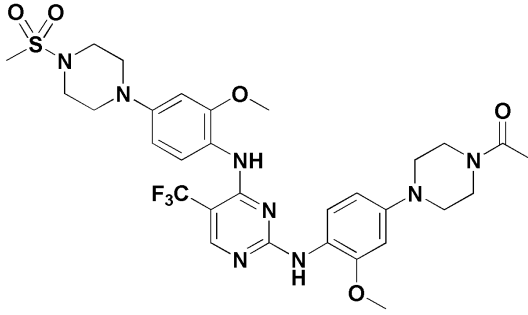
[0715]

[0716] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 56에서 제조된 화합물을 사용하고, 메탄설포닐클로라이드를 사용하는 대신에 메틸아이오다이드를 사용하여 하룻밤 동안 반응시키는 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(7.4 mg, 24 %)을 얻었다.

[0717] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.24(s, 1 H), 8.10(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1 H), 7.33(s, 1H), 6.55-6.51(m, 3H), 6.44(d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.87(s, 6H), 3.79(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.22(s, 4H), 3.11(s, 4H), 2.62(s, 4H), 2.38(s, 3H), 2.15(s, 3H);

[0718] Mass(M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> 614.66, found 615.23.

[0719] <실시예 60> N1-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메톡시-4-(4-메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



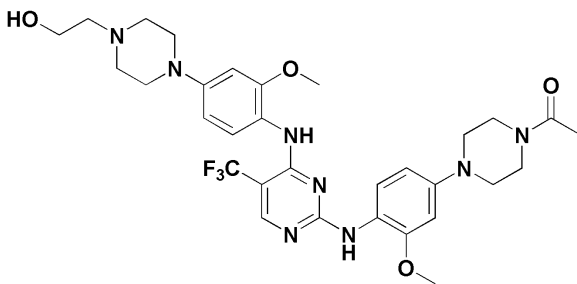
[0720]

[0721] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 56에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(12.4 mg, 36 %)을 얻었다.

[0722]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.26(s, 1 H), 8.13(d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.08(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.38(s, 1H), 6.54(d, J = 7.5 Hz, 3H), 6.43(d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.88(s, 6H), 3.78(s, 6H), 3.64(s, 2H), 3.42(s, 4H), 3.28(s, 4H), 3.12(s, 4H), 2.86(s, 3H), 2.15(s, 3H);

[0723] Mass( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$  678.73, found 679.14.

[0724] <실시예 61> 1-(4-(4-((4-((4-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄올의 제조



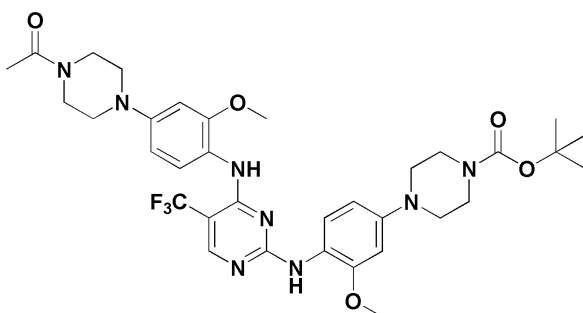
[0725]

[0726] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 56에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 16과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(18.2 mg, 56 %)을 얻었다.

[0727]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.24(s, 1H), 8.08(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.33(s, 1H), 6.54-6.50(m, 3H), 6.43(d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.87(s, 6H), 3.79(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.22(s, 4H), 3.11(s, 4H), 2.72(s, 4H), 2.64(s, 2H), 2.15(s, 3H);

[0728] Mass( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_4$  644.69, found 645.12.

[0729] <실시예 62> tert-부틸-4-(4-((4-((4-(4-아데실피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



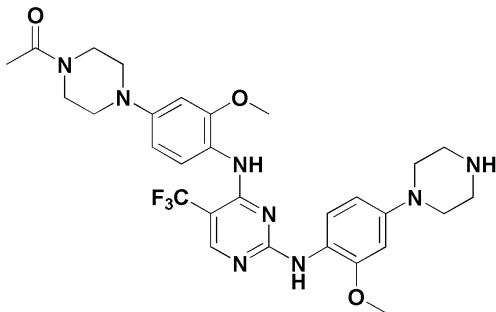
[0730]

[0731] 상기 제조예 30에서 제조된 화합물(337 mg)과 상기 제조예 1에서 제조된 화합물(172 mg)을 0.08 M 염산(에톡시에탄올, 7 ml)에 용해시킨 다음, 50 °C에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후, 상기 혼합물을 감압증류하여 용매를 제거하고 에틸아세테이트에 용해시켰다. 유기용매에 용해된 혼합물을 포화 소듐바이카보네이트 수용액으로 중화시킨 다음, 유기층을 층분리하고, 유기층을 소금물로 세척하였다. 상기 유기층을 소듐설페이트로 건조하고, 감압증류하여 용매를 제거하였다. 농축된 혼합물에 에테르를 첨가하여 결정을 형성시키고, 형성된 결정을 여과하여 목적화합물(412 mg, 85 %)을 얻었다.

[0732] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.26(s, 1 H), 8.17-8.07(m, 2H), 7.41 (s, 2 H), 6.54-6.44(m, 4H), 3.89(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.80(s, 2H), 3.73(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.60-3.56(m, 2H), 3.16-3.08(m, 8H), 2.16(s, 3H), 1.49(s, 9H);

[0733] Mass(M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> 700.75, found 701.28.

[0734] <실시예 63> 1-(4-(3-메톡시-4-((2-((2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



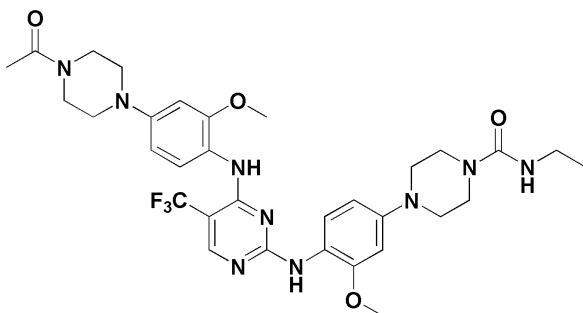
[0735]

[0736] 상기 실시예 62에서 제조된 화합물(410 mg)을 메틸렌클로라이드(10 ml)에 용해시킨 후, 4M 염산(디옥산 용액, 1.5 ml)을 첨가하고 상온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후, 상기 혼합물을 감압증류하여 용매를 제거하고 메틸렌클로라이드에 물렸다. 상기 혼합물을 포화 소듐바이카보네이트 수용액으로 중화시킨 후, 유기층을 층분리하고 포화 소금물로 세척하였다. 그 후, 세척된 유기층을 소듐설페이트로 건조시키고, 감압증류하여 용매를 제거하여 별도의 정제없이 목적화합물(322.1 mg, 55%)을 얻었다.

[0737] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.26(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.37(s, 1H), 6.55-6.43(m, 4H), 3.88(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.80-3.75(m, 6H), 3.67-3.63(m, 6H), 3.17(s, 4H), 2.17(s, 3H);

[0738] Mass(M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> 600.64, found 601.19.

[0739] <실시예 64> 4-(4-(((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)-N-에틸피페라진-1-카르복시아미드의 제조



[0740]

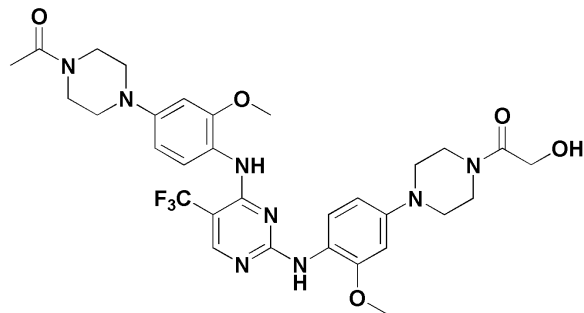
[0741] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 63에서 제조된 화합물을 사용하고, 메탈설포닐클로라이드를 사용하는 대신에 에틸이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일

한 방법으로 수행하여 목적화합물(26 mg, 77%)을 얻었다.

[0742]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25(s, 1 H), 8.01(d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.47(s, 1 H), 6.56(s, 1 H), 6.52(s, 2 H), 6.35(d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 4.91(brs, 1 H) 3.86(s, 3 H), 3.82(s, 3 H), 3.67(s, 2 H), 3.54(s, 4 H), 3.31(p,  $J = 6.2, 12.2$  Hz, 2 H), 3.18(s, 4 H), 3.09(s, 4 H), 2.16(s, 3 H), 1.18(t,  $J = 6.2$  Hz, 3 H);

[0743] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_4$  671.71, found 672.25.

[0744] <실시예 65> 1-(4-(4-((4-((4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄논의 제조



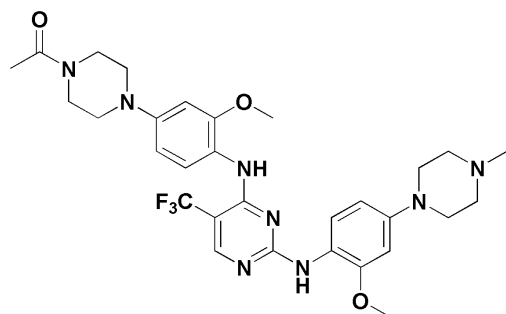
[0745]

[0746] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 63에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 14과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(24.5 mg, 74 %)을 얻었다.

[0747]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26(s, 1 H), 8.12(d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.47(s, 1 H), 7.39(s, 1 H), 6.55-6.43(m, 4 H), 4.23(s, 2 H), 3.88(s, 3 H), 3.84-3.80(m, 4 H), 3.65(s, 2 H), 3.47(s, 2 H), 3.14(s, 8 H), 2.16(s, 3 H);

[0748] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_5$  658.67, found 659.23.

[0749] <실시예 66> 1-(4-(3-메톡시-4-((2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



[0750]

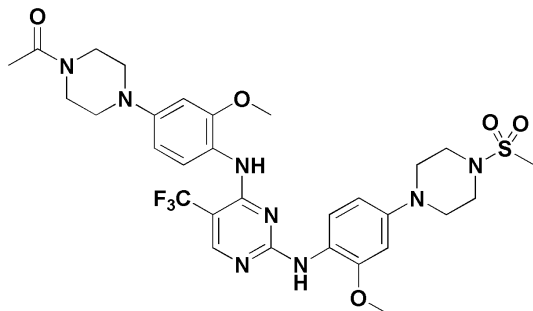
[0751] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 63에서 제조된 화합물을 사용하고, 메탄설포닐클로라이드를 사용하는 대신 메틸아이오다이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(9.3 mg, 30 %)을 얻었다.

[0752]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25(s, 1 H), 8.13(d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 8.03(d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 7.40-7.38(m, 2 H), 6.53-6.49(m, 3 H), 6.45(d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 3.88(s, 3 H), 3.86(s, 3 H), 3.80(s, 2 H), 3.65(s, 2 H), 3.17(s, 8 H), 2.61(s, 4 H), 2.37(s, 3 H), 2.16(s, 3 H);

[0753] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3$  614.66, found 615.23.



[0754] <실시예 67> 1-(4-(3-메톡시-4-((2-((2-메톡시-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



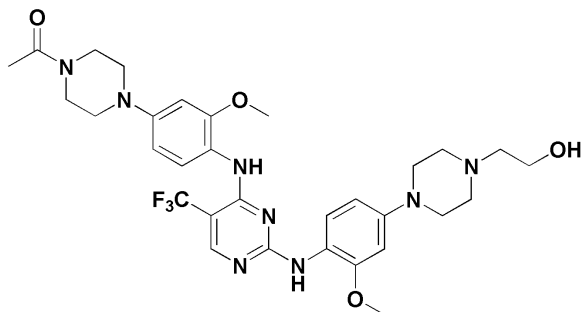
[0755]

[0756] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 63에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(7.8 mg, 23 %)을 얻었다.

[0757]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.26(s, 1 H), 8.14-8.10(m, 2 H), 7.43(s, 1 H), 7.39(s, 1 H), 6.55-6.45(m, 4 H), 3.88(s, 6 H), 3.80(s, 2 H), 3.66(s, 2 H), 3.41(s, 4 H), 3.24(s, 4 H), 3.16(s, 4 H), 2.85(s, 3 H), 2.16(s, 3 H);

[0758] Mass ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$  678.73, found 679.14.

[0759] <실시예 68> 1-(4-(4-((2-((4-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



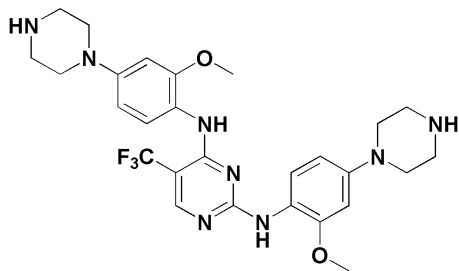
[0760]

[0761] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 63에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 16과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(15.6 mg, 48%)을 얻었다.

[0762]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25(s, 1 H), 8.11(d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 8.03(d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 7.42(s, 1 H), 7.37(s, 1 H), 6.53(s, 2 H), 6.51(d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.44(d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 3.88(s, 3 H), 3.86(s, 3 H), 3.80(s, 2 H), 3.70-3.64(m, 4 H), 3.17(s, 8 H), 2.70(s, 4 H), 2.65(s, 2 H), 2.15(s, 3 H);

[0763] Mass ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_4$  644.69, found 645.12.

[0764] <실시예 69> N2,N4-비스(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민의 제조



[0765]

[0766]

단계 1: 디-tert-부틸 4,4'-(((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-1-카르복실레이트)의 제조

[0767]

2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘(500 mg), 포타슘카보네이트(796 mg) 및 제조예 27에서 제조된 화합물(1.42 g)을 디메틸포름미드(5 ml)에 용해시킨 다음, 실온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후, 상기 혼합물의 용매를 감압증류하여 제거하고 에틸아세테이트로 물렸다. 물린 혼합물을 포화 소금물로 세척하고, 유기층을 소듐설페이트로 건조하였다. 유기층을 감압증류하여 용매를 제거하고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적화합물(489 mg, 28%)을 얻었다.

[0768]

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25(s, 1 H), 8.09(d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.39(s, 1 H), 6.64(d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.49-6.39(m, 3 H), 6.46(d, J = 8.2 Hz, 1 H), 3.88(s, 3 H), 3.86(s, 3 H), 3.61-3.56(m, 8 H), 3.12-3.06(m, 4 H), 2.98(s, 4 H), 1.49(s, 18 H).

[0769]

단계 2: N2,N4-비스(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민의 제조

[0770]

상기 단계 1에서 제조된 화합물(489 mg)을 메틸렌클로라이드(6 ml)에 용해시킨 후, 4 M 염산(디옥산용액, 5ml)을 첨가하고 실온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후 상기 혼합물을 감압증류하여 용매를 제거하고 메틸렌클로라이드에 다시 용해시켰다. 그 후 포화 소듐바이카보네이트 용액으로 중화시키고, 포화 소금물로 세척한 다음, 소듐설페이트로 건조하였다. 건조된 유기층을 감압증류하여 용매를 제거하여 목적화합물(320 mg, 89 %)을 얻었다.

[0771]

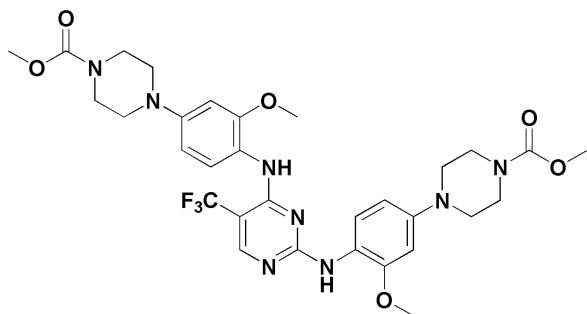
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.22(s, 1 H), 7.70(d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.35(d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.57(s, 1 H), 6.54(s, 1 H), 6.47(d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.88(s, 3 H), 3.86(s, 3 H), 3.52(s, 8 H), 3.43(s, 8 H);

[0772]

Mass ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_2$  558.60, found 559.08.

[0773]

<실시예 70> 디메틸 4,4'-(((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-1-카르복실레이트)의 제조



[0774]

[0775]

실시예 69에서 제조된 화합물(50 mg)을 메틸렌클로라이드(1 ml)에 용해시키고 메틸클로로포르메이트(15  $\mu\text{l}$ )를 첨가한 다음, 실온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후 용매를 감압증류하여 제거하고 prep. TLC로 정제하여 목적화합물(5.6 mg, 15 %)을 얻었다.

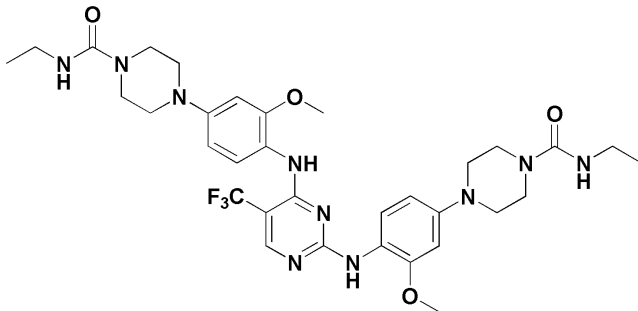
[0776]

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25(s, 1 H), 8.12-8.05(m, 2 H), 7.38(s, 1 H), 6.54-6.42(m, 4 H), 3.88(s, 3

H), 3.87(s, 3 H), 3.75(s, 6 H), 3.66(s, 8 H), 3.14-3.09(m, 8 H);

[0777] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $C_{31}H_{37}F_3N_8O_6$  674.67, found 675.11.

[0778] <실시예 71> 4,4'-(((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(N-에틸피페라진-1-카르복시아미드)의 제조



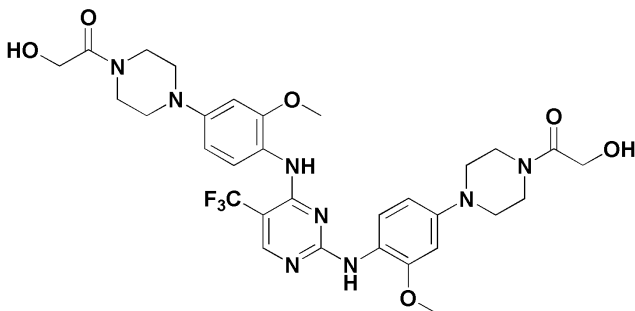
[0779]

[0780] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 69에서 제조된 화합물을 사용하고, 메탄 설포닐클로라이드를 사용하는 대신에 에틸이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(22.2 mg, 50 %)을 얻었다.

[0781]  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.24(s, 1 H), 7.95(d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.40(s, 1 H), 6.53(d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 6.47(d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 6.37(d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 4.87-4.78(m, 2 H), 3.85(s, 6 H), 3.56(s, 8 H), 3.32(q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 3.17(s, 4 H), 3.11(s, 4 H), 1.18(t,  $J = 7.2$  Hz, 6 H);

[0782] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $C_{33}H_{43}F_3N_{10}O_4$  700.75, found 701.28.

[0783] <실시예 72> 1,1'-(4,4'-(((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1))비스(2-히드록시에탄)의 제조



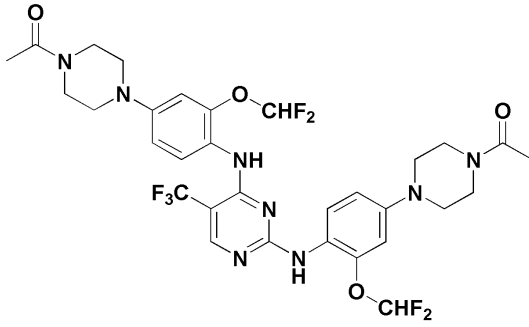
[0784]

[0785] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 69에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 14와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(8 mg, 19 %)을 얻었다.

[0786]  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.27(s, 1 H), 8.18-8.11(m, 2 H), 7.45(s, 1 H), 7.41(s, 1 H), 6.54-6.44(m, 4 H), 4.23(s, 4 H), 3.89(s, 3 H), 3.87(s, 3 H), 3.85(s, 4 H), 3.65(br, 2 H), 3.46(s, 4 H), 3.18-3.14(m, 8 H);

[0787] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $C_{31}H_{37}F_3N_8O_6$  674.67, found 675.22.

[0788] <실시예 73> 1,1'-(4,4'-(((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-디플루오로메톡시)-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에탄의 제조



[0789]

[0790]

2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘(50 mg), 1-(4-(4-아미노-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-일)에탄올(140 mg) 및 포타슘카보네이트(90 mg)를 디메틸포름아미드(1 ml)에 용해시킨 다음 상온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후 상기 혼합물을 감압증류하여 용매를 제거하고 에틸아세테이트에 물렸다. 물린 상기 혼합물을 포화 소금물로 세척한 후, 소듐설페이트로 건조하고, 감압증류하여 용매를 제거하였다. 농축된 혼합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물(100 mg, 18 %)을 얻었다.

[0791]

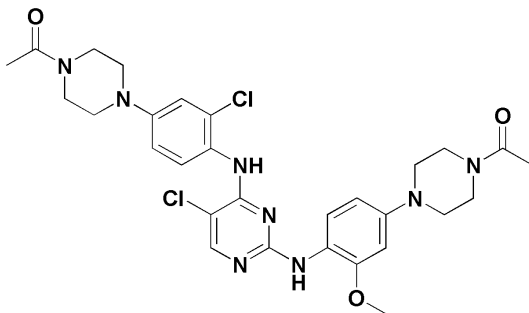
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28(s, 1 H), 7.94(d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 7.31(s, 1 H), 7.13(s, 1 H), 6.81-6.63(m, 5 H), 6.47(d,  $J = 3.9$  Hz, 1 H), 3.79(dd,  $J = 5.0, 9.8$  Hz, 4 H), 3.64(dd,  $J = 5.1, 9.9$  Hz, 4 H), 3.24-3.03(m, 8 H), 2.16(s, 3 H), 2.15(s, 3 H);

[0792]

Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{F}_7\text{N}_6\text{O}_4$  714.25, found 715.18.

[0793]

<실시예 74> 1-(4-(4-((4-((4-((4-아세틸피페라진-1-일)-2-클로로페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄올의 제조



[0794]

[0795]

출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 19에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0796]

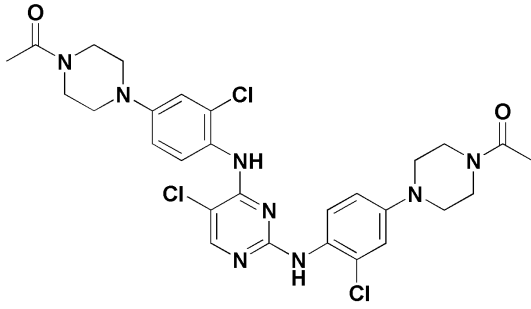
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.78(br, 1 H), 8.20(s, 1 H), 7.32(d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 7.26(d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 7.13(d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H), 7.00(dd,  $J = 2.7, 8.9$  Hz, 1 H), 6.61(d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 6.20(br, 1 H), 3.80(s, 3 H), 3.57(m, 8 H), 3.25(m, 4 H), 3.08(m, 4 H), 2.06(s, 3 H), 2.05(s, 3 H);

[0797]

Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_3$  612.21, found 613.13.

[0798]

<실시예 75> 1,1'-(4,4'-(((5-클로로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-클로로-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))디에탄올의 제조



[0799]

[0800]

출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물 대신에 제조예 19에서 제조된 화합물을 사용하고, 제조예 1에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 6에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0801]

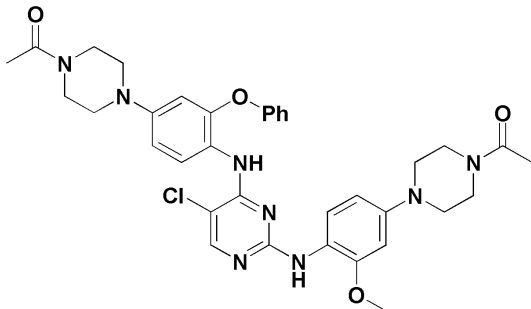
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.18(br, 1 H), 8.86(br, 1 H), 8.12(s, 1 H), 7.37(d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 7.34(d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 7.10(d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H), 7.00(d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H), 6.92(d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H), 6.89(d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H), 6.75(dd,  $J = 2.6, 9.1$  Hz, 1 H), 3.57(m, 8 H), 3.14(m, 8 H), 2.05(s, 3 H), 2.04(s, 3 H);

[0802]

Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{Cl}_3\text{N}_8\text{O}_2$  616.16, found 617.07.

[0803]

<실시예 76> 1-(4-(4-((2-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-페녹시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



[0804]

[0805]

출발물질로 제조예 15에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 제조예 20에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0806]

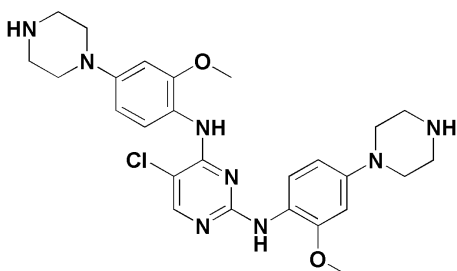
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.55(br, 1 H), 8.08(s, 1 H), 7.30(m, 4 H), 7.05(t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 6.89(br, 1 H), 6.86(br, 1 H), 6.82(dd,  $J = 2.6, 8.9$  Hz, 1 H), 6.67(d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 6.59(d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 6.29(br, 1 H), 3.79(s, 3 H), 3.56(m, 8 H), 3.11(m, 8 H), 2.05(s, 3 H), 2.03(s, 3 H);

[0807]

Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{ClN}_8\text{O}_4$  670.28, found 671.24.

[0808]

<실시예 77> 5-클로로-N2,N4-비스(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민의 제조



[0809]

[0810] 단계 1: 디-tert-부틸-4,4'-(4,4'0(5-클로로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일)비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))디피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0811] 제조예 34에서 제조된 화합물(40 mg)과 제조예 35에서 제조된 화합물(60 mg)을 0.08 M 염산 에톡시에탄올용액(1.2 mg)에 용해시킨 다음, 115 °C에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후, 상기 혼합물을 감압증류하여 용매를 제거하고, 에틸아세테이트로 풀었다. 풀힌 혼합물을 포화 소듐카보네이트수용액으로 중화시키고, 유기층을 추출한 다음, 추출된 유기층을 소듐설페이트로 건조시켰다. 건조된 유기층을 감압증류하여 용매를 제거하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

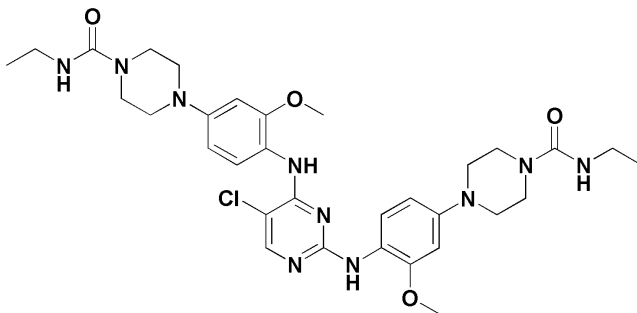
[0812] 단계 2: 5-클로로-N2,N4-비스(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민의 제조

[0813] 출발물질로 실시예 69의 단계 1에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 상기 단계 1에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 69의 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0814] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.84(br, 4 H), 8.52(br, 1 H), 8.07(s, 1 H), 7.65(d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.50(d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.75(d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.67(d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.52(dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1 H), 6.40(dd, J = 2.0, 8.6 Hz, 1 H), 3.82(s, 3 H), 3.79(s, 3 H), 3.33(m, 16 H);

[0815] Mass (M + H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> 524.24, found 525.15.

[0816] <실시예 78> 4,4'-(((5-클로로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일)비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(N-에틸피페라진-1-카르복시아미드)의 제조



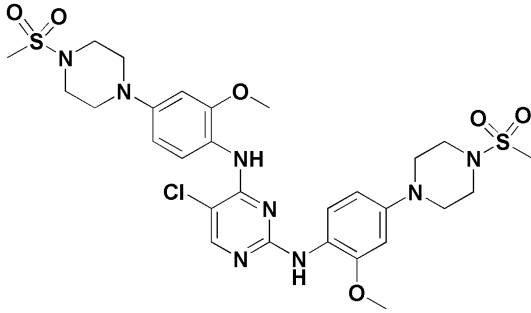
[0817]

[0818] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 77에서 제조된 화합물을 사용하고, 메탄설포닐클로라이드 대신에 에틸이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(22 mg, %)을 얻었다.

[0819] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.17(br, 1 H), 8.12(s, 1 H), 7.36(d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.30(m, 1 H), 6.72(d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.65(d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.55(m, 2 H), 6.51(dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1 H), 6.33(m, 1 H), 3.79(s, 6 H), 3.14(m, 20 H), 1.02(m, 6 H);

[0820] Mass (M + H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>10</sub>O<sub>4</sub> 666.32, found 667.26.

[0821] <실시예 79> 5-클로로-N2, N4-비스(2-메톡시-4-(4-메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민의 제조



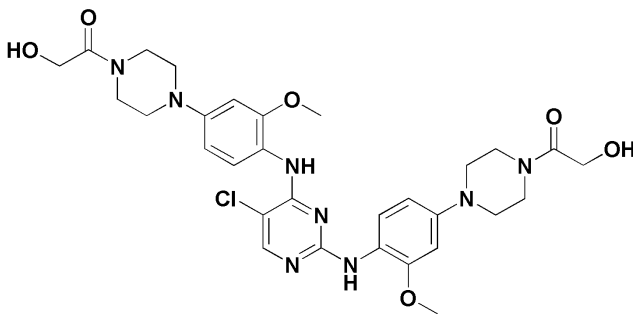
[0822]

[0823] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 77에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(8 mg, 23 %)을 얻었다.

[0824]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.11(s, 1 H), 7.42(d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.35(d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 6.74(d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 6.65(d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 6.52(dd,  $J = 2.4, 8.7$  Hz, 1 H), 6.37(d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 3.795(s, 3 H), 3.789(s, 3 H), 3.3(m, 16 H), 2.94(s, 3 H), 2.93(s, 3 H);

[0825] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{ClN}_8\text{O}_6\text{S}_2$  680.20, found 681.16.

[0826] <실시예 80> 1,1'-(4,4'(((5-클로로피리미딘-2,4-디일)비스(아젠디일))비스(3-메톡시-4,1-페닐렌))비스(피페라진-4,1-디일))비스(2-히드록시에탄)의 제조



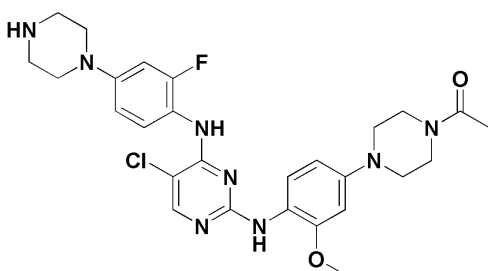
[0827]

[0828] 출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 77에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 14와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(19 mg)을 얻었다.

[0829]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30(d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 8.17(d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 8.02(s, 1 H), 7.59(s, 1 H), 6.53(m, 4 H), 4.24(s, 2 H), 4.23(s, 2 H), 3.92(s, 3 H), 3.88(s, 3 H), 3.84(m, 4 H), 3.46(m, 4 H), 3.14(m, 8 H);

[0830] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{ClN}_8\text{O}_6$  640.25, found 641.10.

[0831] <실시예 81> 1-(4-(4-((5-클로로-4-((2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄의 제조



[0832]

[0833] 단계 1: tert-부틸-4-(4-(4-(4-(4-(tert-부톡시카보닐)피페라진-1-일)-2-플루오로페닐아미노)-5-클로로피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0834] 출발물질로 제조에 15에서 제조된 화합물 대신에 제조에 22에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

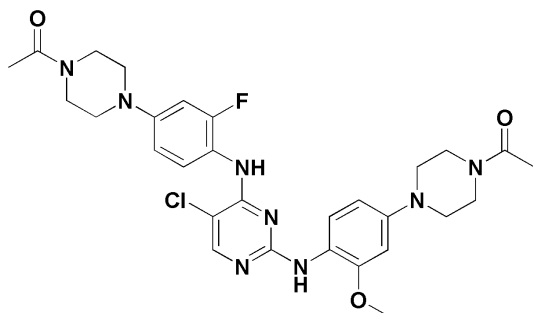
[0835] 단계 2: 1-(4-(4-((5-클로로-4-((2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조

[0836] 출발물질로 실시예 12의 단계 1에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 상기 단계 1에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12의 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0837] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.39(br, 1 H), 8.81(br, 2 H), 8.14(s, 1 H), 7.40(d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.30(t, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.02(dd, J = 2.6, 13.6 Hz, 1 H), 6.84(dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1 H), 6.63(d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.29(d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.79(s, 3 H), 3.59(m, 4 H), 3.42(m, 4 H), 3.25(m, 4 H), 3.13(m, 2 H), 3.06(m, 2 H), 2.05(s, 3 H);

[0838] Mass (M + H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> 554.23, found 555.13.

[0839] <실시예 82> 1-(4-(4-((4-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에타논의 제조



[0840]

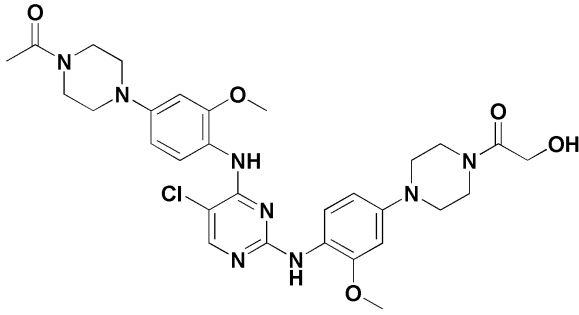
[0841] 출발물질로 실시예 33에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 81에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 35와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(23 mg)을 얻었다.

[0842] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.36(br, 1 H), 8.12(s, 1 H), 7.37(d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.24(t, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.95(dd, J = 2.5, 13.7 Hz, 1 H), 6.81(dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1 H), 6.62(d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.21(m, 1 H), 3.79(s, 3 H), 3.0-3.6(m, 16 H), 2.06(s, 3 H), 2.05(s, 3 H);

[0843] Mass (M + H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>3</sub> 596.24, found 597.17.

[0844] <실시예 83> 1-(4-(4-((4-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2-히드록시에타논의 제조





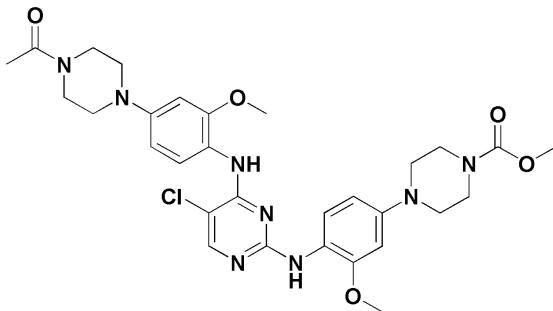
[0845]

[0846] 실시예 52에서 제조된 화합물(30 mg)을 메틸렌클로라이드(1 ml)에 용해시킨 후, 트리플루오로아세트산 91 ml)을 첨가하고 상온에서 5분 동안 교반시킨 다음, 감압 건조시켰다. 건조된 상기 반응물을 글리콜산 95 mg), EDCI(11 mg) 및 DMAP(7 mg)와 함께 메틸렌클로라이드(1 ml)에 용해시키고 실온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후, 상기 혼합물을 감압증류하여 용매를 제거하고 prep. TLC로 정제하여 목적화합물(22 mg)을 얻었다.

[0847]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30(d,  $J = 7.86$  Hz. 1 H), 8.18(d,  $J = 10.62$  Hz. 1 H), 8.02(s, 1 H), 7.57(s, 1 H), 6.58-6.48(m, 4 H), 3.92(d,  $J = 2.31$  Hz. 3 H), 3.88(d,  $J = 2.19$  Hz. 3 H), 3.87-3.78(m, 4 H), 3.69-3.62 (m, 3 H), 3.50-3.44(m, 2 H), 3.20-3.10(m, 7 H), 2.15(s, 4 H);

[0848] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{ClN}_8\text{O}_5$  624.26, found 625.11.

[0849] <실시예 84> 메틸 4-(4-((4-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



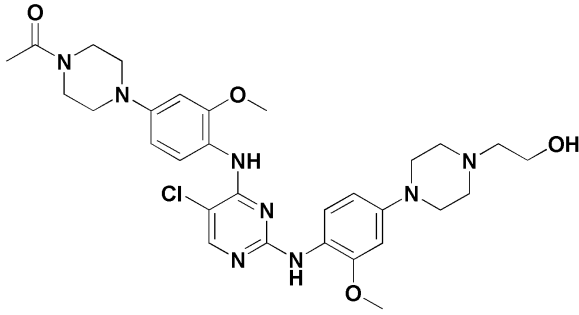
[0850]

[0851] 실시예 52에서 제조된 화합물(30 mg)을 메틸렌클로라이드(1 ml)에 용해시킨 후, 트리플루오로아세트 산(1  $\mu\text{l}$ )을 첨가하고 상온에서 5분 동안 교반시킨 다음, 감압건조 하였다. 건조된 상기 반응물을 메틸렌클로라이드 (1 ml)에 용해시키고, 메틸클로로포르메이트(10  $\mu\text{l}$ ) 및 트리에틸아민(20  $\mu\text{l}$ )을 0  $^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후, 상기 혼합물을 감압농축하고 prep. TLC로 정제하여 목적화합물(18 mg)을 얻었다.

[0852]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29(d,  $J = 7.35$  Hz. 1 H), 8.13(d,  $J = 8.64$  Hz. 1 H), 8.01(s, 1 H), 7.56(s, 1 H), 6.55-6.47(m, 4 H), 3.94(s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.83-3.75(m, 2 H), 3.74(s, 3 H), 3.65(s, 6 H), 3.19-3.07(m, 7 H), 2.16(s, 3 H);

[0853] Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{ClN}_8\text{O}_5$  624.26 found 625.24.

[0854] <실시예 85> 1-(4-(4-((5-클로로-2-((4-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄올의 제조



[0855]

[0856]

실시예 52에서 제조된 화합물(30 mg)을 메틸렌클로라이드(1 ml)에 용해시킨 후, 트리플루오로아세트산(1 ml)을 첨가하고 상온에서 5분 동안 교반시킨 다음, 감압건조시켰다. 건조된 상기 반응물을 2-브로모에탄올(5  $\mu$ l) 및 포타슘카보네이트(21 mg)과 함께 디메틸포름아미드(1 ml)에 용해시킨 다음, 60 °C에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후 감압증류하여 디메틸포름아미드를 제거하고 prep. TLC로 정제하여 목적화합물(11 mg)을 얻었다.

[0857]

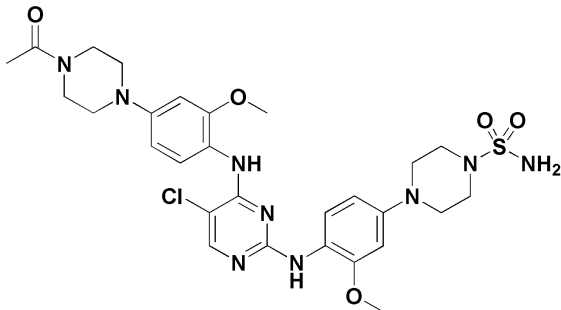
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26(d, J = 8.64 Hz, 1 H), 8.08(d, J = 8.61 Hz, 1 H), 7.54(s, 1 H), 7.21(s, 1 H), 6.55-6.47(m, 4 H), 5.59(s, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.22-4.19(m, 2 H), 3.91(s, 3 H), 3.86(s, 3 H), 3.73-3.62(m, 6 H), 3.18-3.12(m, 8 H), 2.74-2.72(m, 4 H), 2.67-2.63(m, 2 H), 2.16(s, 3 H), 2.10(s, 3 H);

[0858]

Mass (M + H<sup>+</sup>) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{ClN}_8\text{O}_4$  610.28, found 611.27.

[0859]

<실시예 86> 4-(4-((4-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-설폰아미드의 제조



[0860]

[0861]

실시예 52에서 제조된 화합물(30 mg)을 메틸렌클로라이드(1 ml)에 용해시킨 후, 트리플루오로아세트 산(1 ml)을 첨가하고 상온에서 5분 동안 교반시킨 다음, 감압건조시켰다. 건조된 상기 반응물을 디설파미드(20 mg) 및 트리에틸아민(10  $\mu$ l)을 1,4-디옥산(1 ml)에 용해시킨 다음, 2시간 동안 환류시켰다. 그 후 감압증류하여 용매를 제거하고 HPLC로 정제하여 흰색 고체의 목적화합물을 얻었다.

[0862]

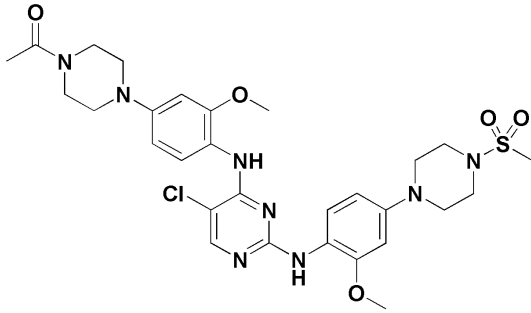
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.16 (d, J = 8.61 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 10.44 Hz, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.55-6.46 (m, 4 H), 3.90 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.82-3.79 (m, 2 H), 3.67-3.65 (m, 2 H), 3.35 (d, J = 4.23 Hz, 4 H), 3.24 (d, J = 4.11 Hz, 4 H), 3.17-3.15 (m, 4 H), 2.17 (d, J = 6.99 Hz, 2 H), 1.25 (s, 1 H) );

[0863]

Mass (M + H<sup>+</sup>) calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{ClN}_9\text{O}_5\text{S}$  645.22, found 646.16.

[0864]

<실시예 87> 1-(4-(4-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-메틸설폰닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)-3-아미노)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



[0865]

[0866]

메틸클로로포르메이트를 사용하는 대신에 메탄설폰닐클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 84와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0867]

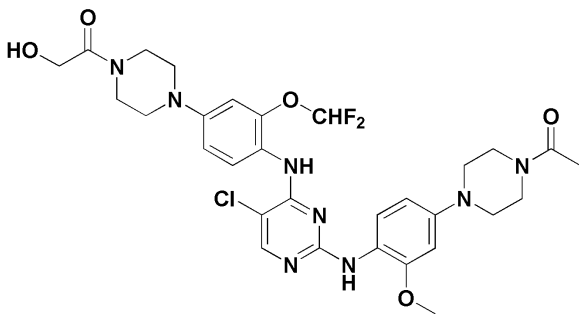
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29(d,  $J = 5.22$  Hz. 1 H), 8.18(d,  $J = 5.16$  Hz. 1 H), 8.03(s, 1 H), 7.59(s, 1 H), 6.58-6.52(m, 5 H), 3.90(s, 3 H), 3.67(s, 2 H), 3.43(d,  $J = 2.82$  Hz. 4 H), 3.25(d,  $J = 2.74$  Hz. 4 H), 3.20-3.16(m, 5 H), 2.86(s, 3 H), 2.18(s, 3 H);

[0868]

Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{ClN}_8\text{O}_5\text{S}$  644.23, found 645.29.

[0869]

<실시예 88> 1-(4-(4-((2-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄논의 제조



[0870]

[0871]

출발물질로 실시예 12에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 33에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 14과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0872]

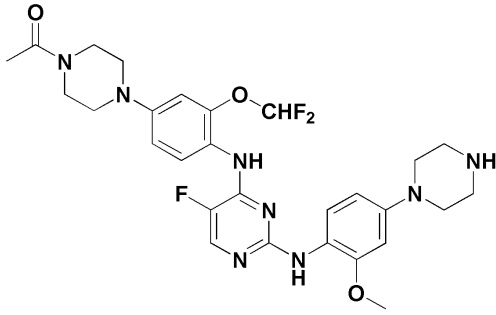
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24(d,  $J = 8.85$  Hz. 1 H), 8.06(d,  $J = 9.3$  Hz. 2 H), 7.31(s, 1 H), 6.82-6.75(m, 2 H), 6.52(d,  $J = 7.26$  Hz. 2 H), 6.45(d,  $J = 8.94$  Hz. 1 H), 4.23(s, 2 H), 3.87(s, 5 H), 3.78(t,  $J = 4.26$  Hz. 2 H), 3.63(s, 3 H), 3.47(d,  $J = 4.26$  Hz. 2 H), 3.19(d,  $J = 3.18$  Hz. 4 H), 3.12-3.07(m, 4 H), 2.15(s, 3 H);

[0873]

Mass ( $M + H^+$ ) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_5$  660.24, found 661.28.

[0874]

<실시예 89> 1-(4-(3-(디플루오로메톡시)-4-(5-플루오로-2-(2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄논의 제조



[0875]

[0876]

1-(4-(4-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-(디플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-일)에탄논(320 mg)과 tert-부틸-4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-카르복실레이트(236 mg)를 0.08 M 염산 에톡시에탄올 용액(7.7 ml)에 용해시킨 다음, 115 °C에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 반응이 종료된 후, 상기 혼합물을 감압 증류하여 용매를 제거하고 얻어진 오일을 에틸아세테이트로 물렸다. 물린 혼합물을 포화 소듐바이카보네이트 수용액으로 중화시키고, 층분리하여 추출된 유기층을 소듐설페이트로 건조하였다. 건조된 유기층을 감압증류하여 용매를 제거하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물(100 mg, 22 %)을 얻었다.

[0877]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.84(s, 1 H), 7.70(d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.53(d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.89(d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.84(s, 1 H), 6.63(s, 1 H), 6.53(t, J = 96.5 Hz, 1 H), 6.29(d, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.83(s, 3 H), 3.75(t, J = 4.7 Hz, 2 H), 3.71(t, J = 4.7 Hz, 2 H), 2.16(s, 3 H);

[0878]

Mass (M + H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> 586.61, found 586.98.

[0879]

**<실험예 1> 역형성 림프종 키나아제(ALK) 키나아제 억제활성 실험**

[0880]

본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체의 림프종 키나아제(ALK)의 증식 억제활성을 효소단계에서 측정하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0881]

역형성 림프종 키나아제(ALK)에 대한 저해활성을 측정하기 위하여 그레이너 96 웰 라운드 형 바닥 플레이트에 실시예 1 내지 89에서 제조된 화합물(2 μl)을 가하고 역형성 림프종 키나아제(ALK) 효소(1 ul)와 바이오틴이 붙은 펩타이드 기질(2 μl)을 15분 동안 혼합하여 배양하였다. 여기에 ATP 용액(5 μl)을 가하여 상온에서 30분 동안 키나아제 반응을 수행하였다. 에틸렌다이아민테트라아세트산 용액에 녹은 스트렙트아비딘이 붙은 엑스엘(XL 665)(5 μl)와 유로피움(Eu<sup>3+</sup>)이 붙은 항-포스포타이로신 항체(5 μl)를 반응액에 첨가하여 반응을 중지시키고 1시간 동안 배양한 후, 시간분해형광도(Homogeneous Time-resolved fluorescence, HTRF, Cisbio)를 이용하여 분석하였다. 왈락 인비전 2103(Wallac Envision 2103) 기기로 615/665 nm의 파장 범위에서 판독하였다. 상기 실험을 수행한 시험화합물의 IC<sub>50</sub>는 프리즘(버전 5.01, 그래프패드) 소프트웨어를 이용하여 구하였다.

[0882]

역형성 림프종 키나아제(ALK) 효소활성을 50 %로 감소시키는 상기 화합물의 IC<sub>50</sub> 을 하기 표 1에 나타내었다.

**표 1**

[0883]

실시예	ALK wt. IC <sub>50</sub> (μM)	ALK L1196M IC <sub>50</sub> (μM)	실시예	ALK wt. IC <sub>50</sub> (μM)	ALK L1196M IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.025	0.234	46	0.58	-
2	0.038	0.364	47	>1	-
3	0.033	0.361	48	0.76	-
4	0.15	-	49	1.2	-
5	0.029	0.305	50	>1	-
6	0.065	0.247	51	>1	-
7	0.012	0.075	52	0.025	0.55
8	0.064	0.3266	53	0.99	-

9	0.3	-	54	4.5	-
10	0.018	0.207	55	0.12	-
11	0.009	0.049	56	0.004	0.004
12	0.009	0.043	57	0.003	0.002
13	0.025	0.113	58	0.004	0.002
14	0.016	0.063	59	0.007	0.003
15	0.085	0.301	60	0.01	0.003
16	0.014	0.056	61	0.004	0.011
17	1.0	-	62	0.031	0.033
18	0.011	0.086	63	0.003	0.003
19	0.12	0.751	64	0.006	0.008
20	0.13	1.101	65	0.007	0.003
21	0.012	0.043	66	0.006	0.003
22	0.01	0.257	67	0.014	0.039
23	0.023	0.183	68	0.003	0.005
24	0.067	0.846	69	0.003	0.004
25	0.015	-	70	0.16	-
26	0.022	0.235	71	0.02	0.046
27	0.019	0.567	72	0.003	0.005
28	0.011	0.169	73	0.016	0.058
29	0.079	0.698	74	0.007	0.044
30	0.014	0.265	75	0.04	0.26
31	0.031	0.394	76	>1	-
32	0.21	-	77	0.003	0.004
33	0.005	0.01	78	0.018	-
34	0.570	-	79	0.02	0.064
35	0.01	0.041	80	0.006	0.011
36	0.01	0.031	81	0.017	0.13
37	0.012	0.049	82	0.011	0.28
38	0.017	0.11	83	0.004	0.027
39	0.35	-	84	0.010	0.094
40	0.029	-	85	0.002	0.021
41	0.073	-	86	0.009	0.091
42	0.016	0.14	87	0.010	0.053
43	0.032	-	88	0.004	0.027
44	0.008	0.036	89	0.013	0.17
45	0.01	-	대조군	0.036	0.22

[0884] 상기 표 1에서, - 는 실험을 수행하지 않았음을 나타낸다.

[0885]

[0886] 상기 표 1에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 1, 3, 5, 7, 10 내지 14, 16, 18, 21 내지 23, 25 내지 28, 30 내지 31, 33, 35 내지 38, 40, 42 내지 45, 52, 56 내지 69, 71 내지 75, 77 내지 89에서 제조된 화합물은 IC<sub>50</sub>이 대조군인 크리조티닙을 사용하였을 경우보다 낮은 값을 가지는 것으로 나타났으며, 그 중에서 실시예 7, 11, 12, 14, 16, 18, 21 내지 23, 25 내지 28, 30 내지 31, 32, 35 내지 38, 40, 42 내지 45, 52, 56 내지 69, 71 내지 75, 77 내지 89에서 제조된 화합물은 역형성 림프종 키나아제(ALK) 효소를 포함하고 있는 암세포인 L1196M에서도 IC<sub>50</sub>가 대조군인 크리조티닙을 사용한 경우에 비해 낮게 나타났다.

[0887] 이것은 본 발명에 따른 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체들이 낮은 농도에서도 효소단계에서의 역형성 림프종 키나아제(ALK)의 활성 억제 효과가 있으며, 특히, 종래 역형성 림프종 키나아제(ALK) 활성을 억제함으로써, 비소세포폐암의 치료제로 이용되고 있는 크리조티닙(0.036 μM, 양성대조군)보다 우수한 저해 활성을 가진다는 것을 알 수 있다.

[0888] 따라서, 본 발명에 따른 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체는 역형성 림프종 키나아제(ALK) 활성을 억제하는 효과가 우수하므로 비소세포폐암, 신경모세포종, 염증성 골수섬유모세포종양, 중

횡문근육종, 근섬유모세포종, 유방암, 위암, 폐암, 흑색종 등의 암의 예방 또는 치료용 조성물뿐만 아니라, 역형성 림프종 키나아제(ALK) 활성 억제제로 유용하게 사용될 수 있다.

[0889] <실험예 2> Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1) 키나아제 억제활성 실험

[0890] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체의 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)의 증식 억제활성을 효소단계에서 측정하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0891] Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)에 대한 저해활성을 측정하기 위하여 그레이너 96 웰 라운드 형 바닥 플레이트에 실시예 1 내지 14, 10, 21 내지 31, 35 내지 38, 40 내지 45, 56 내지 75, 77 내지 85, 88에서 제조된 화합물을 1  $\mu\text{M}$ , 0.1  $\mu\text{M}$ 씩을 각각 가하였다. Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1) 효소를 8 mM MOPS, 0.2 mM EDTA 및 10 mM 마그네슘아세테이트 버퍼에서 400  $\mu\text{M}$ 의 EFPOYDFLPKAKK 펩타이드와 함께 배양하였다. 여기에 ATP 용액(5  $\mu\text{l}$ )을 가하여 상온에서 40분 동안 키나아제 반응을 수행하였다. 그 후, 3 % 인산(phosphoric acid)을 반응액에 첨가하여 반응을 중지시켰다. 반응액 10  $\mu\text{l}$ 를 P30 filtermat에 한 방울 떨어뜨리고 75 mM 인산으로 5분 동안 세 번 씻었다. 세척된 반응액을 건조하고, 신틸레이션 카운팅(scintillation counting)을 계산하여 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0892]

실시예	Ack1 activity% @ 1 $\mu\text{M}$	Ack1 activity% @ 0.1 $\mu\text{M}$	실시예	Ack1 activity% @ 1 $\mu\text{M}$	Ack1 activity% @ 0.1 $\mu\text{M}$
1	1	4	44	1	2
2	2	9	45	0	1
3	2	2	56	0	1
4	1	12	57	0	1
5	0	2	58	1	5
7	1	2	59	0	2
8	1	7	60	0	1
9	1	8	61	0	2
10	0	2	62	1	19
11	0	2	63	0	2
12	0	3	64	2	1
13	0	0	65	1	2
14	0	1	66	3	0
19	0	6	67	0	2
21	0	0	68	0	1
22	0	1	69	0	1
23	0	1	70	0	3
24	0	2	71	0	3
25	0	4	72	0	1
26	1	0	73	0	1
27	0	1	74	0	0
28	2	1	75	0	2
29	2	11	77	0	0
30	0	2	78	0	1
31	0	2	79	0	0
35	0	1	80	0	0
36	0	2	81	1	3
37	0	2	82	0	2
38	0	1	83	0	0
40	0	2	84	0	1
41	0	1	85	0	0
42	0	2	88	0	0
43	1	1			

[0893] 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 29 및 실시예 62에서 제조된 화합물을 제외한 나머지 화합물들은 0.1  $\mu$ M의 농도에서 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)의 활성률을 10 %이하로 감소시키는 것을 확인할 수 있으며, 1  $\mu$ M의 농도에서는 ACK1의 활성률을 3 %이하로 감소시키는 것을 확인할 수 있다. 특히, 실시예 13, 21, 26, 66, 74, 77, 79, 80에서 제조된 화합물의 경우, 0.1  $\mu$ M의 낮은 농도에서도 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)의 활성률이 0 %으로 현저히 감소되는 것을 알 수 있다. 이로부터, 본 발명에 따른 N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체는 낮은 농도에서도 효소단계에서의 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)의 활성을 억제하는 효과가 상당히 우수한 것을 확인할 수 있다.

[0894] 따라서, 본 발명에 따른 N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체는 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1) 활성을 억제하는 효과가 우수하므로 전립선암, 자궁암, 위암 등의 암의 예방 또는 치료용 조성물뿐만 아니라, Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1) 활성 억제제로 유용하게 사용될 수 있다.

[0895] <실험예 3> 암세포 증식억제 실험

[0896] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체의 암세포 증식 억제능을 알아보기 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0897] <3-1> 실험 재료

[0898] 시약

[0899] 세포배양액인 RPMI 1640 배지, FBS(fetal bovine serum) 및 트립신은 Gibco 사(Grand Island, NY)로부터 구입하였으며, 탄산수소나트륨, 암포테리신 B 및 겐타마이신은 시그마케미컬 제품을 사용하였다.

[0900] 또한, 세포독성 측정 실험에 사용한 시약인 SRB(sulforhodamine) B, 트리스마 염기(tris base), 트리클로로아세트산(TCA) 등의 시약은 시그마케미컬사로부터 구입하였다. MTS assay를 위해서는 CellTiter 96<sup>R</sup> Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay 제품을 프로메가(Promega)사로부터 구입하였다.

[0901] 또한, 세포배양을 위해 사용한 T-25 배양용기,96-웰(well) 플레이트 및 기타 세포배양에 사용한 일회용 초자류는 팔콘사(Lincoln Park, NJ) 제품을 사용하였다.

[0902] 사용기기

[0903] 세포독성 측정을 위한 엘라이자 리더기(microplate reader)는 Molecular Devices사(Sunnyvale, CA)의 E-max나 SpectraMax250 기종을 사용하였다.

[0904] <3-2> 실험방법

[0905] 단계 1: 세포 배양

[0906] 최종 디메틸설폭사이드 농도는 0.5% 이하가 되도록 하였다.

[0907] 실험에 사용한 암세포주는 모두 인체기원 암세포주들로서, H3122, H2228, Hs746T, H1993를 사용하였다.

[0908] 배양액으로는 10% FBS(fetal bovine serum)가 첨가된 RPMI 1640 배지를 사용하여 37  $^{\circ}$ C 및 5 % 이산화탄소 인큐베이터에서 배양하였고, 3 내지 4일에 한 번씩 계대 유지하였다.

[0909] 단계 2: 화합물 처리에 따른 증식억제 활성 평가

[0910] 96 웰(well) 평평한 바닥 마이크로플레이트(flat-bottom microplate)의 각 웰(well)에  $1 \times 10^4$  cells를 분주

하고, 세포가 바닥면에 부착하도록 24시간 동안 배양한 후, 배양액을 제거하였다. 여기에 실시예 1 내지 45, 실시예 55 내지 73, 및 실시예 77 내지 실시예 83의 화합물이 각각 희석된 배양액을 가하고 72시간 동안 배양하였다. 상기 화합물과의 배양이 종료된 후, 세포독성의 측정은 단백질 염색 시약인 SRB를 이용하여 측정하거나 MTS assay법을 이용하여 측정하였다. 실시예 1 내지 45, 실시예 55 내지 73, 및 실시예 77 내지 실시예 83의 화합물과의 배양이 종료된 후, 배양액을 제거하고 각 웰(well)에 차가운 TCA 용액을 처리하고 4 °C에서 1시간 동안 방치하여 세포들을 고정시켰다. 상기 TCA 용액을 제거하고 실온에서 건조시킨 후, 1% 아세트산 용액에 0.4% SRB를 녹인 염색용액을 가하여 실온에서 30분 동안 방치하여 세포를 염색하였다. 세포와 결합하지 않은 여분의 SRB를 1% 아세트산 용액으로 세척하여 제거하고, 염색된 세포들에 pH 10.3 내지 10.5의 10 mM 트리스 완충용액(Tris base; unbuffered)을 가하여 SRB를 용출시켰다. 각 웰(well)의 흡광도는 엘라이자 리더기(microplate reader)를 이용하여 520 nm의 파장 범위에서 측정하였다.

[0911] 약물을 가하지 않은 웰(well)(C)과 약물을 가한 각 웰(well)(T) 및 약물을 처음 가할 때의 웰(well)(Tz)의 OD 값으로부터,

[0912] Tz=T인 경우에는  $[(T-Tz)/(C-Tz)]100$ 의 수식에 의해; 또는

[0913] Tz>T인 경우에는  $[(T-Tz)/(Tz)]100$ 의 수식에 의해 약물의 세포독성을 계산하였다.

[0914] MTS assay 법을 이용한 암세포 증식억제 측정은 다음과 같이 실험하였다. 구체적으로, 실시예 1 내지 45, 실시예 55 내지 73, 및 실시예 77 내지 실시예 83에서 제조된 화합물과의 배양이 종료된 후, Promega사의 CellTiter 96<sup>R</sup> Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay 제품을 구성하고 있는 PMS 용액과 MTS 용액을 섞은 후 well당 20 L를 넣어주었다. 4시간 동안 배양기에 놓아둔 후 꺼내어 상온에서 10분간 방치하였다. Molecular Device사의 SpectraMax250 기종을 이용하여 490 nm에서의 흡광도를 측정 후 증식억제 효과인 GI<sub>50</sub>(Growth Inhibition 50)값을 계산하였고, 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

표 3

[0915]

실시예	Hs746TCP GI <sub>50</sub> (uM)	H1993CP GI <sub>50</sub> (uM)	H2228CP GI <sub>50</sub> (uM)	H3122CP GI <sub>50</sub> (uM)
1	3.43	6.91	1.59	0.96
2	2.86	7.25	1.42	0.874
3	2.92	5.94	1.17	0.41
4	1.38	3.47	0.32	0.19
5	9.43	>10	4.61	0.16
6	0.90	0.93	0.36	0.22
7	3.04	3.62	1.41	0.10
8	2.88	9.14	2.06	0.81
9	1.46	2.14	1.39	0.91
10	1.047	0.977	0.281	0.096
11	1.304	1.442	0.162	0.007
12	2.304	1.328	0.093	0.009
13	3.621	2.482	0.126	0.218
14	3.419	7.436	0.093	0.012
15	3.739	8.861	0.692	0.918
16	3.686	6.732	0.488	0.051
17	3.413	9.726	2.766	1.382
18	3.54	1.63	0.133	0.020
19	>10	>10	0.961	1.104
20	>10	>10	0.93	1.261
21	3.37	3.44	0.098	0.012
22	3.42	9.91	0.174	0.126
23	3.92	1.87	0.446	0.237
24	1.86	13.07	0.932	0.734
25	>10	1.08	0.148	0.022
26	>10	3.38	0.406	0.029
27	>10	7.93	0.364	0.185



28	> 10	4.28	0.112	0.011
29	> 10	9.85	0.411	0.347
30	> 10	7.81	0.224	0.017
31	> 10	3.68	0.492	0.196
32	7.92	3.51	0.714	0.196
33	2.63	1.26	0.094	0.002
34	3.86	3.24	0.285	1.023
35	3.40	2.12	0.095	0.024
36	6.49	> 10	1.143	0.014
37	9.24	> 10	0.331	0.009
38	7.84	> 10	1.285	0.0091
39	5.73	> 10	1.297	0.844
40	9.56	> 10	0.981	0.276
41	6.14	9.88	0.780	0.306
42	9.68	> 10	0.126	0.032
43	6.33	> 10	0.963	0.187
44	8.04	> 10	0.952	0.020
45	9.93	> 10	0.971	0.144
55	2.67	9.17	1.09	0.43
56	2.74	2.33	0.127	0.0010
57	0.33	0.98	0.037	0.0010
58	1.86	8.26	0.143	0.0014
59	2.27	9.34	0.351	0.0009
60	1.59	6.27	0.338	0.0124
61	2.51	> 10	0.116	0.0011
62	2.19	2.46	0.72	0.22
63	3.13	2.38	0.132	0.0009
64	2.14	5.47	0.38	0.018
65	2.93	7.27	0.883	0.0064
66	3.25	5.38	0.365	0.0007
67	1.73	> 10	0.281	0.0143
68	2.25	3.36	0.119	0.0003
69	2.44	2.96	0.47	0.82
70	4.08	> 10	0.98	0.47
71	2.06	5.70	1.41	0.115
72	3.16	8.85	1.14	0.0081
73	0.37	7.92	8.09	0.941
77	1.38	1.41	0.18	0.21
78	5.06	> 10	0.93	0.43
79	8.11	> 10	0.29	0.30
80	7.87	> 10	0.095	0.0011
81	0.96	4.02	0.37	0.17
82	6.92	> 10	1.19	1.86
83	0.67	> 10	0.064	0.0008
대조군	0.00012	0.083	0.851	0.277

[0916]

상기 표 3에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 위암 세포인 Hs746TCP, 폐암 세포인 H1993CP, H2228CP, H3122CP의 역형성 역형성 림프종 키나아제(ALK) 및 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)를 억제함으로써 그 증식활성을 감소시키는 것으로 나타났다. 특히, 본 발명에 따른 실시예 화합물 중, 약 88 %의 화합물들이 폐암 세포인 H2228CP 또는 H3122CP에서 0.093 내지 0.78, 0.003 내지 0.276의 GI<sub>50</sub>값을 나타내는 것을 통해 대조군에 비해 암세포 증식 억제 효과가 우수한 것을 알 수 있다. 또한, 이들 중 84 %의 화합물들은 H2228CP 및 H3122CP 모두에서는 암세포 증식 억제 효과가 대조군에 비해 현저히 우수한 것으로 나타났다. 이러한 결과로부터 본 발명의 화합물들은 현재 비소세포폐암 치료제로 사용하고 있는 대조군 화합물보다 우수한 증식억제 효과가 있음을 알 수 있다. 결론적으로, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체는 역형성 역형성 림프종 키나아제(ALK) 및 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)를 억제함으로써 암세포의 증식억제 효과가 있는 것으로 확인되었고, 특히, 종래 역형성 림프종 키나아제(ALK)

활성을 억제함으로써, 비소세포폐암의 치료제로 이용되고 있는 크리조티닙(양성대조군)보다 우수한 증식 저해 활성을 나타내는 것으로 확인되었다.

[0917] 따라서, 본 발명에 따른 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체는 역형성 림프종 키나아제(ALK) 활성을 억제하는 효과가 우수할 뿐만 아니라, Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)를 활성을 저해하여 암세포의 증식을 억제하는 효과가 뛰어나므로, 비소세포폐암, 신경모세포종, 염증성 골수섬유모세포종양, 중형문근육종, 근섬유모세포종, 유방암, 위암, 폐암, 흑색종 등의 암의 예방 또는 치료용 조성물 뿐만 아니라, 역형성 림프종 키나아제(ALK) 및 Cdc42 관련 활성 키나아제(ACK1)의 저해제로 유용하게 사용될 수 있다.

[0918] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체는 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 N2,N4-비스(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민 유도체를 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0919] <제제예 1> 약학적 제제의 제조

[0920] 1-1. 산제의 제조

[0921]	화학식 1의 화합물	500 mg
[0922]	유당	100 mg
[0923]	탈크	10 mg

[0924] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조한다.

[0925] 1-2. 정제의 제조

[0926]	화학식 1의 화합물	500 mg
[0927]	옥수수전분	100 mg
[0928]	유당	100 mg
[0929]	스테아린산 마그네슘	2 mg

[0930] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

[0931] 1-3. 캡슐제의 제조

[0932]	화학식 1의 화합물	500 mg
[0933]	옥수수전분	100 mg
[0934]	유당	100 mg
[0935]	스테아린산 마그네슘	2 mg

[0936] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

[0937] 1-4. 주사제의 제조

[0938]	화학식 1의 화합물	500 mg
[0939]	주사용 멸균 증류수	적량
[0940]	pH 조절제	적량

[0941] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2 ml) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

[0942] 1-5. 액제의 제조

[0943]	화학식 1의 화합물	100 mg
[0944]	이성화당	10 g
[0945]	만니톨	5 g
[0946]	정제수	적량

[0947] 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬 향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ml로 조절한 후 갈색 병에 충전하여 멸균시켜 액체를 제조한다.