

【명세서】**【발명의 명칭】**

SOS1 억제제로서의 신규한 프탈라진 유도체 화합물 및 이의 용도

【기술분야】

본 발명은 SOS1의 억제제로서의 신규한 프탈라진 유도체 화합물 및 이의 용도에 관한 것으로, 보다 상세하게는 RAS 패밀리 단백질 및/또는 RAC1에 SOS1 결합하는 것을 저해하는 활성을 갖는 신규한 프탈라진 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

【배경기술】

RAS 패밀리 단백질은 사람 암의 20 ~ 30%에서 발견되며, KRAS(커스틴 래트 육종 바이러스 종양 유전자 동족체), NRAS(신경모세포종 RAS 바이러스 종양 유전자 동족체) 및 HRAS(하비 뮤린 육종 바이러스 종양 유전자)를 포함하는 것으로 알려져 있다. RAS는 유사 분열 활성화 단백질 키나아제(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 활성화로 이어지는 RAF / MEK / ERK 경로 및 포스파티딜이노시티드 3-키나아제(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)를 거치는 PI3K/Akt/mTOR 경로 등을 통해 세포 증식을 조절하며, RAS 패밀리 단백질에서 암 관련 돌연변이의 경우 고유한 GAP 유발 GTP 분해 효소(GTPase) 활성을 억제하여 GTP-결합/활성 RAS 패밀리 단백질의 집단을 증가시키게 된다.

한편, RAS 단백질은 분자적 스위치 역할을 하는데, GTP 및 GDP는 세포에서 활성(GTP 결합) 및 비활성(GDP 결합) 상태로 존재한다. 활성화된 GTP에 결합한 RAS

는 동족 RAS-결합 도메인(RBD)의 결합에 의해 다른 단백질을 모집하여 이펙터 단백질을 활성화한 후, 다양한 기능의 다운 스트림 신호를 발생시킨다. RAS의 활성 상태는 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자(GEF)와 GTPase 활성화 단백질(GAP)에 의해 조절된다. NF1과 같은 GTPase 활성화 단백질 (GAP)의 결합은 RAS 패밀리 단백질의 GTPase 활성을 증가시킨다.

SOS1(Son of Sevenless 1)과 같은 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자(GEF)의 결합은 RAS 패밀리 단백질로부터 GDP 방출을 촉진하여 RAS 패밀리 단백질이 GTP와 결합하여 활성화될 수 있게 한다. Son of Sevenless(SOS) 단백질은 두 가지 동형인 SOS1, SOS2 상태로 존재하며, SOS1만이 ERK에 의해 인산화된다. SOS1의 성장 인자 유도 인산화는 대부분 ERK에 의해 매개되며, 이는 SOS1의 C-말단 영역에서 적어도 4개의 세린 잔기를 인산화한다. 이것은 SOS1이 KRAS 경로의 negative 피드백 조절에서 중요한 역할을 함을 시사한다.

SOS1 단백질은 1333개의 아미노산(150 kDa)으로 구성되어 있다. SOS1은 2개의 탠덤 N-말단 히스톤 도메인(HD)에 이어진 Db1 상동성 도메인(DH), 플렉스트린 상동성 도메인(PH), 나선형 링커(HL), RAS 교환 모티프(REM), CDC25 상동성 도메인 및 C-말단 프롤린 풍부 도메인 (PR)을 가지는 다중 도메인 단백질이다. SOS1은 RAS 패밀리 단백질에 대한 2개의 결합 부위; GDP-결합 RAS 패밀리 단백질에 결합하여 구아닌 뉴클레오타이드 교환을 촉진하는 촉매 부위 및 SOS1의 촉매 GEF 기능의 추가 증가를 야기하는 GTP-결합 RAS-패밀리 단백질에 결합하는 알로스테릭 부위를 가진다. RAS 패밀리 단백질에 대한 SOS1의 촉매 부위 결합의 선택적인 약리학적 억제는 GTP-결합 형태로 RAS-패밀리 단백질의 SOS1-매개 활성화를 방지할 것으로

예상된다.

이러한 SOS1 억제제 화합물은 결과적으로 RAS-패밀리 단백질의 하위 세포에서 신호전달(예를 들어, ERK 인산화)을 억제할 것으로 예상된다. 이에 SOS1 촉매 부위에 결합하고(결정학에 의해 확인) 동시에 RAS 패밀리 단백질과의 결합 및 활성화를 방지하는 신규 SOS1 억제제 화합물들이 개발되고 있고, SOS1과 RAS 패밀리 단백질, 특히 KRAS의 상호 작용에 대한 현저한 억제 효과(낮은 IC₅₀ 값)를 가지고, 결과적으로 KRAS 돌연변이 암 세포주에서 ERK인산화의 현저한 감소를 유발하는 물질이 개발 중에 있다.

본 발명자들은 SOS1 억제제로서의 신규한 프탈라진 유도체 화합물이 RAS 패밀리 단백질 및/또는 RAC1에 SOS1 결합하는 것을 저해하는 활성을 갖는 점을 확인하여, 본 발명을 완성하게 되었다.

관련 선행기술은 아래와 같다.

1. Simanshu DK., et al. (2017) RAS proteins and their regulators in human disease. *Cell*, 170, 17-33.
2. Amy Y., et al. (2012) Oncogenic and wild type Ras play divergent roles in the regulation of mitogen-activated protein kinase signaling. *Cancer Discov*, 3(1), 112-23.
3. Pierre S., et al., (2011) Understanding SOS (Son of Sevenless). *Biochem. Pharmacol.*, 82(9), 1049-56.

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

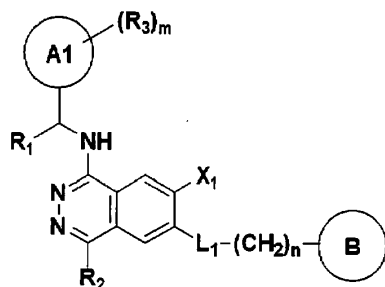
본 발명의 일 목적은 RAS 패밀리 단백질 및/또는 RAC1에 SOS1이 결합하는 것을 저해하는 활성이 우수한 신규한 프탈라진 유도체 화합물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 상기 화합물을 치료적 유효량으로 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

【기술적 해결방법】

본 발명의 일 구현 예에 따르면, 하기 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 제공한다:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R1는 수소 또는 C₁₋₄알킬이며;

R2는 수소, C₁₋₄알킬, 할로C₁₋₄알킬, C₂₋₆알켄일 또는 C₂₋₆알킨일이며;

R3은 R_{3a} 또는 -L₂-이며;

각각의 R_{3a}는 서로 독립적으로 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 아민, 니트로, 옥소(=O), C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, 할로C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시-C₁₋₄알킬, -CF₂H, -(CH₂)_r-NH(CO)-R_a, -(CH₂)_r-NR_aR_b이고, R_a 과 R_b는

각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, 히드록시-C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일 및 C₃₋₈카르보사이클릴로 이루어지는 군에서 선택하고, 이 때 상기 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, 아미노C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시-C₁₋₄알킬은 하나 이상의 할로젠으로 치환될 수 있으며;

r은 0 내지 1의 정수이며;

m은 0 내지 5의 정수이며;

L₂는 직접결합, -O-(CH₂)_p, 또는 -CH=CH-(CH₂)_q이며;

p는 0 내지 3의 정수이며;

q는 0 내지 2의 정수이며;

(A1) 과 (A2) 는 각각 독립적으로 C₆₋₁₀아릴, C₄₋₁₀헤테로아릴, C₃₋₁₀카르보사이클릴, C₂₋₁₀헤테로사이클릴 또는 C₉₋₁₂바이사이클릭헤테로사이클릴이며, 이 때 상기

(A2) 의 C₆₋₁₀아릴, C₄₋₁₀헤테로아릴, C₃₋₁₀카르보사이클릴, C₂₋₁₀헤테로사이클릴 또는 C₉₋₁₂바이사이클릭 헤테로사이클릴은 치환되지 않았거나 하나 이상의 R_{3a}로 치환될 수 있고;

X₁은 -O(R₄) 또는 -N(R₅)(R₆)이며;

R₄는 수소, C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₃₋₁₀카르보사이클릴, C₂₋₉헤테로사이클릴, C₆₋₁₀아릴, C₄₋₁₀헤테로아릴, C₈₋₁₆스피로카르보사이클릴, C₆₋₁₄헤테로스피로카르보사이클릴, C₈₋₁₆융합카르보사이클릴, C₆₋₁₄융합헤테로사이클릴, C₈₋₁₆가교카르보사이클릴 또는 C₆₋₁₄가교헤테로사이클릴이고, 이들은 할로젠, 히드록시, 니트로, 옥소(=O), 시아노, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₁₋₆

알콕시, 할로C₁₋₆알콕시, -S(O)-C₁₋₄알킬, -S(O)₂-C₁₋₄알킬, -C(O)-NR_cR_d, -C(O)OR_c, -OR_c, -NR_cR_d으로 치환되거나 또는 비치환 될 수 있으며, 여기서 R_c 및 R_d는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬이며;

R₅ 및 R₆은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₃₋₁₀카르보사이클릴, C₂₋₉헤테로사이클릴, C₆₋₁₀아릴, C₄₋₁₀헤테로아릴, C₈₋₁₆스피로카르보사이클릴, C₆₋₁₄헤테로스피로카르보사이클릴, C₈₋₁₆융합카르보사이클릴, C₆₋₁₄융합헤테로사이클릴, C₈₋₁₆가교카르보사이클릴 또는 C₆₋₁₄가교헤테로사이클릴이고, 이 때 상기 C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₃₋₁₀카르보사이클릴, C₂₋₉헤테로사이클릴, C₆₋₁₀아릴, C₄₋₁₀헤테로아릴, C₈₋₁₆스피로카르보사이클릴, C₆₋₁₄헤테로스피로카르보사이클릴, C₈₋₁₆융합카르보사이클릴, C₆₋₁₄융합헤테로사이클릴, C₈₋₁₆가교카르보사이클릴 또는 C₆₋₁₄가교헤테로사이클릴은 치환되지 않았거나, 할로젠, 히드록시, 니트로, 옥소(=O), 시아노, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₁₋₆알콕시, 할로C₁₋₆알콕시, -S(O)-C₁₋₄알킬, -S(O)₂-C₁₋₄알킬, -C(O)-NR_eR_f, -C(O)OR_e, -OR_e 및 -NR_eR_f로 이루어지는 군에서 선택하는 하나 이상의 작용기로 치환할 수 있으며, 여기서 R_e 및 R_f는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬이고,

혹은 상기 -N(R₅)(R₆)은 R₅와 R₆이 서로 연결되어 -N(R₅)(R₆) 내의 질소 원자와 함께 고리를 형성한 C₂₋₉헤테로사이클릴, C₆₋₁₄헤테로스피로카르보사이클릴, C₆₋₁₄융합헤테로사이클릴, C₆₋₁₄가교헤테로사이클릴 또는 C₄₋₁₀헤테로아릴이며, 이 때 상기 C₂₋₉헤테로사이클릴, C₆₋₁₄헤테로스피로카르보사이클릴, C₆₋₁₄융합헤테로사이클릴, C₆₋₁₄가교헤테로사이클릴 또는 C₄₋₁₀헤테로아릴은 치환되지 않았거나, 할로젠, 히드록시, 니트로, 옥소(=O), 시아노, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₁₋₆알콕

시, 할로C₁₋₆알콕시, -S(O)-C₁₋₄알킬, -S(O)₂-C₁₋₄알킬, -C(O)-NR_gR_h, -C(O)OR_g, -OR_g 및 -NR_gR_h로 이루어지는 군에서 선택하는 하나 이상의 작용기로 치환할 수 있고, 여기서 R_g 과 R_h는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, 히드록시-C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₁₋₆알콕시 또는 C₃₋₈카르보사이클릴이며;

L₁은 직접결합, -C(O)-, -O-, -NH-, -C(O)NH- 또는 -C(O)NCH₃- 이며;

n은 0 내지 2의 정수이며;

 B 는 C₃₋₁₀카르보사이클릴, C₂₋₉헤테로사이클릴, C₆₋₁₀아릴, C₄₋₁₀헤테로아릴, C₄₋₁₄헤테로스피로카르보사이클릴, C₄₋₁₄융합헤테로사이클릴 또는 C₄₋₁₄가교헤테로사이클릴이고, 이 때 상기 C₃₋₁₀카르보사이클릴, C₂₋₉헤테로사이클릴, C₆₋₁₀아릴, C₄₋₁₀헤테로아릴, C₄₋₁₄헤테로스피로카르보사이클릴, C₄₋₁₄융합헤테로사이클릴 또는 C₄₋₁₄가교헤테로사이클릴은 치환되지 않았거나 할로젠, 히드록시, 니트로, 옥소(=O), 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₁₋₆알콕시, -S(O)-C₁₋₄알킬, -S(O)₂-C₁₋₄알킬, -C(O)-NR_iR_j, -C(O)OR_i, -OR_i, -NR_iR_j, C₃₋₁₀카르보사이클릴 및 C₂₋₉헤테로사이클릴로 이루어지는 군에서 선택하는 하나 이상의 작용기로 치환될 수 있으며, 여기서 R_i 및 R_j는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬이다.

본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 상기한 화합물을 치료적 유효량으로 포함하는 RAS 패밀리 단백질 및/또는 RAC1에 SOS1 결합의 저해와 관련된 다양한 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 약학적 제제를 제공한다.

본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 약학적 유효량의 상기한 화합물을 검체에게 투여하는 것을 포함하는, 검체나 세포에서 RAS 패밀리 단백질 및/또는 RAC1

에 SOS1 결합하는 것을 저해하는 방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 약학적 유효량의 상기한 화합물을 검체에 투여하는 것을 포함하는, 검체나 세포에서 티로신 키나아제를 억제하는 방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 약학적 유효량의 상기한 화합물을 검체에 투여하는 것을 포함하는, 검체에서 암 또는 종양을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기한 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염의 암 또는 종양의 예방 또는 치료 용도를 제공한다.

【발명의 효과】

본 발명에서의 화학식 1의 프탈라진 유도체 화합물은 RAS 패밀리 단백질 및/또는 RAC1에 SOS1 결합하는 것을 저해하는 활성이 우수하여 비정상적 SOS1 활성화에 따른 세포 증식과 연관된 암에 대하여 항암 작용을 갖고, 그 치료제로서 유용하게 사용될 수 있다.

【발명의 실시를 위한 형태】

본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 또한, 본 명세서에 기재된 수치는 명시하지 않아도 "약"의 의미를 포함하는 것으로 간주한다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다.

상기 화학식 1에서, R₁ 내지 R₆으로서 열거된 잔기는 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다.

본 발명에서 용어 "할로젠"은 다른 언급이 없으면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭하며, 구체적으로는 불소, 염소이나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

본 발명에서 용어 "알킬"은 다른 언급이 없으면, 포화된, 직쇄형 또는 분지형의 1가의 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

본 발명에서 용어 "알켄일"은 다른 언급이 없으면, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 함유하는 1가의 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 각각의 이중결합은 E- 또는 Z-입체배치 형태를 가질 수 있다.

본 발명에서 용어 "알킨일"은 다른 언급이 없으면, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화된, 직쇄형 또는 분지형의 탄화수소 모이어티로부터 유래하는 1가 기를 지칭한다.

이러한 알킬, 알켄일 및 알킨일기들은 직선형, 즉, 직쇄형이거나 측쇄형일 수 있다. 각각의 정의에 따라, 알킬기 내에서 탄소 원자의 수는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개, 또는 1개, 2개, 3개, 또는 4개일 수 있다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필과 이소프로필을 포함하는 프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸을 포함하는 부틸, n-펜틸, 1-메틸부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 및 tert-펜틸을 포함하는 펜틸, n-헥실, 3,3-디메틸부틸 및 이소헥실을 포함하는 헥실이다. 알켄일기와 알킨일기의 이중결합 및 삼중결합 각각은 임의의 위치에 존재할 수 있다. 알켄일 및 알킨일의 예는 에텐일, 프로프-1-엔일, 프로프-2-엔일(= 알릴), 부트-2-엔일, 2-메틸프로프-2-엔일, 3-메틸부트-2-엔일, 헥스-3-엔일, 헥스-4-엔일,

프로프-2-인일(= 프로파길), 부트-2-인일, 부트-3-인일, 헥스-4-인일 또는 헥스-5-인일이다. 다만, 각각의 화합물이 충분히 안정적이고, 의약 물질로서의 용도와 같이 원하는 목적에 적합하기만 하다면, 치환된 알킬기, 알켄일기 및 알킨일기는 임의의 위치에서 치환될 수 있다.

본 발명에서 용어 "카르보사이클릴"은 다른 언급이 없으면, 치환 또는 비치환될 수 있는 환상 알킬을 의미하며, 모노 또는 바이사이클로지방족을 의미할 수 있다. 바람직하게, 카르보사이클릴은 아릴, 카르보사이클릴, 스피로카르보사이클릴, 융합카르보사이클릴, 가교카르보사이클릴을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다. 보다 바람직하게, 카르보사이클릴은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥센일, 사이클로헵틸, 사이클로헵센일, 사이클로옥틸, 사이클로옥텐일, 2,5-사이클로헥사디엔일, 비사이클로[2.2.2]옥틸, 아다만트-1-일, 데카히드로나프틸, 옥소사이클로헥실, 디옥소사이클로헥실, 티오사이클로헥실, 2-옥소비사이클로[2.2.1]헵트-1-엔일, 또는 이들의 가능한 모든 이성질체들을 제한없이 포함할 수 있다.

본 발명에서 용어 "헤테로사이클릴"은 다른 언급이 없으면, O, N, 및 S 중에서 선택된 1개 이상, 구체적으로는 1개 내지 4개의 헤테로 원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 이상의, 치환 또는 비치환될 수 있는, 환상 알킬을 의미할 수 있다. 바람직하게, 헤테로사이클릴은 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로스피로카르보사이클릴, 융합헤테로사이클릴, 가교헤테로사이클릴을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다. 보다 바람직하게, 헤테로사이클릴은 피페라진일, 피페리딘일, 피페라진일-1-옥사이드, 모르폴린일, 티아모르폴린일, 피롤리딘일, 이미다

줄린일, 테트라하이드로퓨란일, 디아자바이사이클로옥탄일, 디아자스피로옥탄일, 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다. 예컨대, C₂₋₁₀헤테로사이클릴과 같은 경우, 탄소 수 표시 C₂₋₁₀은 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 3원 고리 이상의 고리 크기를 의미한다.

본 발명에서 용어 "아릴"은 다른 언급이 없으면, 치환 또는 비치환될 수 있는 방향족 그룹을 나타내며, 예를 들어, 페닐, 비페닐, 나프틸, 톨루일, 나프탈렌일, 안트라센일, 또는 이들의 가능한 모든 이성질체들을 제한없이 포함할 수 있다.

본 발명에서 용어 "헤테로아릴"은 다른 언급이 없으면 O, N 및 S 중에서 선택된 1개 이상, 예를 들어 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 이상의 방향족 그룹을 의미한다. 바람직하게, 모노사이클릭 헤테로아릴의 예로는 티아졸릴, 옥사졸릴, 티오펜일, 퓨란일, 피롤릴, 이미다졸릴, 이소옥사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다. 바람직하게, 바이사이클릭 헤테로아릴의 예로는 인돌릴, 벤조티오펜일, 벤조퓨란일, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퓨린일, 퓨로피리딘일 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다.

본 발명에서 용어 "내지"를 이용하여 표시된 수치 범위는 용어 "내지" 전과 후에 기재되는 수치를 각각 하한 및 상한으로서 포함하는 범위를 말한다.

본 발명에서 사용되는 용어 "RAS 패밀리 단백질 및/또는 RAC1에 SOS1 결합"

은 SOS1과 RAS 패밀리 단백질의 SOS1의 촉매 부위에 대한 결합을 의미하며, "결합하는 것을 저해하는 활성"은 GTP-결합 형태로 RAS-패밀리 단백질의 SOS1-매개 활성화를 방지하는 것을 의미한다.

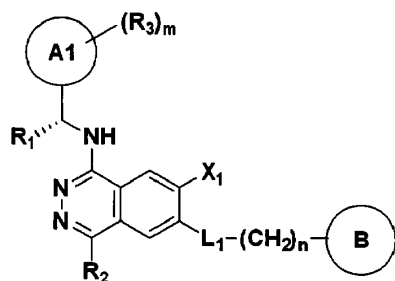
본 발명에서 사용되는 용어 "SOS1 억제제 화합물"은 ERK 인산화 같은 RAS-패밀리 단백질에 의한 하위 세포로의 신호전달을 억제하는 화합물을 의미하며, 구체적으로 "SOS1 억제제 화합물"은 SOS1 촉매 부위에 결합하여 RAS 패밀리 단백질과의 결합 및 활성화를 방지하는 화합물을 의미한다.

본 발명에서 용어 "광학이성질체"는 다른 언급이 없으면, 본 발명에 따른 화합물에 대하여 존재할 수 있는 다양한 입체 이성질체와 기하 이성질체를 말한다. 본 발명의 일 양상에 따른 화학식 1의 화합물들은 비대칭 탄소중심(부재탄소)을 가질 수 있으므로 거울상 이성질체(*R* 또는 *S* 이성질체), 라세미체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 임의의 혼합물로서 존재할 수 있으며, 이들 모든 이성질체 및 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다. 상기 광학적으로 활성인 (*R*)- 및 (*S*)- 이성질체는 통상의 기술을 사용하여 분해되거나, 키랄 신티온(synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조할 수 있다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우, 치환체는 E 또는 Z 형태일 수 있다. 화합물이 2치환된 카르보사이클릴을 함유하는 경우에는 시스- 또는 트랜스 형태일 수 있다. 또한, 상기 화학식 1의 화합물이 브릿지된 고리(bridged ring)를 포함할 경우, 엑소 또는 엔도 이성질체로서 존재할 수도 있다. 또한, 모든 호변 이성질체 형태도 역시 포함될 수 있다.

본 발명에서 용어 "비대칭 탄소원자"는 다른 언급이 없으면, 분자 내의 탄소 원자가 4개의 서로 다른 원자, 원자단 또는 기능기와 결합하고 있는 경우의 탄소를

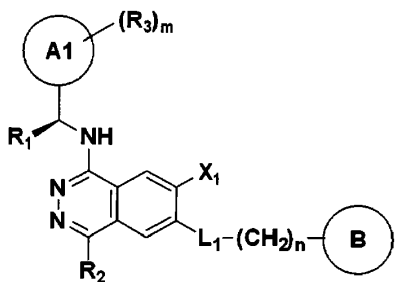
의미한다. 이러한 비대칭 탄소원자를 포함하고 있는 화합물의 경우 광회전성 또는 광학이성질체를 가진다. 구체적으로, 상기 비대칭 탄소원자를 가지는 화학식 1의 구조를 가지는 화합물은 하기 화학식 1a 또는 화학식 1b의 구조를 가지는 화합물일 수 있다. 한편, 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물로 지칭한다.

[화학식 1a]



상기 화학식 1a에서, $\textcircled{\text{A1}}$, R_1 내지 R_3 , X_1 , L_1 , $\textcircled{\text{B}}$, m 및 n 의 정의는 화학식 1과 같다.

[화학식 1b]



상기 일 양상에 따른 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체 및 이의 부분입체이성질체는 용매화물 형태로 존재할 수 있다. 상기 용어 "용매화물"은 상기 화합

물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 용매 분자, 예를 들어 에탄올 또는 물을 포함하는 분자 복합체를 포함할 수 있다. 상기 용매 분자가 물인 복합체는 "수화물"이라고도 지칭된다.

상기 일 양상에 따른 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체 이성질체 및 이의 용매화물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재할 수 있다.

본 발명에서 용어 "약학적으로 허용가능한 염"이란 통상적으로 의약 제조업자가 의약품을 제조하는 데 사용하는 무기산염, 유기산염, 금속염을 의미 할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용가능한 유리산과 화학식 1의 염기 화합물의 산부가염, 알칼리 금속염(나트륨염 등)과 알칼리 토금속염(칼슘염 등), 유기염기와 화학식 1의 카복실산 구조와의 유기염기 부가염, 아미노산 부가염 등이 가능하나, 이에 제한되지는 않는다.

본 발명에 따른 화합물의 바람직한 염의 형태로는 무기산 또는 유기산과의 염을 들 수 있다. 이때, 무기산은 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산, 브롬산 등이 사용될 수 있다. 또한, 유기산은 초산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 푸마린산, 말레산, 말론산, 프탈산, 숙신산, 젖산, 구연산, 시트르산, 글루콘산, 타타르산, 살리실산, 말산, 옥살산, 벤조산, 엠본산, 아스파르트산, 글루탐산 등이 사용될 수 있다. 유기염기 부가염 제조에 사용될 수 있는 유기염기는 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, 디사이클로헥실아민 등이다. 아미노산 부가염 제조에 사용될 수 있는 아미노산은 알라닌, 글라이신 등의 천연아미노산이다. 상기 예시된 무기산, 유기산, 유기염기 및 아미노산 외에 다른 산 또는 염기가 사용될 수 있음은 당해 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 자명할 것이다.

상기 염은 통상적인 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어 상기한 화학식 1의 화합물을 메탄올, 에탄올, 아세톤, 1,4-디옥산과 같은 물과 섞일 수 있는 용매에 녹인 다음에 유리산 또는 유리염기를 가한 후에 결정화시켜 제조할 수 있다.

상기 예방 또는 치료하는 방법의 상세는 본 발명의 일 양상에 따른 약학 조성물에 대한 상기 설명이 그대로 적용될 수 있다.

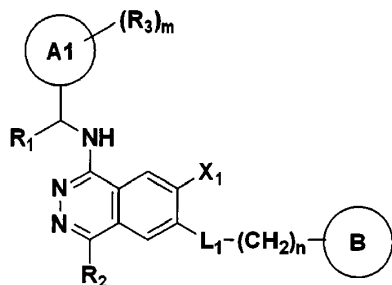
본 발명에서 용어 "치료"는 질병의 치료(treatment), 개선(improvement), 완화(amelioration) 또는 관리(management)를 모두 포함하는 개념으로서 사용된다.

본 발명에서 용어 "예방하는" 또는 "예방"은 질환을 예방하는 것, 예를 들어 질환, 병태 또는 장애의 성향이 있을 수 있지만 질환의 병리 또는 징후를 아직 경험하지 않았거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 예방하는 것을 말한다.

본 발명에서 용어 "개체" 또는 "환자"는 포유류, 예를 들어, 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류 및 인간을 포함하는 임의의 동물을 의미한다.

이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R_1 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이며;

R_2 는 수소, C_{1-4} 알킬, 할로 C_{1-4} 알킬, C_{2-6} 알켄일 또는 C_{2-6} 알킨일이며;

R_3 은 R_{3a} 또는 $-L_2-$ **A2** 이며;

각각의 R_{3a} 는 서로 독립적으로 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 아민, 니트로, 옥소(=O), C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 할로 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-4} 알킬, $-\text{CF}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{NH}(\text{CO})-\text{R}_a$ 또는 $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}_a\text{R}_b$ 이고, R_a 과 R_b 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, 히드록시- C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{3-8} 카르보사이클릴로 이루어지는 군에서 선택하고, 이 때 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 아미노 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-4} 알킬은 하나 이상의 할로젠으로 치환될 수 있으며;

r 은 0 내지 1의 정수이며;

m 은 0 내지 5의 정수이며;

L_2 는 직접결합, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p$ 또는 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_q$ 이며;

p 는 0 내지 3의 정수이며;

q 는 0 내지 2의 정수이며;

A1 과 **A2** 는 각각 독립적으로 C_{6-10} 아릴, C_{4-10} 헤테로아릴, C_{3-10} 카르보사이클릴, C_{2-10} 헤테로사이클릴 또는 C_{9-12} 바이사이클릭헤테로사이클릴이며, 이 때 상기

A2 의 C_{6-10} 아릴, C_{4-10} 헤테로아릴, C_{3-10} 카르보사이클릴, C_{2-10} 헤테로사이클릴 또는

C₉₋₁₂바이사이클릭 헤테로사이클릴은 치환되지 않았거나 하나 이상의 R_{3a}로 치환될 수 있고;

X₁은 -O(R₄) 또는 -N(R₅)(R₆)이며;

R₄는 수소, C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₃₋₁₀카르보사이클릴, C₂₋₉헤테로사이클릴, C₆₋₁₀아릴, C₄₋₁₀헤테로아릴, C₈₋₁₆스피로카르보사이클릴, C₆₋₁₄헤테로스피로카르보사이클릴, C₈₋₁₆융합카르보사이클릴, C₆₋₁₄융합헤테로사이클릴, C₈₋₁₆가교카르보사이클릴 또는 C₆₋₁₄가교헤테로사이클릴이고, 이들은 할로젠, 히드록시, 니트로, 옥소(=O), 시아노, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₁₋₆알콕시, 할로C₁₋₆알콕시, -S(O)-C₁₋₄알킬, -S(O)₂-C₁₋₄알킬, -C(O)-NR_cR_d, -C(O)OR_c, -OR_c 또는 -NR_cR_d으로 치환되거나 또는 비치환 될 수 있으며, 여기서 R_c 및 R_d는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬이며;

R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₃₋₁₀카르보사이클릴, C₂₋₉헤테로사이클릴, C₆₋₁₀아릴, C₄₋₁₀헤테로아릴, C₈₋₁₆스피로카르보사이클릴, C₆₋₁₄헤테로스피로카르보사이클릴, C₈₋₁₆융합카르보사이클릴, C₆₋₁₄융합헤테로사이클릴, C₈₋₁₆가교카르보사이클릴 또는 C₆₋₁₄가교헤테로사이클릴이고, 이 때 상기 C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₃₋₁₀카르보사이클릴, C₂₋₉헤테로사이클릴, C₆₋₁₀아릴, C₄₋₁₀헤테로아릴, C₈₋₁₆스피로카르보사이클릴, C₆₋₁₄헤테로스피로카르보사이클릴, C₈₋₁₆융합카르보사이클릴, C₆₋₁₄융합헤테로사이클릴, C₈₋₁₆가교카르보사이클릴 또는 C₆₋₁₄가교헤테로사이클릴은 치환되지 않았거나, 할로젠, 히드록시, 니트로, 옥소(=O), 시아노, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₁₋₆알콕시, 할로C₁₋₆알콕시, -S(O)-C₁₋₄알킬, -S(O)₂-C₁₋₄알킬, -C(O)-NR_eR_f, -C(O)OR_e,

$-OR_e$ 및 $-NR_eR_f$ 로 이루어지는 군에서 선택하는 하나 이상의 작용기로 치환할 수 있으며, 여기서 R_e 및 R_f 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고,

혹은 상기 $-N(R_5)(R_6)$ 은 R_5 와 R_6 이 서로 연결되어 $-N(R_5)(R_6)$ 내의 질소 원자와 함께 고리를 형성한 C_{2-9} 헤테로사이클릴, C_{6-14} 헤테로스피로카르보사이클릴, C_{6-14} 융합헤테로사이클릴, C_{6-14} 가교헤테로사이클릴 또는 C_{4-10} 헤테로아릴이며, 이 때 상기 C_{2-9} 헤테로사이클릴, C_{6-14} 헤테로스피로카르보사이클릴, C_{6-14} 융합헤테로사이클릴, C_{6-14} 가교헤테로사이클릴 또는 C_{4-10} 헤테로아릴은 치환되지 않았거나, 할로젠, 히드록시, 니트로, 옥소(=O), 시아노, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알콕시, $-S(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-NR_gR_h$, $-C(O)OR_g$, $-OR_g$ 및 $-NR_gR_h$ 로 이루어지는 군에서 선택하는 하나 이상의 작용기로 치환할 수 있고, 여기서 R_g 과 R_h 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 히드록시- C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알콕시 C_{3-8} 카르보사이클릴이며;

L_1 은 직접결합, $-C(O)-$, $-O-$, $-NH-$, $-C(O)NH-$ 또는 $-C(O)NCH_3-$ 이며;

n 은 0 내지 2의 정수이며;

B는 C_{3-10} 카르보사이클릴, C_{2-9} 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴, C_{4-10} 헤테로아릴, C_{6-14} 헤테로스피로카르보사이클릴, C_{4-14} 융합헤테로사이클릴 또는 C_{4-14} 가교헤테로사이클릴이고, 이 때 상기 C_{3-10} 카르보사이클릴, C_{2-9} 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴, C_{4-10} 헤테로아릴, C_{4-14} 헤테로스피로카르보사이클릴, C_{4-14} 융합헤테로사이클릴 또는 C_{4-14} 가교헤테로사이클릴은 치환되지 않았거나 할로젠, 히드록시, 니트로, 옥소(=O), 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알콕시, $-S(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬,

$-C(O)-NR_iR_j$, $-C(O)OR_i$, $-OR_i$, $-NR_iR_j$, C₃₋₁₀카르보사이클릴 및 C₂₋₉헤테로사이클릴로 이루어지는 군에서 선택하는 하나 이상의 작용기로 치환될 수 있으며, 여기서 R_i 및 R_j는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬이다.

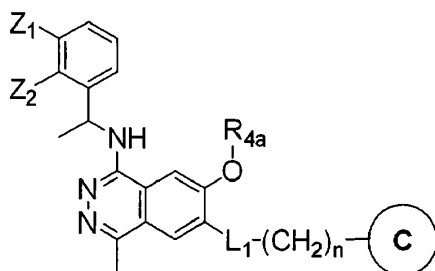
바람직하게, 본 발명의 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물은 $\textcircled{A1}$ 과 $\textcircled{A2}$ 가 각각 독립적으로 C₆₋₁₀아릴 또는 C₄₋₁₀헤테로아릴일 수 있다.

바람직하게, 본 발명의 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물에서 R_{3a}는 각각 독립적으로 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 아민, 니트로, C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, $-CF_2H$, $-(CH_2)_r-NH(CO)-R_a$ 또는 $-(CH_2)_r-NR_aR_b$ 이고, 여기서 R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, $-CF_3$ 또는 $-CF_2H$ 일 수 있고, 이때 상기 C₁₋₆알킬은 하나 이상의 할로젠으로 치환될 수 있다.

바람직하게, 본 발명의 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물에서 R₄는 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₃₋₁₀카르보사이클릴 또는 C₂₋₉헤테로사이클릴이고; R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₃₋₁₀카르보사이클릴 또는 C₂₋₉헤테로사이클릴이거나, 상기 $-N(R_5)(R_6)$ 이 C₂₋₉헤테로사이클릴인 것일 수 있다.

본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 2로 표시될 수 있다.

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

L1은 직접결합, -C(O)-, -O-, -NH-, -C(O)NH- 또는 -C(O)NCH3- 이며;

n은 0 내지 2의 정수이며;

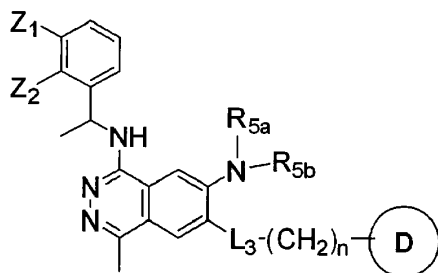
Z1, Z2는 각각 독립적으로 수소, -CN, -F, -CF2H, -CF3, -CH3 또는 -NH2 이나, Z1과 Z2가 모두 수소인 경우는 제외하며;

R4a는 수소, C1-6알킬, C3-10카르보사이클릴 또는 C2-9헤테로사이클릴이며;

(C)는 모르폴린일, 티오모르폴린일, 디옥소티오모르폴린일, 피페라진일, 티아졸리딘일, 테트라히드로피란일, 헥사히드로-1H-퓨로[3,4-c]피롤일, 옥세탄일 또는 아제티딘일이고, 이 때 상기 모르폴린일, 디옥소티오모르폴린일, 피페라진일, 티아졸리딘일, 테트라히드로피란일, 헥사히드로-1H-퓨로[3,4-c]피롤일, 옥세탄일 또는 아제티딘일은 치환되지 않았거나 할로젠, -C1-3 알킬, C3-10카르보사이클릴 및 C2-9헤테로사이클릴로 이루어지는 군에서 선택하는 하나 이상의 작용기로 치환될 수 있다.

본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 3으로 표시될 수 있다.

[화학식 3]



상기 화학식 3에서,

L_3 은 직접결합 이거나, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$ 또는 $-C(O)NCH_3-$ 이며;

n 은 0 내지 2의 정수이며;

Z_1 , Z_2 는 각각 독립적으로 수소, $-CN$, $-F$, $-CF_2H$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-NH_2$ 이나, Z_1 과 Z_2 가 모두 수소인 경우는 제외하며;

R_{5a} 및 R_{5b} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 카르보사이클릴 또는 C_{2-9} 헤테로사이클릴이고,

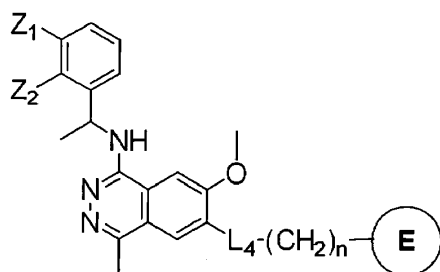
혹은 상기 $-N(R_{5a})(R_{5b})$ 은 R_{5a} 와 R_{5b} 가 서로 연결되어 $-N(R_{5a})(R_{5b})$ 내의 질소 원자와 함께 고리를 형성한 C_{2-9} 헤테로사이클릴이며;

$\textcircled{D}$ 은 모르폴린일, 디옥소티오모르폴린일, 티오모르폴린일, 피페라진일, 티아졸리딘일, 테트라히드로피란일, 헥사히드로-1H-피로[3,4-c]피롤일, 옥세탄일 또는 아제티딘일이고, 이 때 상기 모르폴린일, 디옥소티오모르폴린일, 티오모르폴린일, 피페라진일, 티아졸리딘일, 테트라히드로피란일, 헥사히드로-1H-피로[3,4-c]

피롤일, 옥세탄일 또는 아제티딘일은 치환되지 않았거나 할로젠, $-C_{1-3}$ 알킬, C_{3-10} 카르보사이클릴 및 C_{2-9} 헤테로사이클릴로 이루어지는 군에서 선택하는 하나 이상의 작용기로 치환될 수 있다.

본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은 하기 화학식 4로 표시될 수 있다.

[화학식 4]



상기 화학식 4에서,

L_4 은 직접결합, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NH-$ 또는 $-C(O)NCH_3-$ 이며;

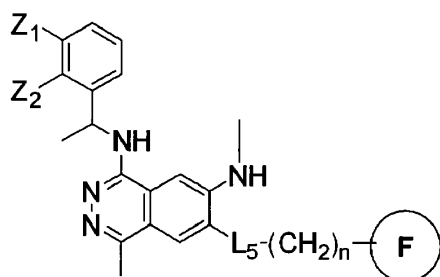
n 은 0 내지 2의 정수이며;

Z_1 , Z_2 는 각각 독립적으로 수소, $-CN$, $-F$, $-CF_2H$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-NH_2$ 이나, Z_1 과 Z_2 가 모두 수소인 경우는 제외하며;

E 는 모르폴린일, 티오모르폴린일, 피페라진일, 티아졸리딘일 또는 테트라히드로피란일이고, 이 때 상기 모르폴린일, 피페라진일, 티아졸리딘일 또는 테트라히드로피란일은 치환되지 않았거나 할로젠, $-C_{1-3}$ 알킬, C_{3-10} 카르보사이클릴 및 C_{2-9} 헤테로사이클릴로 이루어지는 군에서 선택하는 하나 이상의 작용기로 치환될 수 있다.

본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물은 하기 화학식 5로 표시될 수 있다.

[화학식 5]



L5은 직접결합이거나, -C(O)-, -C(O)NH- 또는 -C(O)NCH3-이며;

n은 0 내지 2의 정수이며;

Z1, Z2는 각각 독립적으로 수소, -CN, -F, -CF2H, -CF3, -CH3 또는 -NH2이 이 나, Z1과 Z2가 모두 수소인 경우는 제외하며;

은 모르폴린일, 디옥소티오모르폴린일, 티오모르폴린일, 피페라진일, 티아졸리딘일 또는 헥사히드로-1H-퓨로[3,4-c]피롤일이고, 이 때 상기 모르폴린일, 디옥소티오모르폴린일, 티오모르폴린일, 피페라진일, 티아졸리딘일 또는 헥사히드로-1H-퓨로[3,4-c]피롤일은 치환되지 않았거나 할로젠, -C1-3 알킬, C3-10카르보사이클릴 및 C2-9헤테로사이클릴로 이루어지는 군에서 선택하는 하나 이상의 작용기로 치환될 수 있다.

(R)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(몰포린-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(R)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(티오몰포린-4-카보닐)프탈라진

-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(티아졸리딘-3-카보닐)프탈라진

-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((6-(1,1-디옥시도티오몰포린-4-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프

탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)-*N*(테

트라히드로-2*H*-피란-4-일)프탈라진-6-카복사미드;

(*R*)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노)-*N*,4-디메틸-7-(메틸아미노)-

N(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)프탈라진-6-카복사미드;

3-((1*R*)-1-((6-(헥사히드로-1*H*-퓨로[3,4-*c*]피롤-5-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아

미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(4-메틸피페라진-1-카보닐)프탈

라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(피페라진-1-카보닐)프탈라진-

1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프

탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄

-6-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((6-(4-에틸피페라진-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-

일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((6-(4-사이클로프로필피페라진-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(피롤리딘-1-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(피페리딘-1-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((6-(아제티딘-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((6-(3-플루오로아제티딘-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

3-((1*R*)-1-((6-(2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((6-(4-사이클로헥실피페라진-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((6-(4-이소프로필피페라진-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(4-몰포리노피페리딘-1-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(*R*)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)-*N*-(2-

몰포리노에틸)프탈라진-6-카복사미드;

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(1,4-옥사제판-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(*R*)-(1-((1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온;

(*R*)-(1-((1-(5-아미노-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온;

(*R*)-(1-((1-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸)페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온;

(*R*)-3-(1-((7-메톡시-4-메틸-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((7-(사이클로펜틸아미노)-4-메틸-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

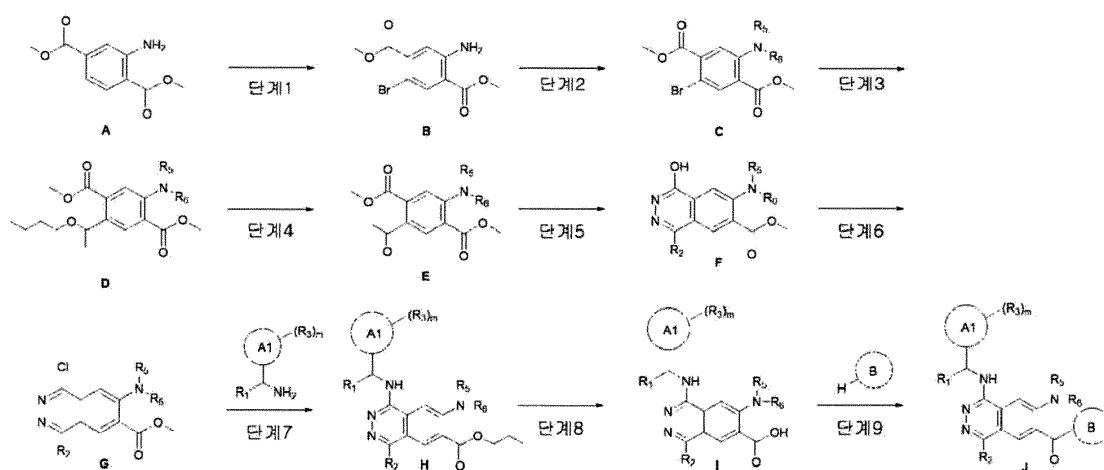
(*R*)-3-(1-((7-(사이클로펜틸아미노)-6-((4-사이클로프로필피페라진-1-일)메틸)-4-메틸프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((7-메톡시-4-메틸-6-(몰포린-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((7-사이클로펜틸아미노)-4-메틸-6-(몰포린-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴

본 발명에서 상기 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법은 특별히 한정하지 않으나, 예를 들어서는 하기 반응식 1, 반응식 2, 반응식 3, 반응식 4, 반응식 5, 반응식 6 또는 반응식 7의 제조 방법에 의해 합성할 수 있다:

[반응식 1]



상기 반응식 1에서 A1 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m 및 B 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[단계-1]

디메틸 아미노테레프탈레이트(1당량)을 20~25 °C에서 클로로포름에 천천히 적가하고 4-6분간 환류 하였다. *N*-브로모숙신이미드 (1.1당량)을 반응물에 20~25 °C에서 천천히 적가하였다. 적가가 완결된 후 20~25 °C에서 18~24시간 동안 환류 하였다. 반응이 완결된 후 반응물에 물을 천천히 적가하였다. 이를 디클로로메탄으

로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-2]

상기 [단계-1]에서 제조한 B(1당량), 아이오딘화 메틸(2당량), 탄산칼륨(4당량)을 DMF에 녹이고 이를 100~120 °C에서 15~18시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 용액을 상온으로 냉각하고, 반응물에 물을 천천히 적가하였다. 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 건조된 유기층은 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사는 MPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-3]

상기 [단계-2]에서 수득한 C(1당량), 부틸비닐에테르(5당량), 팔라듐 아세테이트(0.1당량), 트리페닐포스핀(0.2당량), 트리에틸아민(1.2당량)을 아세토니트릴에 녹이고 90~110 °C에서 15~20시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각하고 반응 용액을 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과된 유기층을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-4]

상기 [단계-3]에서 수득한 D(1당량)을 테트라히드로퓨란에 녹이고 6N 염산을 20~25 °C에서 천천히 적가하였다. 적가가 완결된 후 20~25 °C에서 0.5~2시간 동안 환류 하였다. 반응이 완결된 후 감압 하에 농축한 후, 반응물에 물을 천천히 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화탄산수소나트륨 용

액으로 씻어준 후, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-5]

상기 [단계-4]에서 수득한 E(1당량), 히드라진 수화물(1당량)을 에탄올에 녹이고 85~105 °C에서 0.5~2시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각한 후, 여과하고 에탄올로 세척하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-6]

상기 [단계-5]에서 제조한 F(1당량)를 염화포스포릴에 녹이고, 이를 120~140 °C에서 3~4시간 동안 환류 하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 농축하여 얻은 잔사를 탄산수소나트륨 수용액을 적가하여 중화하였다, 이를 디클로로메탄으로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 MPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-7]

상기 [단계-6]에서 제조한 G(1당량), 아닐린(1.3당량), 염화 마그네슘(3당량), DIPEA(6당량)을 2-부탄올에 녹이고, 이를 110~120 °C에서 47~50시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 물을 적가한 후, 이를 에틸 아세테이트로 추출하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-8]

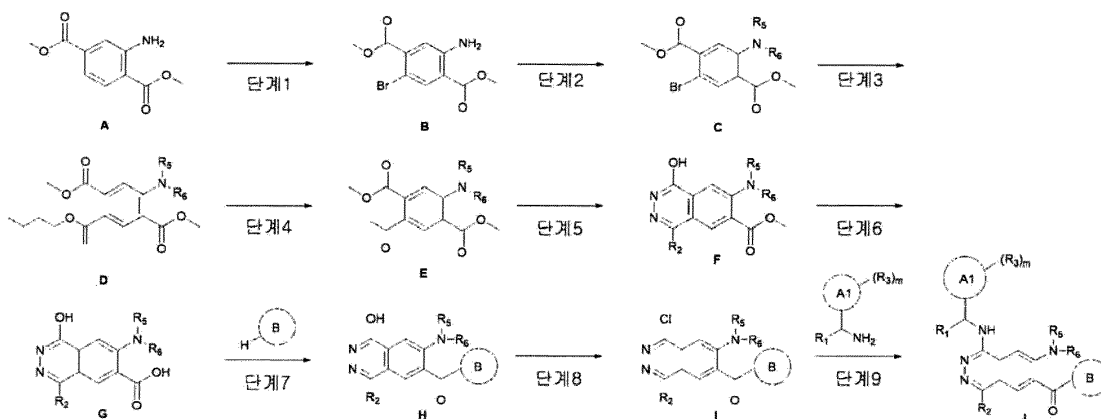
상기 [단계-7]에서 수득한 H(1당량), 수산화 나트륨(10당량)을 테트라히드로퓨란: 메탄올: 물 혼합물에 녹이고, 이를 20~30 °C에서 2~4시간 동안 환류 하였다.

반응이 완결된 후 감압 하여 농축하고, 얻어진 잔사에 저온에서 6N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화하였다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 물로 세척하였다. 여과된 고체를 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-9]

상기 [단계-8]에서 제조한 I(1당량), 아민(8당량), HATU(3당량), DIPEA (8당량)을 DMF에 녹이고, 이를 상온에서 3~5시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[반응식 2]



상기 반응식 2에서 A1 , R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, m 및 B 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[단계-1]

디메틸 아미노테레프탈레이트(1당량)을 20~25 ℃에서 클로로포름에 천천히 적가하고 4-6분간 환류 하였다. *N*-브로모숙신이미드 (1.1당량)을 반응물에 20~25 ℃에서 천천히 적가하였다. 적가가 완결된 후 20~25 ℃에서 18~24시간 동안 환류 하였다. 반응이 완결된 후 반응물에 물을 천천히 적가하였다. 이를 디클로로메탄으로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-2]

상기 [단계-1]에서 제조한 B(1당량), 아이오딘화 메틸(2당량), 탄산칼륨(4당량)을 DMF에 녹이고 이를 100~120 ℃에서 15~18시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 용액을 상온으로 냉각하고, 반응물에 물을 천천히 적가하였다. 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 건조된 유기층을 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사는 MPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-3]

상기 [단계-2]에서 수득한 C(1당량), 부틸비닐에테르(5당량), 팔라듐 아세테이트(0.1당량), 트리페닐포스핀(0.2당량), 트리에틸아민(1.2당량)을 아세토니트릴에 녹이고 90~110 ℃에서 15~20시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각하고 반응 용액을 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과된 유기층을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-4]

상기 [단계-3]에서 수득한 D(1당량)을 테트라히드로퓨란에 녹이고 6N 염산을 20~25 °C에서 천천히 적가하였다. 적가가 완결된 후 20~25 °C에서 0.5~2시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 감압 하에 농축한 후, 반응물에 물을 천천히 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화탄산수소나트륨 용액으로 씻어주고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사는 MPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-5]

상기 [단계-4]에서 수득한 E(1당량), 히드라진 수화물(1당량)을 에탄올에 녹이고 85~105 °C에서 0.5~2시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각한 후, 여과하고 에탄올로 세척하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-6]

상기 [단계-5]에서 제조한 F(1당량), 수산화 나트륨(10당량)을 테트라히드로퓨란: 메탄올: 물 혼합물에 녹이고, 이를 20~30 °C에서 1.5~3.5시간 동안 환류 하였다. 반응이 완결된 후 감압 하여 농축하고, 얻어진 잔사에 저온에서 6N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화하였다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 물로 세척하였다. 여과된 고체를 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-7]

상기 [단계-6]에서 제조한 G(1당량), 아민(2당량), HATU(1.3당량), DIPEA (5당량)을 DMF에 녹이고, 이를 상온에서 2~3시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물

을 수득하였다.

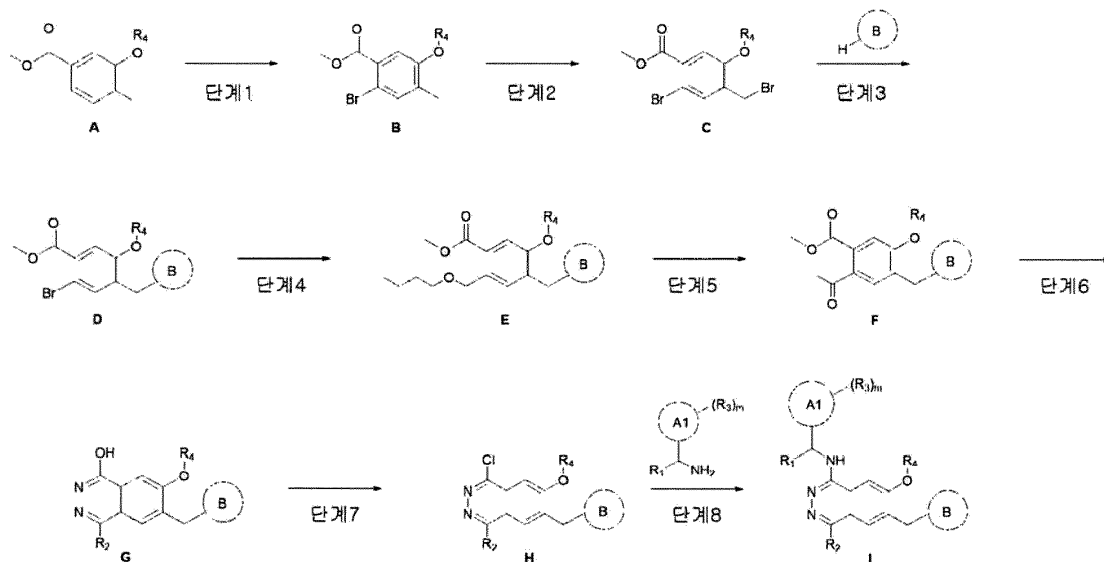
[단계-8]

상기 [단계-7]에서 수득한 H(1당량)를 염화포스포릴에 녹이고, 이를 105~115 °C에서 0.5~2시간 동안 환류 하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 농축하여 얻은 잔사에 탄산수소나트륨 수용액을 적가하여 중화하였다, 이를 디클로로메탄으로 추출하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 MPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-9]

상기 [단계-8]에서 제조한 I(1당량), 아닐린(2.4당량), 플루오린화 세슘(3당량), DIPEA(5당량)을 DMSO에 녹이고, 이를 120~140 °C에서 15~17시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 물을 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[반응식 3]



상기 반응식 3에서 $\textcircled{\text{A1}}$, R₁, R₂, R₃, R₄, m 및 $\textcircled{\text{B}}$ 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[단계-1]

메틸 3-메톡시-4-메틸벤조에이트(1당량)을 아세트산과 물에 섞은 후, 브로민(1당량)을 적가하였다. 적가가 완결된 후 50~60 °C에서 1~2시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하여 고체 생성물을 얻었다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 물로 세척하였다. 여과된 고체를 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-2]

상기 [단계-1]에서 수득한 B(1당량), *N*-브로모숙신이미드(1.2당량), 아조비스소부티로니트릴(1당량)을 클로로포름에 녹이고 이를 65~70 °C에서 2~3시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 포화 탄산수소나트륨 수용액을 적가하였다. 이를 디클로로메탄으로 추출한 후, 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 건조된 유기층은 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-3]

상기 [단계-2]에서 수득한 C(1당량), 아민(1.1당량), 탄산 칼륨(2당량)을 아세토니트릴에 녹이고 이를 20~30 °C에서 17~20시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 포화 탄산수소나트륨 수용액을 적가하였다. 이를 에틸아세테이트로 추출한 후, 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 건조된 유기층은 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-4]

상기 [단계-3]에서 수득한 D(1당량), 부틸비닐에테르(5.0당량), 팔라듐 아세테이트(0.1당량), 트리페닐포스핀(0.2당량), 트리에틸아민(1.2당량)을 아세토니트릴에 녹이고 90~110 °C에서 15~20시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각하고 반응 용액을 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과된 유기층을 감압 하에 농축하고, 추가 정제없이 다음 반응을 진행하였다.

[단계-5]

상기 [단계-4]에서 수득한 E(1당량)을 테트라히드로퓨란에 녹이고 6N 염산을 25~30 ℃에서 천천히 적가하였다. 적가가 완결된 후 25~30 ℃에서 0.5~2시간 동안 환류 하였다. 반응이 완결된 후 감압 하에 농축한 후, 반응물에 물을 천천히 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 씻어준 후, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-6]

상기 [단계-5]에서 수득한 F(1당량), 히드라진 일수화물(1.5당량)을 에탄올에 녹이고 85~105 ℃에서 0.5~2시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각한 후, 여과하고 에탄올로 세척하였다. 여과된 고체를 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-7]

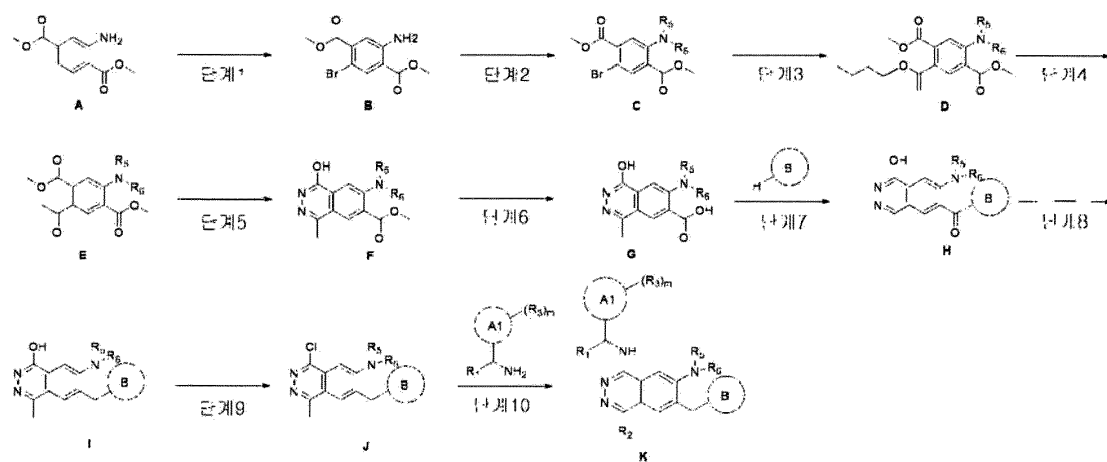
상기 [단계-6]에서 수득한 G(1당량), 염화포스포릴(3당량)을 아세토니트릴에 녹이고, 이를 95~115 ℃에서 0.5~2시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 농축하여 얻은 잔사를 디클로로메탄에 녹이고, -5~5 ℃에서 포화 탄산수소나트륨 수용액에 적가하여 중화하였다. 이를 디클로로메탄으로 추출하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-8]

상기 [단계-7]에서 제조한 H(1당량), 아닐린(1.5당량), 염화마그네슘(3당량), *N,N*-디이소프로필에틸아민(6당량)을 2-부탄올에 녹이고, 이를 120~140 ℃에서

46~50시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 물을 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[반응식 4]



상기 반응식 4에서 $\textcircled{A1}$, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , m 및 $\textcircled{B}$ 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[단계-1]

디메틸 2-아미노테레프탈레이트(1당량)와 *N*-브로모숙신이미드 (1.1당량)를 클로로포름에 20~30 °C에서 천천히 적가하였다. 적가가 완결된 후 20~30 °C에서 15~18시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 천천히 적가하였고 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후

감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-2]

상기 [단계-1]에서 제조한 B(1당량), 아이오딘화 메틸(2당량), 탄산칼륨(1당량)을 DMF에 녹이고 이를 100~120 °C에서 2.5~4.5시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고, 물을 천천히 적가하였다. 이를 에틸 아세테이트로 추출하여 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-3]

상기 [단계-2]에서 수득한 C(1당량), 부틸비닐에테르(5당량), 팔라듐 아세테이트(0.1당량), 트리페닐포스핀(0.2당량), 트리에틸아민(1.2당량)을 아세토니트릴에 녹이고 90~110 °C에서 15~20시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각하고 반응 용액을 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과된 유기층을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-4]

상기 [단계-3]에서 수득한 D(1당량)을 테트라히드로퓨란에 녹이고 6N 염산을 20~25 °C에서 천천히 적가하였다. 적가가 완결된 후 20~25 °C에서 0.5~2시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 감압 하에 농축한 후, 반응물에 물을 천천히 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화탄산수소나트륨 용액으로 씻어준 후, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻

어진 잔사는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-5]

상기 [단계-4]에서 수득한 E(1당량), 히드라진 수화물(1.3당량)을 에탄올에 녹이고 85~105 °C에서 0.5~2시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각한 후, 여과하고 에탄올로 세척하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-6]

상기 [단계-5]에서 제조한 F(1당량), 수산화 나트륨(12당량)을 테트라히드로퓨란: 메탄올: 물 혼합물에 녹이고, 이를 20~30 °C에서 1.5~3.5시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 감압 하여 농축하고, 얻어진 잔사에 저온에서 6N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화하였다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 물로 세척하였다. 여과된 고체를 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-7]

상기 [단계-6]에서 제조한 G(1당량), 아민(8당량), HATU(3당량), *N,N*-디이소프로필에틸아민(8당량)을 DMF에 녹이고, 이를 상온에서 15~18시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-8]

상기 [단계-7]에서 수득한 H(1당량)를 테트라히드로퓨란에 녹이고, 보란 디메틸설파이드를 천천히 적가하였다. 적가가 완결된 후 20~30 °C에서 15~17시간 동

안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가한 후, 이를 디클로로메탄과 메탄올 혼합용액으로 추출하고 얻어진 기층은 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

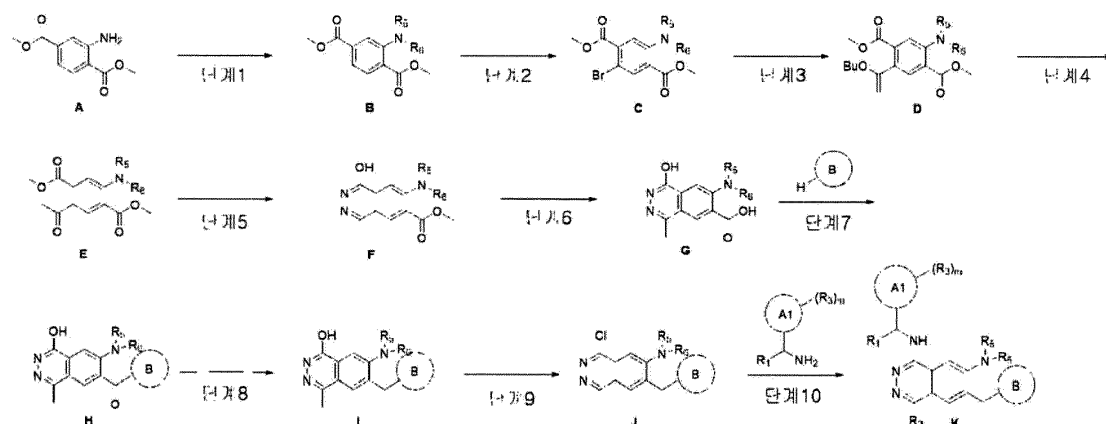
[단계-9]

상기 [단계-8]에서 수득한 I(1당량)를 염화포스포릴에 녹이고, 이를 105~115℃에서 1~3시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 농축하여 얻은 잔사를 포화 탄산수소나트륨 수용액을 적가하여 중화하였다, 이를 디클로로메탄, 아세톤 혼합 용액으로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-10]

상기 [단계-9]에서 제조한 J(1당량), 아닐린(1.5당량), 염화 마그네슘(3당량), *N,N*-디이소프로필에틸아민(6당량)을 2-부탄올에 녹이고, 이를 120~140℃에서 45~50시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 물을 적가한 후, 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[반응식 5]



상기 반응식 5에서 $\textcircled{A1}$, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , m 및 $\textcircled{B}$ 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[단계-1]

디메틸 2-아미노테레프탈레이트(1당량), 케톤(2.2당량), 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(2당량), 아세트산(8.5당량)을 25~30 °C에서 디클로로메탄에 천천히 적가하고 45-50시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응물에 물을 천천히 적가하였다. 이를 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-2]

상기 [단계-1]에서 제조한 B(1당량), *N*-브로모숙신이미드 (1.05당량)을

25~30 ℃에서 아세토니트릴에 천천히 적가하고 15~17시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응물에 물을 천천히 적가하였다. 이를 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-3]

상기 [단계-2]에서 수득한 C(1당량), 부틸비닐에테르(5당량), 팔라듐 아세테이트(0.1당량), 트리페닐포스핀(0.2당량), 트리에틸아민(1.2당량)을 아세토니트릴에 녹이고 90~110 ℃에서 15~20시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각하고 반응 용액을 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과된 유기층을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-4]

상기 [단계-3]에서 수득한 D(1당량)을 테트라히드로퓨란에 녹이고 6N 염산을 천천히 적가하였다. 적가가 완결된 후 20~30 ℃에서 1.5~3시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응물을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 물에 천천히 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-5]

상기 [단계-6]에서 수득한 D(1당량), 히드라진 수화물(1.3당량)을 에탄올에 녹이고 85~105 ℃에서 0.5~2시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용

액을 상온으로 냉각한 후, 여과하고 에탄올로 세척하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-6]

상기 [단계-5]에서 제조한 E(1당량), 수산화 나트륨(12당량)을 테트라히드로퓨란: 메탄올: 물 혼합물에 녹이고, 이를 20~30 °C에서 1.5~3.5시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 감압 하여 농축하고, 얻어진 잔사에 저온에서 6N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화하였다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 물로 세척하였다. 여과된 고체를 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-7]

상기 [단계-6]에서 제조한 F(1당량), 아민(8당량), HATU(3당량), *N,N*-디이소프로필에틸아민(8당량)을 DMF에 녹이고, 이를 상온에서 15~18시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-8]

상기 [단계-7]에서 수득한 G(1당량)를 테트라히드로퓨란에 녹이고, 보란 디메틸설파이드를 천천히 적가하였다. 적가가 완결된 후 20~30 °C에서 15~17시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고 이를 디클로로메탄과 메탄올 혼합용액으로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

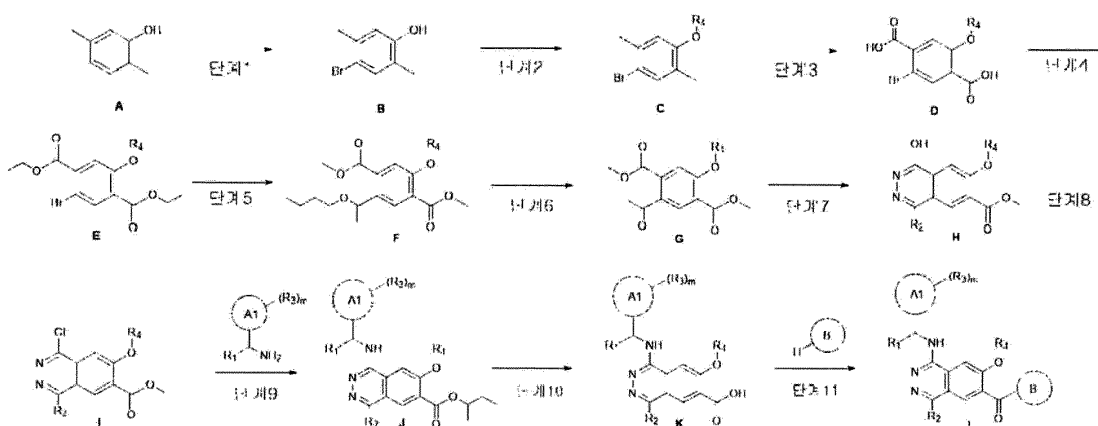
[단계-9]

상기 [단계-8]에서 수득한 H(1당량)를 염화포스포릴에 녹이고, 이를 105~115 °C에서 1~3시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 농축하여 얻은 잔사를 포화 탄산수소나트륨 수용액을 적가하여 중화하였다, 이를 디클로로메탄, 아세톤 혼합 용액으로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-10]

상기 [단계-9]에서 제조한 I(1당량), 아닐린(1.5당량), 염화 마그네슘(3당량), *N,N*-디이소프로필에틸아민(t1)을 2-부탄올에 녹이고, 이를 120~140 °C에서 45~50시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 물을 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[반응식 6]



상기 반응식 6에서 $\textcircled{\text{A1}}$, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m 및 $\textcircled{\text{B}}$ 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[단계-1]

디메틸 페놀(1당량), 테트라부틸암모늄 트리브로마이드(1당량)을 20~30 °C에서 클로로포름/물에 적가하고 20~25 °C에서 2~4시간 동안 환류 하였다. 반응이 완결된 후 반응물에 물을 천천히 적가하였다. 이를 클로로포름으로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사는 MPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-2]

상기 [단계-1]에서 제조한 B(1당량), 아이오딘화 메틸(2당량), 수산화 칼륨(4당량)을 DMSO에 녹이고 이를 20~30 °C에서 0.5~2시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 용액을 상온으로 냉각하고, 반응물에 물을 천천히 적가하였다. 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 건조된 유기층은 여과하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-3]

상기 [단계-2]에서 수득한 C(1당량)을 물에 녹이고 20~30 °C에서 과망간산칼륨(4.4당량)을 천천히 적가한 후, 110~130 °C에서 15~17시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각하고 감압하여 여과하였다. 여과된 유기층에 염산을 넣고 20~30 °C에서 0.5~1시간 환류 교반하고 감압하에 여과하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-4]

상기 [단계-3]에서 수득한 D(1당량), 황산(1당량)을 에탄올에 녹이고 이를 90~110 °C에서 5~7시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응물에 물을 천천히 적가하였다. 이를 디클로로메탄으로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사는 MPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-5]

상기 [단계-4]에서 수득한 E(1당량), 부틸비닐에테르(5당량), 팔라듐 아세테이트(0.1당량), 트리페닐포스핀(0.2당량), 트리에틸아민(1.2당량)을 아세토니트릴에 녹이고 90~110 °C에서 15~20시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각하고 반응 용액을 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과된 유기층을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-6]

상기 [단계-5]에서 제조한 F(1당량)을 테트라히드로퓨란에 녹이고 6N 염산을 20~25 °C에서 천천히 적가하였다. 적가가 완결된 후 20~25 °C에서 0.5~2시간 동안 환류 하였다. 반응이 완결된 후 감압 하에 농축하고 반응물에 물을 천천히 적가하였다. 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화탄산수소나트륨 용액으로 씻어준 후, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사는 MPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-7]

상기 [단계-6]에서 제조한 G(1당량), 히드라진 수화물(1당량)을 에탄올에 녹이고 85~105 ℃에서 0.5~2시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각한 후, 여과하고 에탄올로 세척하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-8]

상기 [단계-7]에서 수득한 H(1당량)를 염화포스포릴에 녹이고, 이를 120~140 ℃에서 3~4시간 동안 환류 하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 농축하여 얻은 잔사를 탄산수소나트륨 수용액을 적가하여 중화하였다, 이를 디클로로메탄으로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 MPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-9]

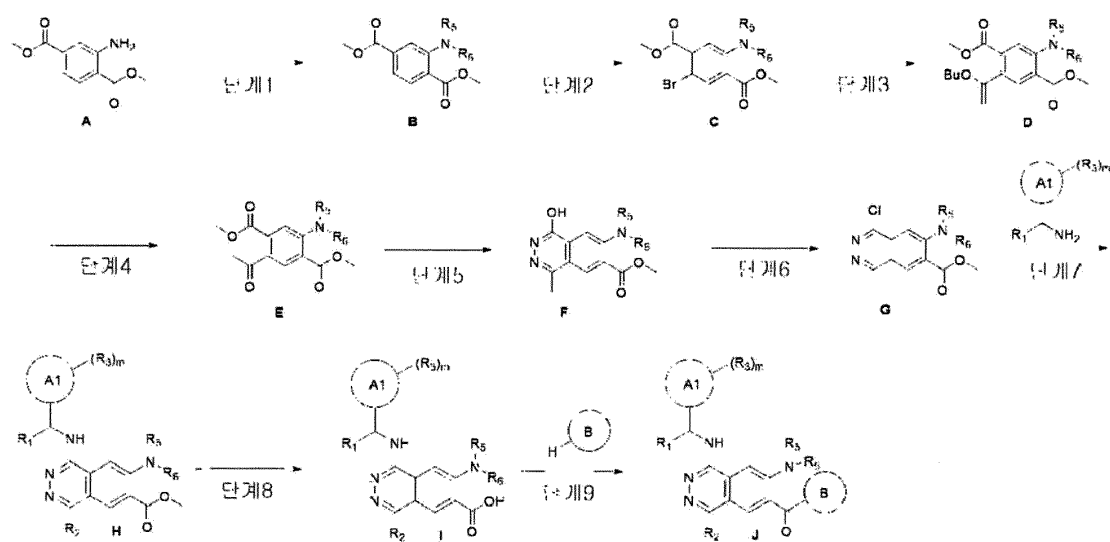
상기 [단계-8]에서 제조한 I(1당량), 아닐린(1.3당량), 염화 마그네슘(3당량), DIPEA(6당량)을 2-부탄올에 녹이고, 이를 110~120 ℃에서 47~50시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 물을 적가한 후, 이를 에틸 아세테이트로 추출하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-10]

상기 [단계-9]에서 수득한 J(1당량), 수산화 나트륨(10당량)을 테트라히드로퓨란: 메탄올: 물 혼합물에 녹이고, 이를 20~30 ℃에서 2~4시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 감압 하여 농축하고, 얻어진 잔사에 저온에서 6N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화하였다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 물로 세척하였다. 여과된 고체를 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-11]

상기 [단계-10]에서 제조한 K(1당량), 아민(8당량), HATU(3당량), DIPEA (8당량)을 DMF에 녹이고, 이를 상온에서 3~5시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가한 후, 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[반응식 7]

상기 반응식 7에서 A1 , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , m 및 B 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[단계-1]

디메틸 2-아미노테레프탈레이트(1당량), 케톤(2.2당량), 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(2당량), 아세트산(8.5당량)을 25~30 ℃에서 디클로로메탄에 천천히 적가하고 45~50시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응물에 물을 천천히 적가하였다. 이를 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-2]

상기 [단계-1]에서 제조한 B(1당량), *N*-브로모숙신이미드 (1.05당량)을 25~30 ℃에서 아세토니트릴에 천천히 적가하고 15~17시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응물에 물을 천천히 적가하였다. 이를 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-3]

상기 [단계-2]에서 수득한 C(1당량), 부틸비닐에테르(5당량), 팔라듐 아세테이트(0.1당량), 트리페닐포스핀(0.2당량), 트리에틸아민(1.2당량)을 아세토니트릴에 녹이고 90~110 ℃에서 15~20시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응용액을 상온으로 냉각하고 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과된 유기층을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-4]

상기 [단계-3]에서 수득한 D(1당량)을 테트라히드로퓨란에 녹이고 6N 염산을 천천히 적가하였다. 적가가 완결된 후 20~30 ℃에서 1.5~3시간 동안 환류 교반하였

다. 반응이 완결된 후 반응물을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 물에 천천히 적가하였다. 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사는 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-5]

상기 [단계-6]에서 수득한 D(1당량), 히드라진 수화물(1.3당량)을 에탄올에 녹이고 85~105 °C에서 0.5~2시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각한 후, 여과하고 에탄올로 세척하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-6]

상기 [단계-5]에서 제조한 F(1당량)를 염화포스포릴에 녹이고, 이를 100~120 °C에서 3~4시간 동안 환류 하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 농축하여 얻은 잔사를 탄산수소나트륨 수용액을 적가하여 중화하였다, 이를 디클로로메탄으로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 MPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-7]

상기 [단계-6]에서 제조한 G(1당량), 아닐린(1.6당량), 염화 마그네슘(3당량), DIPEA(6당량)을 2-부탄올에 녹이고, 이를 110~130 °C에서 16~18시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 물을 적가한 후, 이를 에틸 아세테이트로 추출하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-8]

상기 [단계-7]에서 수득한 H(1당량), 수산화 나트륨(10당량)을 테트라히드로퓨란: 메탄올: 물 혼합물에 녹이고, 이를 20~30 °C에서 2~4시간 동안 환류 하였다. 반응이 완결된 후 감압 하여 농축하고, 얻어진 잔사에 저온에서 6N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화하였다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 물로 세척하였다. 여과된 고체를 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.

[단계-9]

상기 [단계-8]에서 제조한 I(1당량), 아민(1.5당량), HATU(1.3당량), DIPEA(3당량)를 DMF에 녹이고, 이를 상온에서 3~5시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

상기 화학식 1의 제조 방법을 구체적인 예를 들어 설명하였으나, 구체적인 반응조건 예를 들어, 반응 용매, 염기, 반응물질의 사용량 등은 본 명세서에 설명된 것으로만 한정되는 것은 아니며, 어떤 식으로든 본 발명의 권리범위를 제한하는 것으로 해석될 수 없다.

본 발명의 약학적 조성물은 이에 포함되는 화학식 1의 화합물이 RAS 패밀리 단백질 및/또는 RAC1에 SOS1 결합하는 것을 저해함으로써, 이와 관련된 다양한 질환을 예방 또는 치료에도 유용하다.

본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 상기 화학식 1의 화합물이의 광학이성질

체, 이의 부분입체이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 RAS 패밀리 단백질 및/또는 RAC1에 SOS1 결합의 저해와 관련된 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기한 약학적 조성물을 포함하는 약학적 제제를 제공한다.

본 발명의 약학적 제제는 정제, 환제, 산제, 캡셀제, 시럽 또는 에멀전 등의 다양한 경구 투여 형태 또는 주사제 등의 근육 내, 정맥 내 또는 피하 투여와 같은 비경구 투여 형태일 수 있다.

본 발명의 약학적 제제가 주사제 형태인 경우 상기 담체로는 물, 식염수, 포도당 수용액, 유사 당수용액, 알콜, 글리콜, 에테르, 오일, 지방산, 지방산에스테르, 글리세라이드 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

본 발명에 따른 화합물을 약제로서 사용하기 위해, 후자를 제약 제제의 형태로 제조하며, 이는 경구 또는 비경구 투여용 활성 성분 이외에 적합한 제약상 유효 또는 무기 불활성 담체 물질, 예를 들어, 물, 젤라틴, 아라비아 검, 락토스, 전분, 식물성 오일, 폴리알킬렌글리콜 등을 함유한다. 제약 제제는 고체 형태, 예를 들어, 정제, 당의정, 좌제 또는 캡셀제, 또는 액체 형태, 예를 들어, 액제, 현탁제 또는 유제로서 존재할 수 있다. 또한, 이들은 임의로 보조제, 예를 들어, 방부제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제; 삼투압 변경용 염 또는 완충제를 함유할 수 있다.

담체 시스템으로서, 계면활성 보조제, 예를 들어, 담즙산 염 또는 동물 또는 식물 인지질, 또한 이들의 혼합물, 및 리포솜 또는 그의 성분을 또한 사용할 수 있

다.

또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물의 인체에 대한 용량은 일반적으로 몸무게가 70 kg인 성인환자를 기준으로 할 때 0.1 mg/일 내지 2,000 mg/일의 범위인 것이 바람직하다. 본 발명에 따른 화합물은 1일 1회 내지 수 회로 분할 투여할 수 있다. 다만, 상기한 투여 용량은 환자의 건강상태, 나이, 몸무게 및 성별과, 투여 형태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 이에 따라 본 발명의 범주는 상기 제시한 투여용량에 국한되지는 않는다.

본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 본 발명의 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염의 암 또는 종양의 예방 또는 치료 용도를 제공한다.

본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 본 발명의 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 검체에게 투여하는 단계를 포함하는 암 또는 종양을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 바람직하게, 상기 검체는 개체 또는 환자를 의미하나 이에 한정되지는 않는다.

본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 본 발명의 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물 을 포함하는 치료학적 유효량의 치료 기준 제제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 화합물의 억제제와 치료 기준 제제의 투여를 필요로 하는 검체에 있어서 암 또는 종양을 예방 또는 치료하

는 방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 본 발명의 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물 을 포함하는 조성물을 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 상기 조성물의 투여를 필요로 하는 검체에 있어서 암 또는 종양을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 본 발명의 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 검체에 투여하는 것을 포함하는, 검체나 세포에서 RAS 패밀리 단백질 및/또는 RAC1에 SOS1 결합하는 것을 저해하는 방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 본 발명의 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 검체에 투여하는 것을 포함하는, 검체나 세포에서 티로신 키나아제를 억제하는 방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 본 발명의 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 검체에 투여하는 것을 포함하는, 검체에서 암 또는 종양을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

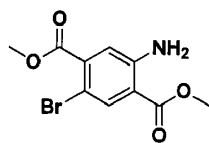
본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 본 발명의 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물 및 이들

의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 검체에게 투여하는 것을 포함하는, 검체나 세포에서 RAS 패밀리 단백질 및/또는 RAC1에 SOS1 단백질이 결합하는 것을 저해함으로써 치료할 수 있는 암 또는 종양을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

이하, 본 발명을 하기 실시예 및 실험예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 이들 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.

실시예 1: (*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(몰포린-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴

[단계-1] 디메틸 2-아미노-5-브로모테레프탈레이트의 제조

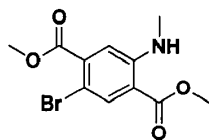


디메틸 아미노테레프탈레이트 (20.0 g, 95.60 mmol), *N*-브로모숙신이미드 (18.7 g, 105.16 mmol)을 클로로포름 1000 mL에 녹이고, 이를 상온에서 16시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고, 이를 디클로로메탄으로 추출하였다. 이를 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 잔사를 컬럼크로

마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=3:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 15.0 g을 54% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

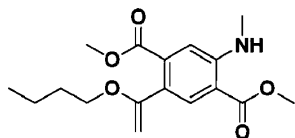
[단계-2] 디메틸 2-브로모-5-(메틸아미노)테레프탈레이트의 제조



상기 [단계-1]에서 수득한 디메틸 2-아미노-5-브로모테레프탈레이트 (15.0 g, 52.06 mmol), 아이오딘화 메틸 (9.7 mL, 156.18 mmol), 탄산 칼륨 (28.8 g, 208.26 mmol)을 DMF 150 mL에 녹이고, 이를 110 $^{\circ}\text{C}$ 에서 16시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 물을 적가한 후, 이를 2N 염산으로 pH 3이 될 때까지 산성화하였다. 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=9:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 7.4 g을 47% 수율로 수득하였다.

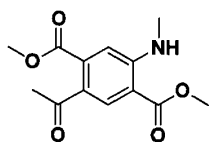
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.94 (d, 3H).

[단계-3] 디메틸 2-(1-부톡시비닐)-5-(메틸아미노)테레프탈레이트의 제조



상기 [단계-2]에서 수득한 디메틸 2-브로모-5-(메틸아미노)테레프탈레이트 (7.4 g, 24.49 mmol), 부틸 비닐 에테르 (15.7 mL, 122.47 mmol), Pd(OAc)₂ (550 mg, 2.45 mmol), 트리페닐포스핀 (1.3 g, 4.90 mmol), 트리에틸아민 (4.1 mL, 29.39 mmol)을 아세토니트릴 80 mL에 녹이고, 이를 100 °C에서 16시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고, 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과된 유기층을 감압 하에 농축하고, 추가 정제없이 다음 반응을 진행하였다.

[단계-4] 디메틸 2-아세틸-5-(메틸아미노)테레프탈레이트의 제조

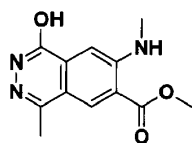


상기 [단계-3]에서 수득한 디메틸 2-(1-부톡시비닐)-5-(메틸아미노)테레프탈레이트 (7.87 g, 24.49 mmol), 6N 염산 (33 mL, 195.91 mmol)을 테트라히드로퓨란 80 mL에 녹이고, 이를 상온에서 1시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 첨가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출한 유기층을 탄산수소나트륨 수용액과 염화나트륨 수용액으로 씻어준 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=1:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 5.5 g을 84% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.00 (d, 3H), 2.54 (s, 3H).

[단계-5] 메틸 1-히드록시-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카복실레이트의

제조

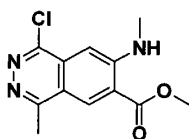


상기 [단계-4]에서 수득한 디메틸 2-아세틸-5-(메틸아미노)테레프탈레이트 (5.5 g, 20.73 mmol), 히드라진 일수화물 (1.1 g, 20.73 mmol)을 에탄올 70 mL에 녹이고, 이를 95 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각하여 고체 생성물을 얻었다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 에탄올로 세척하여 표제 화합물 4.8 g을 93% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.16 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.96 (d, 3H), 2.42 (s, 3H).

[단계-6] 메틸 1-클로로-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카복실레이트의

제조

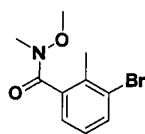


상기 [단계-5]에서 수득한 메틸 1-히드록시-4-메틸-7-(

메틸아미노)프탈라진-6-카복실레이트 (1 g, 4.04 mmol)를 염화포스포릴 20 mL에 녹이고, 이를 130 °C에서 4시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 농축하여 얻은 잔사를 포화 탄산수소나트륨 수용액을 적가하여 중화하였다, 이를 디클로로메탄으로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=1:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 730 mg을 68% 수율로 수득하였다.

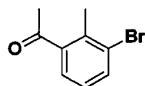
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.61 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.01 (d, 3H), 2.79 (s, 3H).

[단계-7] 3-브로모-*N*-메톡시-*N*,2-디메틸벤즈아미드의 제조



3-브로모-2-메틸벤조산 (100 g, 465.01 mmol), HATU (194.49 g, 511.51 mmol), *N*,*O*-디메틸히드록실아민 염산염 (50 g, 511.51 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (245.44 mL, 1395.0 mmol)을 DMF 800 mL에 녹이고, 이를 상온에서 16시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하고 추가 정제없이 다음 반응을 진행하였다.

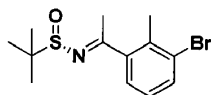
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 3.42-3.31 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.48 (m, 3H).

[단계-8] 1-(3-브로모-2-메틸페닐)에탄-1-온의 제조

상기 [단계-7]에서 수득한 3-브로모-N-메톡시-N,2-디메틸벤즈아미드 (120 g, 464.92 mmol)를 상온에서 테트라히드로퓨란 700 mL에 녹이고, 이를 0 °C로 냉각한 후 3M 메틸마그네슘 브로마이드 (310 mL, 929.84 mmol) 반응물에 천천히 적가하였다. 이를 45 °C에서 1.5시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 0 °C로 냉각하고 6N 염산 500mL를 천천히 적가하였다. 이를 45 °C에서 1시간 환류 교반하였다. 상온으로 냉각 후, 포화 염화암모늄 수용액을 적가하고, 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하고 추가 정제없이 다음 반응을 진행하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.73 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

[단계-9] (S,E)-N(1-(3-브로모-2-메틸페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드의 제조

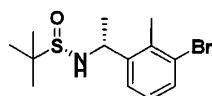


상기 [단계-8]에서 수득한 1-(3-브로모-2-메틸페닐)에탄-1-온 (200 g, 938.66 mmol), (S)-(-)-2-메틸-2-프로판술폰아미드 (170.6 g, 1407.98 mmol), 타이

타늄 에톡사이드 (725 mL, 3285.4 mmol)를 상온에서 테트라히드로퓨란 1600 mL에 녹이고, 이를 85 °C에서 12시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각 후, 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과된 유기층을 감압 하에 농축하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=10:1~3:1 (v/v))로 정제하여 표제 화합물 213 g을 72% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.65 (m, 1H), 7.31-7.05 (m, 2H), 2.69 (m, 3H), 2.51-2.31 (m, 3H), 1.28 (m, 9H).

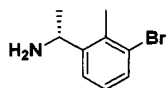
[단계-10] (S)-N-((R)-1-(3-브로모-2-메틸페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술폰아미드의 제조



상기 [단계-9]에서 수득한 (S,E)-N-((1-(3-브로모-2-메틸페닐)에틸리텐)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (213 g, 675.08 mmol)를 테트라히드로퓨란 1100 mL에 녹인 후, 이를 -78 °C로 냉각하였다. 반응물에 1M L-설택트리드 (1352 mL, 1352 mmol)를 -78 °C에서 천천히 적가하고, 0.5시간 동안 환류 교반하고 0 °C에서 2.5시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 0 °C에서 포화 염화암모늄 수용액을 적가하고 상온에서 30분간 환류 교반하였다. 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=3:1 (v/v))로 정제하여 표제 화합물 187.5 g을 87% 수율로 수득하였다.

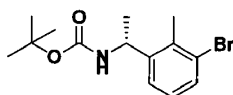
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.55-1.50 (m, 3H), 1.20 (m, 9H).

[단계-11] (*R*)-1-(3-브로모-2-메틸페닐)에탄-1-아민의 제조



상기 [단계-11]에서 수득한 (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-브로모-2-메틸페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (187.5 g, 589.12 mmol)를 1,4-디옥산 900 mL/메탄올 450 mL에 녹인 후, 디옥산에 녹아 있는 염산 (290 mL, 4M)을 천천히 적가하고, 2시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 감압 하에 농축하고 추가 정제없이 다음 반응을 진행하였다.

[단계-12] 터트-부틸 (*R*)-1-(3-브로모-2-메틸페닐)에틸-카바메이트의 제조

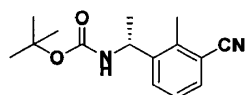


상기 [단계-11]에서 수득한 (*R*)-1-(3-브로모-2-메틸페닐)에탄-1-아민 (121.5 g, 484.91 mmol), 디-터트-부틸 디카보네이트 (157.54 mL, 678.88 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (204.75 mL, 1163.8 mmol)을 디클로로메탄 1220 mL에 녹인 후 상온에서 1시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 감압 하에 농축하고 추가 정제없이 다음 반응을 진행하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 7.46 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.10 (m, 1H),

4.96 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.53-1.25 (m, 12H).

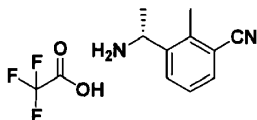
[단계-13] 터트-부틸 (*R*)-1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸-카바메이트의 제조



상기 [단계-12]에서 수득한 터트-부틸 (*R*)-1-(3-브로모-2-메틸페닐)에틸-카바메이트 (150 g, 477.37 mmol), Pd(PPh₃)₄ (55.17 g, 47.737 mmol), 시아나이드 아연 (67.28 g, 572.85 mmol)을 DMF 1500 mL에 녹이고, 이를 130 °C에서 2시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각 후, 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과된 유기층을 감압 하에 농축하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=5:1~1:1 (v/v))로 정제하여 표제 화합물 105 g을 84% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 5.01-4.84 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.42 (m, 12H).

[단계-14] (*R*)-3-(1-아미노에틸)-2-메틸벤조니트릴 2,2,2-트리플루오로아세트레이트의 제조

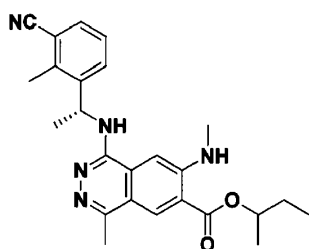


상기 [단계-13]에서 수득한 터트-부틸 (*R*)-1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸-카바메이트 (105 g, 401.78 mmol)를 디클로로메탄 1000 mL에 녹이고 트리플루오로아

세트산 (153.73 mL, 20008.9 mmol)을 상온에서 천천히 적가한 후, 3시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 감압 하에 농축하여 표제 화합물 105.5 g을 96% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.38 (bs, 3H), 7.83 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.95 (d, 3H).

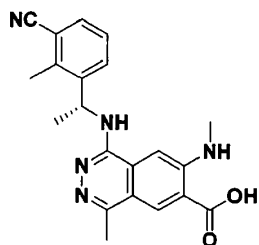
[단계-15] sec-부틸 1(((R)-1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카복실레이트의 제조



상기 [단계-6]에서 수득한 메틸 1-클로로-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카복실레이트 (150 mg, 0.56 mmol), [단계-14]에서 수득한 (R)-3-(1-아미노에틸)-2-메틸벤조니트릴 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (201 mg, 0.73 mmol), 염화 마그네슘 (161 mg, 1.69 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.59 mL, 3.39 mmol)을 2-부탄올 1.5 mL에 녹이고, 이를 120 °C에서 48시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 물을 적가하였다. 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=3:1~1:1 (v/v))로 정제하여 표제 화합물 85 mg을 35% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.36 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.58-7.29 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 3.04 (d, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.35 (m, 3H), 0.98 (m, 3H).

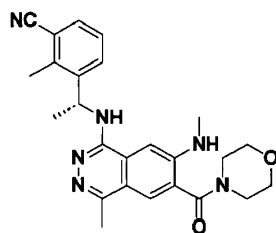
[단계-16] (R)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카복실산의 제조



상기 [단계-15]에서 수득한 *sec*-부틸 1(((R)-1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카복실레이트 (85 mg, 0.20 mmol), 수산화 나트륨(78 mg, 1.97 mmol)을 테트라히드로퓨란: 메탄올: 물 = 2:1:1 비율의 용액 2 mL 에 녹이고, 이를 상온에서 3시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 감압하여 농축하고, 얻어진 잔사에 저온에서 6N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화하였다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 물로 세척하였다. 여과된 고체를 55 °C 오븐 건조기에서 건조하여 표제 화합물 50 mg을 68% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.58 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 5.36 (m 1H), 3.12 (s, 3H), 2.71-2.67 (m, 6H), 1.62 (d, 3H).

[단계-17] (*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(몰포린-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴의 제조



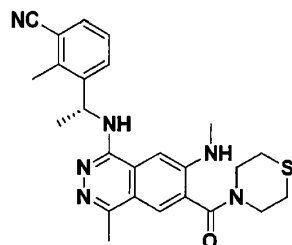
상기 [단계-16]에서 수득한 (*R*)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카복실산 (50 mg, 0.13 mmol), 몰포린 (0.1 mL, 1.07 mmol), HATU (152 mg, 0.40 mmol), *N,N*-디이소프로필 에틸아민 (0.2 mL, 1.07 mmol)을 DMF 1 mL에 녹이고, 이를 상온에서 4시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 물을 적가하였다. 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (디클로로메탄: 에틸 아세테이트: 메탄올=10:10:1 (v/v/v))로 정제하여 표제 화합물 10 mg을 17% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.76 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.59 (m, 1H), 3.64 (m, 6H), 3.16 (m, 2H), 2.94 (d, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.55 (d, 3H).

MS (ESI+, *m/z*): 445.2 [M+H]⁺

실시예 2: (*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(티오몰포린-4-카보

닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴

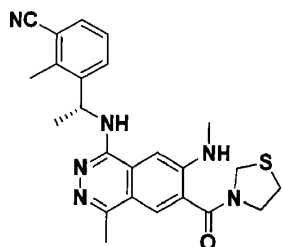


상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 티오몰포린 (82 mg, 0.79 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 80 mg 을 32% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.78 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.94 (m, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.56 (m, 3H).

MS (ESI+, m/z): 461.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 3: (R)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(티아졸리딘-3-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴



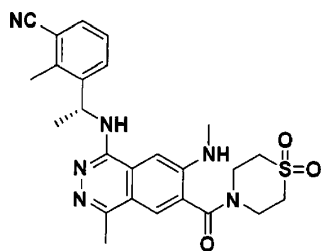
상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 티아졸리딘 (72 mg, 0.79 mmol)

을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 56 mg 을 23% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.78 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.95 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.56 (m, 3H).

MS (ESI+, m/z): 447.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 4: (*R*)-3-(1-((6-(1,1-디옥시도티오폴린-4-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴

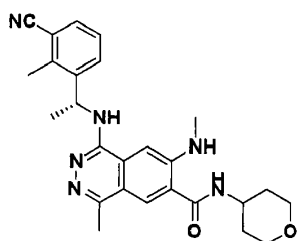


상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 티오폴린 1,1-디옥사이드 (108 mg, 0.79 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 80 mg 을 30% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.77 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.95 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.56 (m, 3H).

MS (ESI+, m/z): 493.2 $[M+H]^+$

실시예 5: (*R*)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)-*N*-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)프탈라진-6-카복사미드

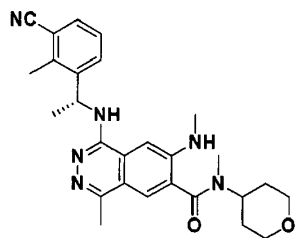


상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 테트라히드로피란-4-아민 염산염(113 mg, 0.79 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 14 mg 을 6% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.66-8.64 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.59-5.50 (m, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.97-3.87 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 5H).

MS (ESI+, m/z): 459.2 $[M+H]^+$

실시예 6: (*R*)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노)-*N*,4-디메틸-7-(메틸아미노)-*N*-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)프탈라진-6-카복사미드

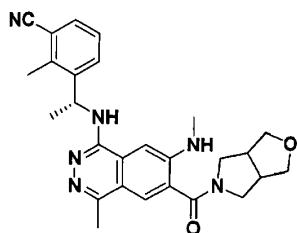


상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 *N*-메틸테트라히드로피란-4-아민 (0.11 mL, 0.79 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 25 mg 을 10% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.79-7.76 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.05-5.84 (m, 1H), 5.61- 5.52 (m, 1H), 4.04-3.82 (m, 3H), 3.79-3.37 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.47 (s, 6H), 1.85-1.80 (m, 3H), 1.78-1.74 (m, 4H).

MS (ESI+, m/z): 473.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 7: 3-((1*R*)-1-((6-(헥사히드로-1*H*퓨로[3,4-*c*]피롤-5-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴



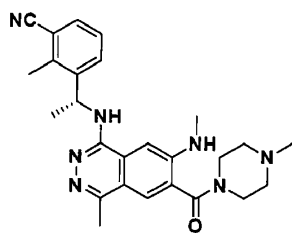
상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 헥사히드로-1*H*퓨로[3,4-*c*]피롤 (90 mg, 0.79 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제

화합물 20 mg 을 7% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.78 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 3.61 (m, 8H), 3.14 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.57 (m, 3H).

MS (ESI+, m/z): 471.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 8: (*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(4-메틸피페라진-1-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴

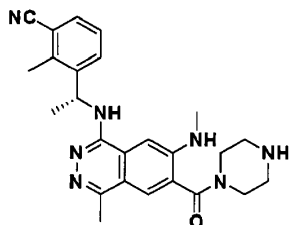


상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 1-메틸피페라진 (0.09 mL, 0.79 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 25 mg 을 10% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.77-7.74 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.08-6.02 (m, 1H), 5.60-5.51 (m, 1H), 3.75-3.61 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 5H), 1.56-1.54 (m, 3H).

MS (ESI+, m/z): 458.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 9: (*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(피페라진-1-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴

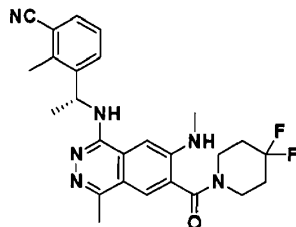


상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 피페라진 (379 mg, 1.99 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 50 mg 을 29% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.77-7.74 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.03-5.98 (m, 1H), 5.58-5.54 (m, 1H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 3H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.69-2.54 (m, 6H), 2.50 (s, 3H), 1.56-1.53 (m, 3H).

MS (ESI+, m/z): 444.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 10: (*R*)-3-(1-((6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴

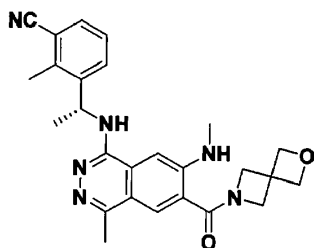


상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 4,4-디플루오로피페리딘 염산염 (161 mg, 0.99 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 150 mg 을 47% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 5.41-5.32 (m, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.29-3.10 (m, 4H), 3.03-3.01 (m, 3H), 2.67 (s, 6H), 1.62-1.59 (m, 3H).

MS (ESI+, m/z): 479.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 11: (*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴



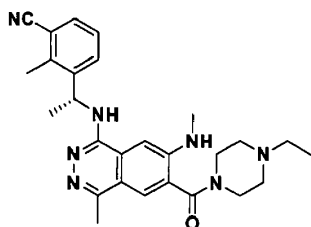
상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 (79 mg, 0.79 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 60 mg 을 24% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.78 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.35 (m, 2H),

7.22 (s, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 3.61 (m, 8H), 3.14 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.57 (m, 3H).

MS (ESI+, m/z): 457.2 [M+H]⁺

실시예 12: (*R*)-3-(1-((6-(4-에틸피페라진-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴



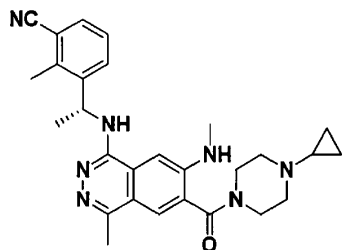
상기 실시예 1의 [단계-17]에서 볼포린 대신 1-에틸피페라진 (0.10 mL, 0.79 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 130 mg 을 52% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.28 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 5.43-5.33 (m, 1H), 3.84-3.55 (m, 2H), 3.27-3.13 (m, 2H), 3.02-3.01 (m, 3H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.79-2.72 (m, 6H), 2.69-2.54 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.61-1.59 (m, 3H), 1.08-1.05 (m, 3H).

MS (ESI+, m/z): 472.3 [M+H]⁺

실시예 13: (*R*)-3-(1-((6-(4-사이클로프로필피페라진-1-카보닐)-4-메틸-7-

(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴

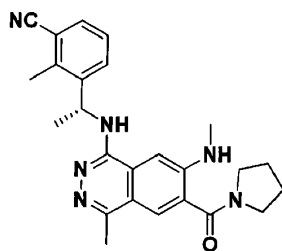


상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 1-사이클로프로필피페라진 (50 mg, 0.40 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 40 mg 을 31% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.00 (m, 3H), 2.74 (m, 10H), 1.71 (m, 4H), 0.51 (m, 4H).

MS (ESI+, m/z): 484.3 [M+H]⁺

실시예 14: (*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(피롤리딘-1-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴



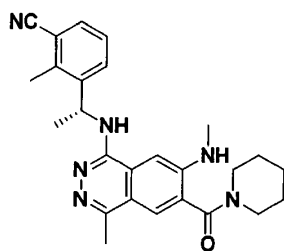
상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 피롤리딘 (113 mg, 1.59 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 110 mg 을

24% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.14 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.99 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.00 (m, 4H), 1.66 (m, 3H).

MS (ESI+, m/z): 429.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 15: (*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(피페리딘-1-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴

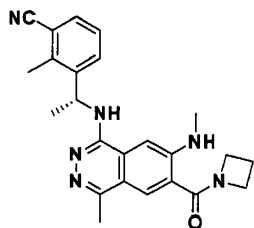


상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 피페리딘 (136 mg, 1.59 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 170 mg 을 36% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.66 (m, 4H), 2.98 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.73 (m, 9H).

MS (ESI+, m/z): 443.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 16: (*R*)-3-(1-((6-(아제티딘-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴

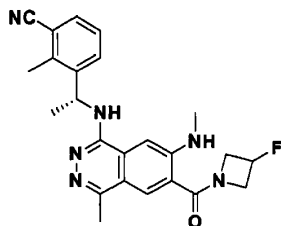


상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 아제티딘 염산염 (157 mg, 1.59 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 110 mg 을 25% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 5.42-5.33 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 4H), 3.05-3.03 (m, 3H), 2.67-2.66 (m, 6H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 3H).

MS (ESI+, m/z): 415.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 17: (*R*)-3-(1-((6-(3-플루오로아제티딘-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴

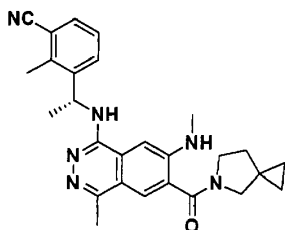


상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 3-플루오로아세트딘 염산염 (182 mg, 1.59 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 120 mg 을 26% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.73 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 1H), 5.57-5.31 (m, 2H), 4.52-4.08 (m, 4H), 2.98-2.97 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.56-1.54 (m, 3H).

MS (ESI+, m/z): 433.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 18: (*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴



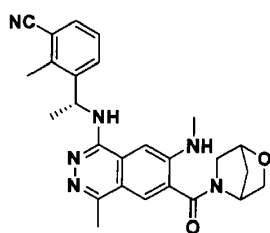
상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 5-아자스피로[2.4]헵탄 (0.18 mL, 1.79 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합

물 200 mg 을 37% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.76-7.71 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 6.44-6.38 (m, 1H), 5.57-5.48 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.97-2.94 (m, 3H), 2.67-2.66 (m, 3H), 2.54-2.52 (m, 3H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 3H), 0.68-0.60 (m, 4H).

MS (ESI+, m/z): 455.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 19: 3-((1*R*)-1-((6-(2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴

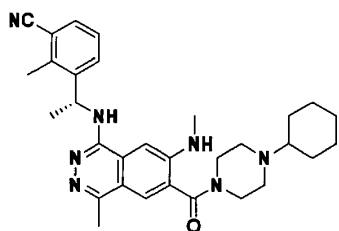


상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 염산염 (248 mg, 1.79 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 280 mg 을 51% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.77-7.72 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.40-6.37 (m, 1H), 5.55-5.51 (m, 1H), 4.90-4.4.14 (m, 2H), 4.12-3.75 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.02-1.70 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 3H).

MS (ESI+, m/z): 457.2 $[M+H]^+$

실시예 20: (*R*)-3-(1-((6-(4-사이클로헥실피페라진-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴

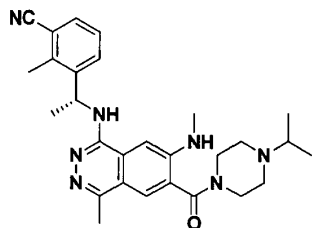


상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 1-사이클로헥실피페라진 (0.04 mL, 0.2 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 33 mg 을 47% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.78 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.89 (m, 3H), 2.73-2.40 (m, 10H), 2.25 (m, 4H), 1.74 (m, 4H), 1.17 (m, 4H).

MS (ESI+, m/z): 526.3 $[M+H]^+$

실시예 21: (*R*)-3-(1-((6-(4-이소프로필피페라진-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴

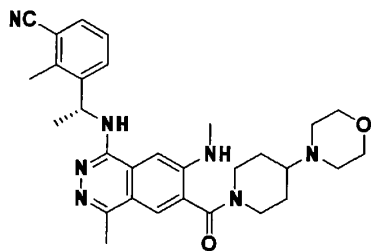


상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 1-이소프로필피페라진 (0.02 mL, 0.16 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 30 mg 을 58% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.78 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.94 (m, 3H), 2.71 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.27 (m, 2H), 1.56 (m, 3H), 0.95 (m, 6H).

MS (ESI+, m/z): 486.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 22: (*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(4-몰포리노피페리딘-1-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴



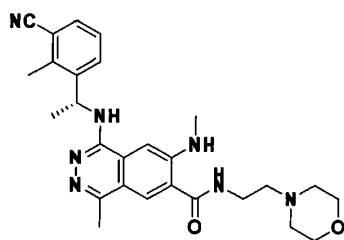
상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 4-(피페리딘-4-일)-몰포린 (306 mg, 1.79 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물

물 35 mg 을 5% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.79 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 3.77 (m, 4H), 2.99 (m, 5H), 2.75 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.59 (m, 7H), 1.98 (m, 2H), 1.67 (m, 3H), 1.48 (m, 2H).

MS (ESI+, m/z): 528.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 23: (*R*)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)-*N*-(2-몰포리노에틸)프탈라진-6-카복사미드

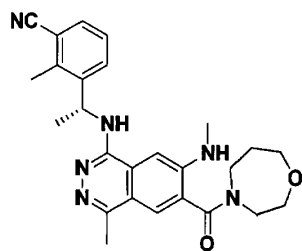


상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 2-몰포리노에탄아민 (0.24 mL, 1.79 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 500 mg 을 85% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 8.32 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 5.49-5.42 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 4H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.75 (s, 6H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 4H), 1.67-1.65 (m, 3H).

MS (ESI+, m/z): 488.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 24: (*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(1,4-옥사제판-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴

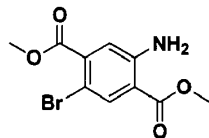


상기 실시예 1의 [단계-17]에서 몰포린 대신 1,4-옥사제판 (161 mg, 1.59 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 170 mg 을 34% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.93 (m, 5H), 3.54 (m, 3H), 3.00 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.67 (m, 3H).

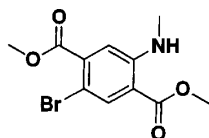
MS (ESI+, m/z): 459.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 25: (*R*)-(1-((1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온

[단계-1] 디메틸 2-아미노-5-브로모테레프탈레이트의 제조

디메틸 아미노테레프탈레이트 (20.0 g, 95.60 mmol), *N*-브로모숙신이미드 (18.7 g, 105.16 mmol)을 클로로포름 1000 mL에 녹이고, 이를 상온에서 16시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고, 이를 디클로로메탄으로 추출하였다. 이를 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=3:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 15.0 g을 54% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

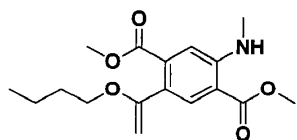
[단계-2] 디메틸 2-브로모-5-(메틸아미노)테레프탈레이트의 제조

상기 [단계-1]에서 수득한 디메틸 2-아미노-5-브로모테레프탈레이트 (15.0 g, 52.06 mmol), 아이오도화 메틸 (9.7 mL, 156.18 mmol), 탄산 칼륨 (28.8 g, 208.26 mmol)을 DMF 150 mL에 녹이고, 이를 110 °C 에서 16시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 물을 적가한 후, 이를 2N 염산으로 pH 3이 될 때까지 산성화하였다. 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건

조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=9:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 7.4 g을 47% 수율로 수득하였다.

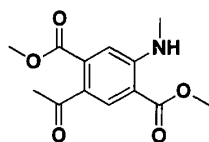
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.94 (d, 3H).

[단계-3] 디메틸 2-(1-부톡시비닐)-5-(메틸아미노)테레프탈레이트의 제조



상기 [단계-2]에서 수득한 디메틸 2-브로모-5-(메틸아미노)테레프탈레이트 (7.4 g, 24.49 mmol), 부틸 비닐 에테르 (15.7 mL, 122.47 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (550 mg, 2.45 mmol), 트리페닐포스핀 (1.3 g, 4.90 mmol), 트리에틸아민 (4.1 mL, 29.39 mmol)을 아세토니트릴 80 mL에 녹이고, 이를 100 $^{\circ}\text{C}$ 에서 16시간 환류 교반 하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고, 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과된 유기층을 감압 하에 농축하고, 추가 정제없이 다음 반응을 진행하였다.

[단계-4] 디메틸 2-아세틸-5-(메틸아미노)테레프탈레이트의 제조



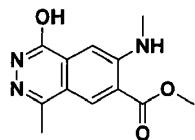
상기 [단계-3]에서 수득한 디메틸 2-(1-부톡시비닐)-5-(메틸아미노)테레프탈

레이트(7.87 g, 24.49 mmol), 6N 염산 (33 mL, 195.91 mmol)을 테트라히드로퓨란 80 mL에 녹이고, 이를 상온에서 1시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 첨가한 후, 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출한 유기층을 탄산수소나트륨 수용액과 염화나트륨 수용액으로 씻어준 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=1:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 5.5 g을 84% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.00 (d, 3H), 2.54 (s, 3H).

[단계-5] 메틸 1-히드록시-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카복실레이트의

제조

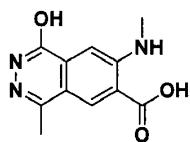


상기 [단계-4]에서 수득한 디메틸 2-아세틸-5-(메틸아미노)테레프탈레이트(5.5 g, 20.73 mmol), 히드라진 일수화물(1.1 g, 20.73 mmol)을 에탄올 70 mL에 녹이고, 이를 95 °C 에서 1시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각하여 고체 생성물을 얻었다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 에탄올로 세척하여 표제 화합물 4.8 g을 93% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.16 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, 1H),

7.29 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.96 (d, 3H), 2.42 (s, 3H).

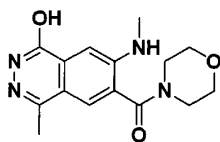
[단계-6] 1-히드록시-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카복실산의 제조



상기 [단계-5]에서 수득한 메틸 1-히드록시-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카복실레이트(4.8 g, 19.41 mmol), 수산화 나트륨(7.8 g, 194.14 mmol)을 테트라히드로퓨란: 메탄올: 물 = 2:1:1 비율의 용액 160 mL 에 녹이고, 이를 상온에서 2시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 감압 하여 농축하고, 얻어진 잔사에 저온에서 6N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화하였다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 물로 세척하였다. 여과된 고체를 55 °C 오븐 건조기에서 건조하여 표제 화합물 4.8 g을 91% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.14 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 2.96 (d, 3H), 2.43 (s, 3H).

[단계-7] (1-히드록시-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온의 제조



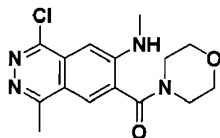
상기 [단계-6]에서 수득한 1-히드록시-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카

복실산 (4.8 g, 17.80 mmol), 몰포린 (3.1 mL, 35.60 mmol), HATU (8.8 g, 23.14 mmol), DIPEA (15.5 mL, 88.99 mmol)을 DMF 100 mL에 녹이고, 이를 상온에서 3일 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올=20:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 510 mg 을 9% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.12 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.64 (m, 6H), 3.16 (m, 2H), 2.84 (d, 3H), 2.41 (s, 3H).

[단계-8] (1-클로로-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온

의 제조

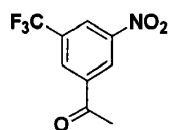


상기 [단계-7]에서 수득한 (1-히드록시-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온 (510 mg, 1.69 mmol)을 염화포스포릴 10 mL에 녹이고, 이를 110 °C 에서 1시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각한 뒤 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄으로 녹이고, 0 °C에서 탄산수소나트륨 수용액에 적가하여 중화하였다. 이를 디클로로메탄으로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올=20:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 290 mg 을 53%

수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.94 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 3.64 (m, 6H), 3.16 (m, 2H), 2.90 (d, 3H), 2.77 (s, 3H).

[단계-9] 1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온의 제조



1-브로모-3-니트로-5-트리플루오로메틸벤젠 (100g, 362.96 mmol), 트리부틸(1-에틸비닐)틴 (159.4 mL, 471.85 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10.2 g, 14.52 mmol), 트리에틸아민 (101 mL, 725.93 mmol)을 1,4-디옥산 500 mL에 녹이고, 이를 120 °C 에서 3시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각한 뒤 테트라히드로푸란 250 mL, 6N 염산 250 mL를 반응물에 적가한 후, 상온에서 2시간 동안 환류 교반하였다. 반응물에 1N 플루오린화 칼륨 수용액 900 mL를 적가한 후, 상온에서 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후, 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과된 유기층을 물로 세척한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=15:1~10:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 66 g을 78% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.95 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 2.76 (s, 3H).

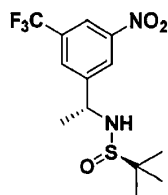
[단계-10] (R,E)-2-메틸-N-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴)프로판-2-술폰아미드의 제조



상기 [단계-9]에서 수득한 1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온 (66 g, 283.09 mmol), (R)-(+)-2-메틸-2-프로판술폰아미드 (42.4 g, 339.71 mmol), 티타늄 에톡사이드 (71.3 mL, 339.71 mmol)을 테트라히드로퓨란 660 mL에 녹이고, 이를 85 °C 에서 3시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출한 유기층을 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과된 유기층을 물로 세척한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하고, 추가 정제없이 다음 반응을 진행하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

[단계-11] (R)-2-메틸-N-((R)-1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)프로판-2-술폰아미드의 제조

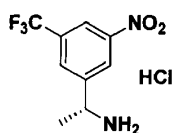


상기 [단계-10]에서 수득한 (*R,E*)-2-메틸-*N*-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴)프로판-2-술폰아미드 (94 g, 279.5 mmol)를 테트라히드로퓨란 660 mL, 물 14mL에 녹이고 -30 °C 로 냉각하였다. 반응물에 수소화 붕소 나트륨 (19 g, 503.1 mmol)을 천천히 적가하고 2시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 천천히 적가한 후, 1.5시간 환류 교반하였다. 이를 에틸 아세테이트로 추출하고 여과된 유기층을 물로 세척한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=5:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 35 g을 37% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.63 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.14 (s, 9H).

[단계-12] (*R*)-1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 염산염의

제조

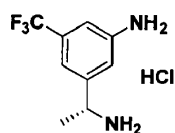


상기 [단계-11]에서 수득한 (*R*)-2-메틸-*N*-((*R*)-1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)프로판-2-술폰아미드 (35 g, 103.5 mmol)를 1,4-디옥산 355 mL에

녹인 후, 1,4 디옥산에 녹여져 있는 4N 염산 105 mL를 천천히 적가하고 상온에서 2.5시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사에 에테르를 넣어 고체화하였다. 얻어진 고체를 여과하여 표제 화합물 27 g을 96% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.76 (s, 1H), 8.63 (bs, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 1.59 (d, 3H).

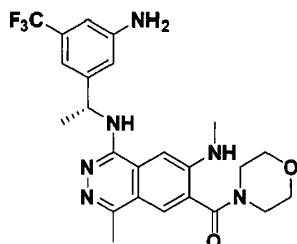
[단계-13] (*R*)-3-(1-아미노에틸)-5-(트리플루오로메틸)아닐린 염산염의 제조



상기 [단계-12]에서 수득한 (*R*)-1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 염산염 (27 g, 99.76 mmol)를 메탄올 405 mL에 녹인 후, Pd/C 2.7 g을 천천히 적가하고 수소 기체하에서 2시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 셀라이트로 충전된 필터로 여과하고 여과액을 감압하에 농축하여 표제 화합물 23 g을 96% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.46 (bs, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 1.49 (d, 3H).

[단계-14] (*R*)-1-((1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온 의 제조

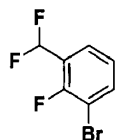


상기 [단계-8]에서 수득한 (1-클로로-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온 (290 mg, 0.9 mmol), [단계-13]에서 수득한 (*R*)-3-(1-아미노에틸)-5-(트리플루오로메틸)아닐린 염산염 (261 mg, 1.08 mmol), 플루오린화 세슘 (412 mg, 2.71 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.79 mL, 4.52 mmol)을 DMF 5 mL에 녹이고, 이를 상온에서 5시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 물을 적가하였다. 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 메탄올=10:1 (v/v))로 정제하여 표제 화합물 52 mg을 12% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.61 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.40 (m, 3H), 3.64 (m, 6H), 3.16 (m, 2H), 2.93 (d, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.55 (d, 3H).

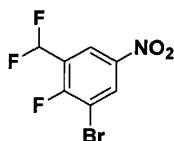
MS (ESI+, m/z): 489.2 [M+H]⁺

실시예 26: (R)-1-((1-(5-아미노-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄올

[단계-1] 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로벤젠의 제조

3-브로모-2-플루오로벤즈알데하이드 (150 g, 724.1 mmol)를 디클로로메탄 1200 mL에 녹인 후, 0 °C로 냉각하였다. 반응물에 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드 (150 mL, 868.92 mmol)를 천천히 적가하고 상온으로 온도를 올리고 4시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응물을 얼음물에 천천히 적가하였다. 이를 디클로로메탄으로 추출한 후, 얻어진 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세척한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 159 g을 97.6% 수율로 수득하였다.

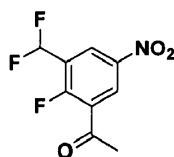
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.79-7.67 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.16-6.72 (m, 1H).

[단계-2] 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로벤젠의 제조

상기 [단계-1]에서 수득한 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로벤젠 (159 g, 706.64 mmol)를 0 °C에서 황산 450 mL, 질산 55 mL에 녹인 후, 상온으로 온도를 올리고 2시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 얼음물에 천천히 적가하였다. 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용

액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하고, 추가 정제없이 다음 반응을 진행하였다.

[단계-3] 1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로페닐)에탄-1-온의 제조



상기 실시예 25 [단계-9]에서 사용한 1-브로모-3-니트로-5-트리플루오로메틸벤젠 대신 [단계-2]에서 수득한 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로벤젠 (180 g, 666.67 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 25 [단계-9]의 과정을 반복하여 추가 정제 없이 표제 화합물 153 g을 98% 수율로 수득하였다.

[단계-4] (R,E)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로페닐)에틸리

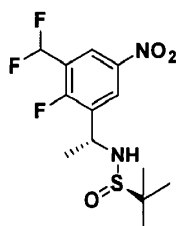
덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드의 제조



상기 실시예 25 [단계-9]에서 수득한 1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온 대신 [단계-3]에서 수득한 1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로페닐)에탄-1-온 (153 g, 656.3 mmol)을 사용

하는 것을 제외하고 실시예 25 [단계-10]의 과정을 반복하여 추가 정제 없이 표제 화합물 193 g을 87% 수율로 수득하였다.

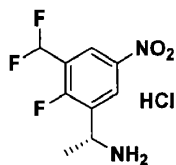
[단계-5] (*R*)-*N*((*R*)-1-(3-(디플로오로메틸)-2-플루오로-5-니트로페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술폰아미드의 제조



상기 실시예 25 [단계-10]에서 수득한 (*R,E*)-2-메틸-*N*-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴)프로판-2-술폰아미드 대신 [단계-4]에서 수득한 (*R,E*)-*N*-(1-(3-(디플로오로메틸)-2-플루오로-5-니트로페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (193 g, 573.8 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 25 [단계-11]의 과정을 반복하여 표제 화합물 24.5 g을 13% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (m, 2H), 7.21-6.76 (m, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 3H), 1.27 (m, 9H).

[단계-6] (*R*)-1-(3-(디플로오로메틸)-2-플루오로-5-니트로페닐)에탄-1-아민 염산염의 제조

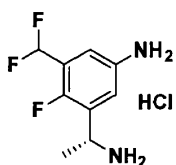


상기 실시예 25 [단계-11]에서 수득한 (*R*)-2-메틸-*N*-((*R*)-1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)프로판-2-술폰아미드 대신 [단계-5]에서 수득한 (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-(디플로오로메틸)-2-플루오로-5-니트로페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (35 g, 103.44 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 25 [단계-12]의 과정을 반복하여 표제 화합물 28 g을 99% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.93-8.87 (m, 3H), 8.53 (m, 1H), 7.55-7.19 (m, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 1.61 (m, 3H).

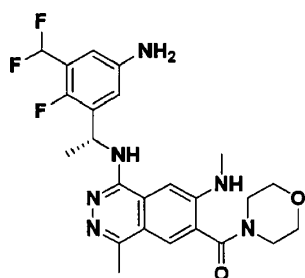
[단계-7] (*R*)-3-(1-아미노에틸)-5-(디플로오로메틸)-4-플루오로아닐린 염산

염의 제조



상기 실시예 25 [단계-12]에서 수득한 (*R*)-1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 염산염 대신 [단계-6]에서 수득한 (*R*)-1-(3-(디플로오로메틸)-2-플루오로-5-니트로페닐)에탄-1-아민 염산염 (1.5 g, 5.54 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 25 [단계-13]의 과정을 반복하여 추가 정제 없이 표제 화합물 1.46 g을 99% 수율로 수득하였다.

[단계-8] (R)-(1-((1-(5-아미노-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온의 제조



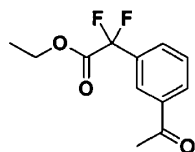
상기 실시예 25의 [단계-8]에서 수득한 (1-클로로-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온 (60 mg, 0.19 mmol), [단계-7]에서 수득한 (R)-3-(1-아미노에틸)-5-(디플루오로메틸)-4-플루오로아닐린 염산염 (90 mg, 0.37 mmol), 염화 마그네슘 (27 mg, 0.28 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.13 mL, 0.75 mmol)을 2-부탄올 1.2 mL에 녹이고, 110 °C 에서 16시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각 하고 물을 적가한 후, 이를 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하고, 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올=7:1 (v/v))로 정제하여 표제 화합물 15 mg을 16% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.63 (s, 1H), 7.29-6.89 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 3.69-3.40 (m, 6H), 3.31-3.18 (m, 2H), 2.96 (m, 3H), 1.58 (m, 3H).

MS (ESI+, *m/z*): 489.2 [M+H]⁺

실시예 27: (*R*)-(1-((1-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸)페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온

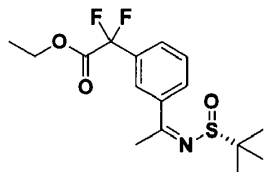
[단계-1] 에틸 2-(3-아세틸페닐)-2,2-디플루오로아세테이트의 제조



1-(3-요오도페닐)에탄온 (10 g, 40.64 mmol), 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (13 mL, 101.61 mmol), 구리 (6.45 g, 101.61 mmol)를 DMSO 20 mL에 녹이고 80 °C 에서 3시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각 하고 물을 적가한 후, 셀라이트로 충전된 필터로 여과하고 여과액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하여 표제 화합물 5.3 g을 53.8% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.22 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.24 (m 3H).

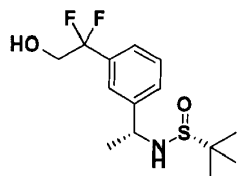
[단계-2] 에틸 (*R,Z*)-2-(3-(1-((터트-부틸술피닐)이미노)에틸)페닐)-2,2-디플루오로아세테이트의 제조



상기 [단계-1]에서 수득한 에틸 2-(3-아세틸페닐)-2,2-디플루오로아세테이트 (5.3 g, 21.88 mmol), (*R*)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (15.6 g, 54.7 mmol), 티타늄 에톡사이드 (14.3 mL, 54.7 mmol)를 테트라히드로퓨란 55 mL에 녹이고, 이를 80 °C 에서 16시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출한 유기층을 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과된 유기층을 물로 세척한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하고, 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=10:1-5:1 (v/v))로 정제하여 표제 화합물 5.1 g을 67.5% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.35-1.27 (m, 12H).

[단계-3] (*R*)-*N*((*R*)-1-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸)페닐)-2-메틸프로판-2-술폰아미드의 제조



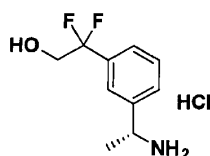
상기 [단계-2]에서 수득한 에틸 (*R*,*Z*)-2-(3-(1-((*tert*-부틸sulfonyl)이미노)에

틸)페닐)-2,2-디플루오로아세테이트 (5.1 g, 14.77 mmol) 를 테트라히드로퓨란 50 mL, 물 5 mL에 녹이고 -78 °C로 냉각하였다. 반응물에 수소화 붕소 나트륨 (1.23 g, 32.48 mmol)을 천천히 적가하고 상온에서 1시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 포화 염화 암모늄 수용액을 천천히 적가한 후, 0.5시간 환류 교반하고 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 여과된 유기층을 물로 세척한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=3:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 1.65 g을 37% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 4.58 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 2.93 (t, 1H), 1.57 (m, 3H), 1.28 (m, 9H).

[단계-4] (R)-2-(3-(1-아미노에틸)페닐)-2,2-디플루오로에탄-1-올 염산염의

제조



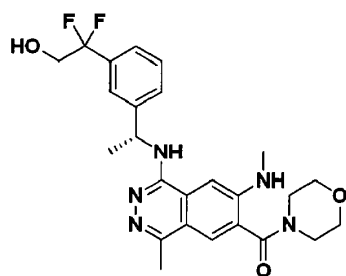
상기 [단계-3]에서 수득한 (R)-N-((R)-1-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸)페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (330 mg, 1.08 mmol)를 1,4-디옥산 4 mL에 녹인 후, 1,4 디옥산에 녹여져 있는 4N 염산 4 mL를 천천히 적가하고 상온에서 16시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 감압 하에 농축하여 추가 정제없

이 표제 화합물 225 mg을 87.6% 수율로 수득하였다.

[단계-5] (R)-1-((1-(3-(1,1-디플루오로-2-

히드록시에틸)페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)

메탄올의 제조의 제조



상기 실시예 25의 [단계-8]에서 수득한 (1-클로로-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄올 (130 mg, 0.41 mmol), [단계-4]에서 수득한 (R)-2-(3-(1-아미노에틸)페닐)-2,2-디플루오로에탄-1-올 염산염 (190 mg, 0.8 mmol), 염화 마그네슘 (58 mg, 0.61 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.28 mL, 1.62 mmol)을 2-부탄올 1.5 mL에 녹이고, 110 °C 에서 16시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각 하고 물을 적가한 후, 이를 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하고, 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올=10:1 (v/v))로 정제하여 표제 화합물 15 mg을 8% 수율로 수득하였다.

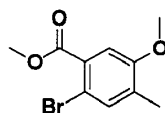
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.63-7.54 (m, 3H), 7.43-7.32 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.59-5.51 (m, 2H), 3.88-3.60 (m, 8H), 3.29-3.23 (m,

2H), 3.21 (m, 2H), 3.18 (m, 3H), 1.62 (d, 3H).

MS (ESI+, m/z): 486.2 [M+H]⁺

실시예 28: (*R*)-3-(1-((7-메톡시-4-메틸-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴

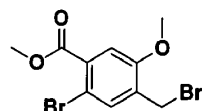
[단계-1] 메틸 2-브로모-5-메톡시-메틸벤조에이트의 제조



메틸 3-메톡시-4-메틸벤조에이트 (10 g, 55.49 mmol)를 아세트산 50 mL와 물 50 mL에 섞은 후, 브로민 (2.84 mL, 55.49 mmol)을 적가하였다. 적가가 완결된 후 60 °C에서 2시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 실온으로 냉각하여 고체 생성물을 얻었다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 물로 세척하였다. 여과된 고체를 건조하여 표제 화합물 13.0 g을 90% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

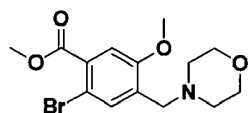
[단계-2] 메틸 2-브로모-4-(브로모메틸)-5-메톡시벤조에이트의 제조



상기 [단계-1]에서 수득한 메틸 2-브로모-5-메톡시-메틸벤조에이트 (13.0 g, 50.17 mmol), *N*-브로모숙신이미드 (10.72 g, 60.21 mmol), 아조비스소부티로니트릴 (8.24 g, 50.17 mmol)을 클로로포름 200 mL에 녹이고 이를 70 °C에서 3시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 실온으로 냉각하고 탄산수소나트륨 수용액을 적가하였다. 이를 디클로로메탄으로 추출한 후, 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 건조된 유기층은 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=9:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 13.0 g을 76% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

[단계-3] 메틸 2-브로모-5-메톡시-4-(몰포리노메틸)벤조에이트의 제조

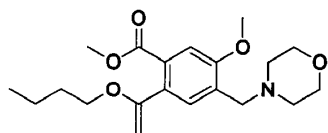


상기 [단계-2]에서 수득한 메틸 2-브로모-4-(브로모메틸)-5-메톡시벤조에이트 (13.0 g, 38.46 mmol), 몰포린 (3.65 mL, 42.31 mmol), 탄산 칼륨 (10.63 g, 76.93 mmol)을 아세토니트릴 180 mL에 녹이고 이를 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 실온으로 냉각하고 탄산수소나트륨 수용액을 적가하였다. 이를 에틸아세테이트로 추출한 후, 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 건조된 유기층은 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사는 컬럼크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 헥산=1:5(v/v)에서 1:1(v/v))로 정제하여 표

제 화합물 11.0 g을 83% 수율로 수득하였다.

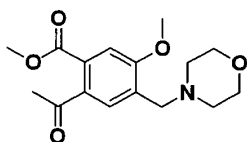
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 2.49 (m, 4H).

[단계-4] 메틸 2-(1-부톡시비닐)-5-메톡시-4-(몰포리노메틸)벤조에이트의 제조



상기 [단계-3]에서 수득한 메틸 2-브로모-5-메톡시-4-(몰포리노메틸)벤조에이트 (11.0 g, 31.96 mmol), 부틸 비닐 에테르 (20.5 mL, 159.79 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (718 mg, 3.20 mmol), 트리페닐포스핀 (1.68 g, 6.39 mmol), 트리에틸아민 (5.3 mL, 38.35 mmol)을 아세토니트릴 110 mL에 녹이고, 이를 100 $^\circ\text{C}$ 에서 16시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 실온으로 냉각하고, 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과된 유기층을 감압 하에 농축하고, 추가 정제없이 다음 반응을 진행하였다.

[단계-5] 메틸 2-아세틸-5-메톡시-4-(몰포리노메틸)벤조에이트의 제조

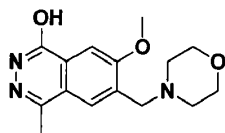


상기 [단계-4]에서 수득한 메틸 2-(1-부톡시비닐)-5-메톡시-4-(

몰포리노메틸)벤조에이트 (11.6 g, 31.92 mmol), 6N 염산 (42 mL, 255.33 mmol)을 테트라히드로퓨란 120 mL에 녹이고, 이를 상온에서 1시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 감압 하에 농축한 후, 반응물에 물을 천천히 적가하였다. 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출한 유기층을 탄산수소나트륨 수용액과 염화나트륨 수용액으로 씻어준 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=1:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 4.7 g을 47% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.52 (m, 4H).

[단계-6] 7-메톡시-4-메틸-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-올의 제조

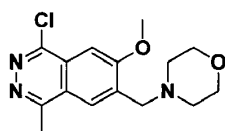


상기 [단계-5]에서 수득한 메틸 2-아세틸-5-메톡시-4-(몰포리노메틸)벤조에이트 (4.7 g, 15.29 mmol), 히드라진 일수화물(1.17 g, 22.93 mmol)을 에탄올 50 mL에 녹이고, 이를 95 °C 에서 1시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 실온으로 냉각하여 고체 생성물을 얻었다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 에탄올로 세척하였다. 여과된 고체를 건조하여 표제 화합물 4.1 g을 92% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 10.29 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (s, 1H),

4.02 (s, 3H), 3.80 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 2.59 (m, 7H).

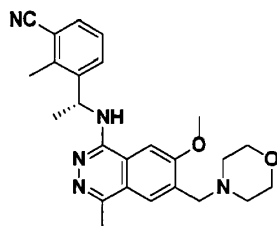
[단계-7] 4-((1-클로로-7-메톡시-4-메틸프탈라진-6-일)메틸)몰포린의 제조



상기 [단계-6]에서 수득한 7-메톡시-4-메틸-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-올 (1.0 g, 3.45 mmol), 염화포스포릴 (0.96 mL, 10.36 mmol)을 아세트니트릴 20 mL에 녹이고, 이를 100 °C 에서 2시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 실온으로 냉각한 뒤 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄으로 녹이고, 0 °C 에서 탄산수소나트륨 수용액에 적가하여 중화하였다. 이를 디클로로메탄으로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올=20:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 850 mg 을 79% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.80 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.60 (m, 4H).

[단계-8] (R)-3-(1-((7-메톡시-4-메틸-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴의 제조



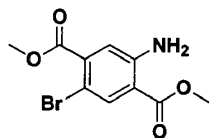
상기 [단계-7]에서 수득한 4-((1-클로로-7-메톡시-4-메틸프탈라진-6-일)메틸)몰포린 (350 mg, 1.13 mmol), 실시예 1의 [단계-14]에서 수득한 (*R*)-3-(1-아미노에틸)-2-메틸벤조니트릴 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (467 mg, 1.70 mmol), 염화 마그네슘 (324 mg, 3.41 mmol), DIPEA (1.18 mL, 6.82 mmol)를 2-부탄올 7 mL에 녹이고, 이를 120 °C 에서 48시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 실온으로 냉각하고 물을 적가하였다. 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산 나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올=20:1(v/v)), (디클로로메탄: 에틸 아세테이트: 메탄올=10:1:1 (v/v/v))로 정제하여 표제 화합물 105 mg 을 21% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.58 (m, 4H), 1.64 (m, 3H).

MS (ESI+, m/z): 432.2 [M+H]⁺

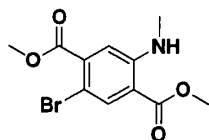
실시예 29: (*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(몰포리노메틸)프

탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴

[단계-1] 디메틸 2-아미노-5-브로모테레프탈레이트의 제조

디메틸 아미노테레프탈레이트 (135 g, 645.32 mmol), *N*-브로모숙신이미드 (126 g, 709.85 mmol)를 클로로포름 6750 mL에 녹이고, 이를 상온에서 16시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고, 이를 디클로로메탄으로 추출하였다. 이를 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=3:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 102 g을 55% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

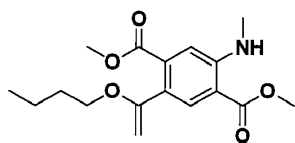
[단계-2] 디메틸 2-브로모-5-(메틸아미노)테레프탈레이트의 제조

상기 [단계-1]에서 수득한 디메틸 2-아미노-5-브로모테레프탈레이트 (96 g, 333.22 mmol), 아이오딘화 메틸 (41.5 mL, 666.44 mmol), 탄산 칼륨 (184.2 g, 1332.90 mmol)을 DMF 1200 mL에 녹이고, 이를 110 °C 에서 16시간 환류

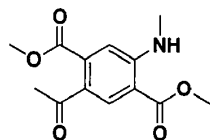
교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 물을 적가한 후, 이를 2N 염산으로 pH 3이 될 때까지 산성화하였다. 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산 나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=9:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 50 g을 50% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.94 (d, 3H).

[단계-3] 디메틸 2-(1-부톡시비닐)-5-(메틸아미노)테레프탈레이트의 제조

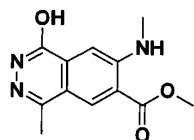


상기 [단계-2]에서 수득한 디메틸 2-브로모-5-(메틸아미노)테레프탈레이트 (50 g, 165.50 mmol), 부틸 비닐 에테르 (106.3 mL, 827.49 mmol), 팔라듐 아세테이트 (3.7 g, 16.55 mmol), 트리페닐포스핀 (8.7 g, 33.10 mmol), 트리에틸아민 (27.7 mL, 198.60 mmol)을 아세토니트릴 500 mL에 녹이고, 이를 100 °C 에서 16시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고, 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과된 유기층을 감압 하에 농축하고, 추가 정제없이 다음 반응을 진행하였다.

[단계-4] 디메틸 2-아세틸-5-(메틸아미노)테레프탈레이트의 제조

상기 [단계-3]에서 수득한 디메틸 2-(1-부톡시비닐)-5-(메틸아미노)테레프탈레이트(53 g, 164.92 mmol), 6N 염산 155 mL을 테트라히드로퓨란 530 mL에 녹이고, 이를 상온에서 1시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가한 후, 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출한 유기층을 탄산수소나트륨 수용액과 염화나트륨 수용액으로 씻어준 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=1:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 30 g을 69% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.00 (d, 3H), 2.54 (s, 3H).

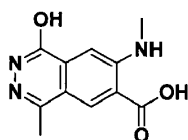
[단계-5] 메틸 1-히드록시-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카복실레이트의 제조

상기 [단계-4]에서 수득한 디메틸 2-아세틸-5-(메틸아미노)테레프탈레이트 (30 g, 113.10 mmol), 히드라진 일수화물(7.3 mL, 147.03 mmol)을 에탄올 385 mL에 녹이고, 이를 95 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을

상온으로 냉각하여 고체 생성물을 얻었다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 에탄올로 세척하여 표제 화합물 26 g을 93% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.16 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.96 (d, 3H), 2.42 (s, 3H).

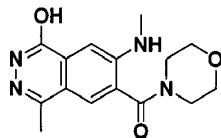
[단계-6] 1-히드록시-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카복실산의 제조



상기 [단계-5]에서 수득한 메틸 1-히드록시-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카복실레이트 (10.0 g, 40.44 mmol), 수산화 나트륨 (16.2 g, 404.45 mmol)을 테트라히드로퓨란: 메탄올: 물 = 2:1:1 비율의 용액 120 mL에 녹이고, 이를 상온에서 2시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 감압 하여 농축하고, 얻어진 잔사를 저온에서 6N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화하였다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 물로 세척하였다. 여과된 고체를 55 °C 오븐 건조기에서 건조하여 표제 화합물 9.5 g을 99% 수율로 수득하였다.

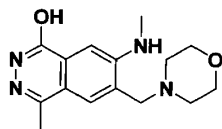
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.11 (s, 1H), 8.29 (s, 1H) 7.26 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

[단계-7] (1-히드록시-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄

온의 제조

상기 [단계-6]에서 수득한 1-히드록시-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카복실산 (9.5 g, 40.73 mmol), 몰포린 (28.4 mL, 325.86 mmol), HATU (46.9 g, 122.20 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (57.3 mL, 325.86 mmol)을 DMF 100 mL에 녹이고, 이를 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가한 후, 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올=20:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 7.3 g을 59% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.11 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.22-6.17 (m, 1H), 3.77-3.45 (m, 6H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.84-2.83 (m, 3H), 2.40 (s, 3H).

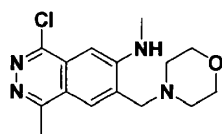
[단계-8] 4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-올의 제조

상기 [단계-7]에서 수득한 (1-히드록시-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄올 (4.0 g, 13.23 mmol)을 0 °C에서 테트라히드로퓨란에 녹이고, 보란 디메틸설파이드 (6.27 mL, 66.15 mmol)를 천천히 적가하였다. 적가가 완결된

후 상온에서 16시간 동안 교반 하였다. 반응이 완결된 후 저온에서 물을 천천히 적가한 후, 이를 디클로로메탄과 메탄올 혼합용액으로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올=25:1~10:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 1.8 g을 47% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.02 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 6H), 2.90-2.88 (m, 3H), 2.40-2.36 (m, 7H).

[단계-9] 4-클로로-N,1-디메틸-7-(몰포리노메틸)프탈라진-6-아민의 제조

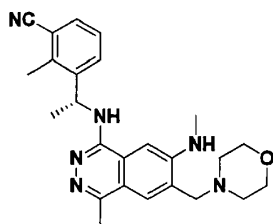


상기 [단계-8]에서 수득한 4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-올 (1.2 g, 4.16 mmol)을 염화포스포릴 13 mL에 녹이고, 이를 110 °C 에서 1.5시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각한 뒤 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄으로 녹이고, 0 °C 에서 탄산수소나트륨 수용액에 적가하여 중화하였다. 이를 디클로로메탄과 아세톤 혼합용액으로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올=20:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 509 mg 을 40% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.62 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.73-3.70 (m,

6H), 3.03-3.02 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.48-2.45 (m, 4H).

[단계-10] (*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴의 제조



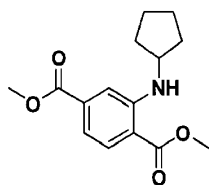
상기 [단계-9]에서 수득한 4-클로로-*N*,1-디메틸-7-(몰포리노메틸)프탈라진-6-아민 (50 mg, 0.16 mmol), 실시예 1의 [단계-14]에서 수득한 (*R*)-3-(1-아미노에틸)-2-메틸벤조니트릴 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (67 mg, 0.24 mmol), 염화 마그네슘 (47 mg, 0.49 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.17 mL, 0.98 mmol)을 2-부탄올 1 mL에 녹이고, 이를 130 °C 에서 48 시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 물을 적가하였다. 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올=20:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 32 mg 을 33% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.78-7.75 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 5.58-5.53 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 6H), 3.00-2.98 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.38-2.35 (m, 4H), 1.55-1.53 (m, 3H).

MS (ESI+, m/z): 431.3 [M+H]⁺

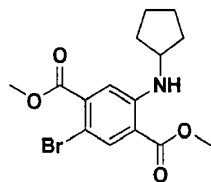
실시예 30: (R)-3-(1-((7-(사이클로펜틸아미노)-4-메틸-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴

[단계-1] 디메틸 2-(사이클로펜틸아미노)테레프탈레이트의 제조



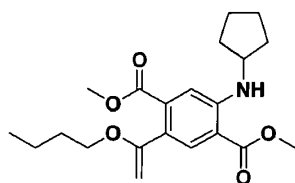
디메틸 2-아미노테레프탈레이트 (26 g, 124.28 mmol), 사이클로펜탄온 (27.5 mL, 310.71 mmol), 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (60 g, 283.10 mmol), 아세트산 (71 mL, 1242.80 mmol)을 25 °C에서 디클로로메탄 390 mL에 녹이고, 이를 상온에서 48시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고, 이를 디클로로메탄으로 추출하였다. 이를 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=50:1~20:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 9.6 g을 28% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.92 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.70 (m, 4H) 1.64 (m, 2H).

[단계-2] 디메틸 2-브로모-5-(사이클로펜틸아미노)테레프탈레이트의 제조

상기 [단계-1]에서 수득한 디메틸 2-(사이클로펜틸아미노)테레프탈레이트 (9.6 g, 34.62 mmol), *N*-브로모숙신이미드 (6.16 g, 34.62 mmol)를 아세트니트릴 290 mL에 녹이고, 이를 상온에서 16시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고, 이를 디클로로메탄으로 추출하였다. 이를 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=50:1~25:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 12 g을 97% 수율로 수득하였다.

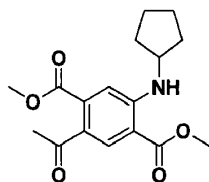
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.97 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.66 (m, 4H) 1.62 (m, 2H).

[단계-3] 디메틸 2-(1-부톡시비닐)-5-(사이클로펜틸아미노)테레프탈레이트의 제조

상기 [단계-2]에서 수득한 디메틸 2-브로모-5-(사이클로펜틸아미노)테레프탈레이트 (12 g, 33.69 mmol), 부틸 비닐 에테르 (21.63 mL, 168.44 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

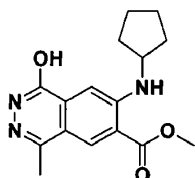
(756 mg, 3.37 mmol), 트리페닐포스핀 (1.77 g, 6.73 mmol), 트리에틸아민 (5.63 mL, 40.42 mmol)을 아세토니트릴 120 mL에 녹이고, 이를 100 °C 에서 16시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고, 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과된 유기층을 감압 하에 농축하고, 추가 정제없이 다음 반응을 진행하였다.

[단계-4] 디메틸 2-아세틸-5-(사이클로펜틸아미노)테레프탈레이트의 제조



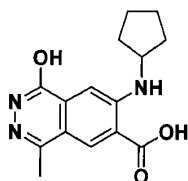
상기 [단계-3]에서 수득한 디메틸 2-(1-부톡시비닐)-5-(사이클로펜틸아미노)테레프탈레이트 (12.65 g, 33.69 mmol), 6N 염산 (170 mL, 269.49 mmol)을 테트라히드로퓨란 130 mL에 녹이고, 이를 상온에서 2시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 감압하에 농축하여 얻어진 잔사에 물을 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출한 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액과 염화나트륨 수용액으로 씻어준 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=20:1~5:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 10 g을 93% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.37 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.67 (m, 4H) 1.62 (m, 2H).

[단계-5] 메틸 7-(사이클로펜틸아미노)-1-히드록시-4-메틸프탈라진-6-카복실레이트의 제조

상기 [단계-4]에서 수득한 디메틸 2-아세틸-5-(사이클로펜틸아미노)테레프탈레이트 (10 g, 31.31 mmol), 히드라진 일수화물(1.53 mL, 31.31 mmol)을 에탄올 120 mL에 녹이고, 이를 100 °C 에서 1.5시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각하여 고체 생성물을 얻었다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 에탄올로 세척하여 표제 화합물 8.93 g을 94.6% 수율로 수득하였다.

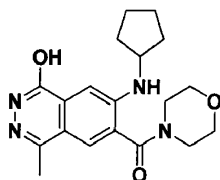
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.17 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.56 (m, 2H).

[단계-6] 7-(사이클로펜틸아미노)-1-히드록시-4-메틸프탈라진-6-카복실산의제조

상기 [단계-5]에서 수득한 메틸 7-(사이클로펜틸아미노)-1-히드록시-4-메틸프탈라진-6-카복실레이트 (8.93 g, 29.63 mmol), 수산화 나트륨(14.5 g, 362.50 mmol)을 테트라히드로퓨란: 메탄올: 물 = 2:1:1 비율의 용액 200 mL 에 녹이고, 이를 상온에서 1시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 감압 하여 농축하고, 얻어진 잔사에 저온에서 6N 염산 용액으로 pH 2가 될 때까지 산성화하였다. 얻어진 고체는 감압 하에 여과하고 여과된 고체는 물로 세척하였다. 여과된 고체를 50 °C 으븐 건조기에서 건조하여 표제 화합물 7 g을 82% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.14 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.55 (m, 2H).

[단계-7] (7-(사이클로펜틸아미노)-1-히드록시-4-메틸프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄올의 제조



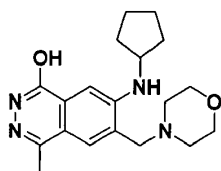
상기 [단계-6]에서 수득한 7-(사이클로펜틸아미노)-1-히드록시-4-메틸프탈라진-6-카복실산 (3.5 g, 12.18 mmol), 몰포린 (8.5 mL, 97.45 mmol), HATU (14 g, 36.55 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (17.15 mL, 97.45 mmol)을 DMF 13 mL에 녹이고, 이를 상온에서 5시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=1:1(v/v))로 정

제하여 표제 화합물 3.36 g을 77% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.13 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.86 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.63-3.16 (m, 8H), 2.40 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 6H).

[단계-8] 7-(사이클로펜틸아미노)-4-메틸-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-올의

제조

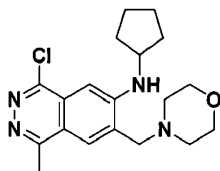


상기 [단계-7]에서 수득한 (7-(사이클로펜틸아미노)-1-히드록시-4-메틸프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온 (3.26 g, 9.15 mmol)을 테트라히드로퓨란 65 mL에 녹이고, 보란 디메틸설파이드 (1.38 mL, 13.72 mmol)를 천천히 적가하였다. 적가가 완결된 후 상온에서 2시간 동안 환류 하였다. 반응이 완결된 후 물을 천천히 적가한 후, 이를 디클로로메탄과 메탄올 혼합용액으로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸아세테이트=1:1~9:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 1 g을 32% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.03 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.41 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 2.09 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.67 (m, 2H).

[단계-9] 4-클로로-N-사이클로펜틸-1-메틸-7-(몰포리노메틸)프탈라진-6-아

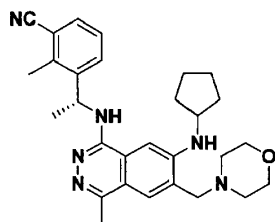
민의 제조



상기 [단계-8]에서 수득한 7-(사이클로펜틸아미노)-4-메틸-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-올 (810 mg, 2.81 mmol)을 염화포스포릴 8.5 mL에 녹이고, 이를 110 °C에서 1시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 용액을 상온으로 냉각한 뒤 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/아세톤으로 녹이고, 0 °C에서 탄산수소나트륨 수용액에 적가하여 중화하였다. 이를 디클로로메탄으로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 850 mg 을 98.6% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.91 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.59 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 2.09 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.61 (m, 2H).

[단계-10] (R)-3-(1-((7-(사이클로펜틸아미노)-4-메틸-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴의 제조

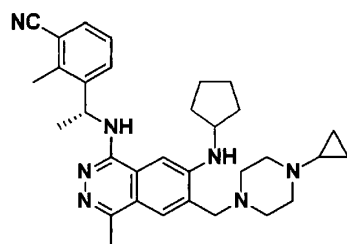


상기 [단계-9]에서 수득한 4-클로로-N-사이클로펜틸-1-메틸-7-(
 몰포리노메틸)프탈라진-6-아민 (60 mg, 0.17 mmol), 실시예 1의 [단계-14]에서 수
 득한 (*R*)-3-(1-아미노에틸)-2-메틸벤조니트릴 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (91
 mg, 0.33 mmol), 염화 마그네슘 (47 mg, 0.50 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민
 (0.17 mL, 1 mmol)을 2-부탄올 1 mL에 녹이고, 이를 120 °C에서 48시간 동안 환류
 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 물을 적가한 후, 이를 에틸 아세
 테이트로 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진
 잔사를 컬럼크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올=30:1~10:1(v/v))로 정제하여 표
 제 화합물 18 mg 을 22% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.77 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.32-7.20 (m,
 4H), 5.56 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.42 (m, 4H), 2.67 (s, 3H),
 2.48 (m, 3H), 2.37 (m, 4H), 2.13 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.56 (m, 5H).

MS (ESI+, *m/z*): 485.3 [M+H]⁺

실시예 31: (*R*)-3-(1-((7-(사이클로펜틸아미노)-6-((4-사이클로프로필피페
 라진-1-일)메틸)-4-메틸프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴



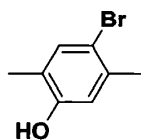
상기 실시예 30의 [단계-7]에서 몰포린 대신 1-사이클로프로필피페라진 (8.9 g, 69.60 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 30의 과정을 반복하여 표제 화합물 13 mg 을 3% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.76 (m, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 5.56 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.54 (m, 5H), 2.34 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.74 (m, 10H), 0.40 (m, 4H).

MS (ESI+, m/z): 524.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 32: (*R*)-3-(1-((7-메톡시-4-메틸-6-(몰포린-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴

[단계-1] 4-브로모-2,5-디메틸페놀의 제조

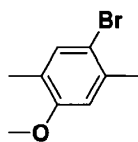


2,5-디메틸페놀 (15 g, 122.78 mmol), 테트라부틸암모늄 트리브로마이드 (59 g, 122.78 mmol)을 25 °C에서 클로로포름 450 mL/물 450 mL에 녹이고, 이를 상온에

서 3시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고, 이를 클로로포름으로 추출하였다. 이를 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=9:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 16.2 g을 66% 수율로 수득하였다.

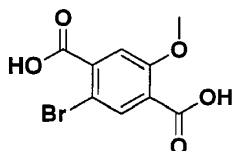
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.44 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

[단계-2] 1-브로모-4-메톡시-2,5-디메틸벤젠의 제조



상기 [단계-1]에서 수득한 4-브로모-2,5-디메틸페놀 (16.2 g, 80.57 mmol), 아이오딘화 메틸 (10 mL, 161.15 mmol), 수산화 칼륨 (18 g, 322.29 mmol)을 DMSO 120 mL에 녹이고, 이를 상온에서 1시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고, 이를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이를 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하고, 추가 정제없이 다음 반응을 진행하였다.

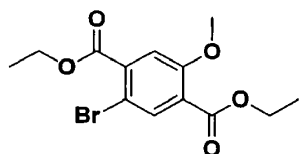
[단계-3] 2-브로모-5-메톡시테레프탈릭산의 제조



상기 [단계-2]에서 수득한 1-브로모-4-메톡시-2,5-디메틸벤젠 (17.33 g,

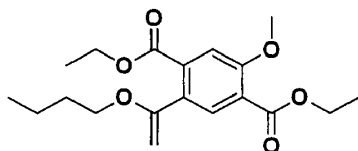
80.57 mmol)을 물 255 mL에 녹이고, 상온에서 과망간산칼륨 (56 g, 354.52 mmol)을 천천히 적가하고, 120 °C에서 16시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 여과 하여 얻어진 여과액에 2N 염산 200 mL를 넣고 상온에서 30분간 환류 교반한 후, 여과하고 얻어진 고체를 물로 세척한 후 추가 정제없이 다음 반응을 진행하였다.

[단계-4] 디에틸 2-브로모-5-메톡시테레프탈레이트의 제조

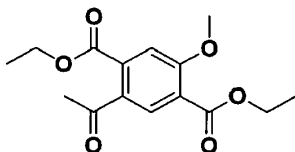


상기 [단계-3]에서 수득한 2-브로모-5-메톡시테레프탈릭산 (5 g, 18.18 mmol), 황산 (3.2 mL, 18.18 mmol) 을 에탄올 160 mL에 녹이고, 이를 100 °C에서 6시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고, 이를 디클로로메탄으로 추출하였다. 이를 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=20:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 3.2 g을 53% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.87 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.37-4.27 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 1.37-1.27 (m, 6H).

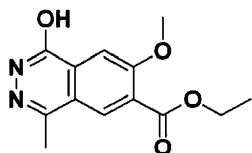
[단계-5] 디에틸 2-(1-부톡시비닐)-5-메톡시테레프탈레이트의 제조

상기 실시예 1의 [단계-2]에서 수득한 디메틸 2-브로모-5-(메틸아미노)테레프탈레이트 대신 [단계-4]에서 수득한 디에틸 2-브로모-5-메톡시테레프탈레이트 (3.2 g, 9.66 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 [단계-3]의 과정을 반복하여 추가 정제 없이 다음 반응을 진행하였다.

[단계-6] 디에틸 2-아세틸-5-메톡시테레프탈레이트의 제조

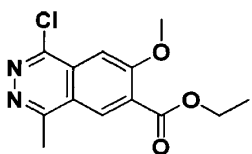
상기 실시예 1의 [단계-3]에서 수득한 디메틸 2-(1-부톡시비닐)-5-(메틸아미노)테레프탈레이트 대신 [단계-5]에서 수득한 디에틸 2-(1-부톡시비닐)-5-메톡시테레프탈레이트 (3.4 g, 9.66 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 [단계-4]의 과정을 반복하여 표제 화합물 2.4 g을 84% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.08 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.32-4.27 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.33-1.26 (m, 6H).

[단계-7] 에틸 1-히드록시-7-메톡시-4-메틸프탈라진-6-카복실레이트의 제조

상기 실시예 1의 [단계-4]에서 수득한 디메틸 2-아세틸-5-(메틸아미노)테레프탈레이트 대신 [단계-6]에서 수득한 디에틸 2-아세틸-5-메톡시테레프탈레이트 (2.2 g, 7.48 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 [단계-5]의 과정을 반복하여 표제 화합물 1.8 g을 92% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.48 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.36-1.31 (m, 3H).

[단계-8] 에틸 1-클로로-7-메톡시-4-메틸프탈라진-6-카복실레이트의 제조

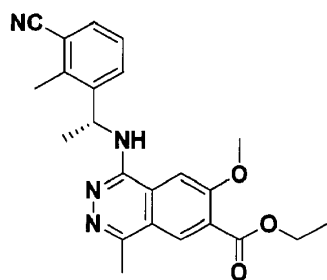
상기 실시예 1의 [단계-5]에서 수득한 메틸 1-히드록시-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카복실레이트 대신 [단계-7]에서 수득한 에틸 1-히드록시-7-메톡시-4-메틸프탈라진-6-카복실레이트 (290 mg, 1.11 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 [단계-6]의 과정을 반복하여 표제 화합물 200 mg을 64% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.45 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.42-4.35 (m,

2H), 4.08 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.37-1.33 (m, 3H).

[단계-9] 에틸 (R)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노)-7-메톡시-4-메

틸프탈라진-6-카복실레이트의 제조

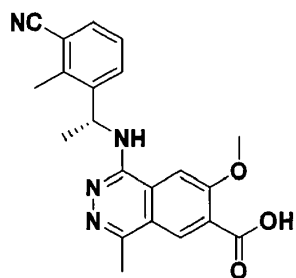


상기 실시예 1의 [단계-6]에서 수득한 메틸 1-클로로-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카복실레이트 대신 [단계-8]에서 수득한 에틸 1-클로로-7-메톡시-4-메틸프탈라진-6-카복실레이트 (180 mg, 0.64 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 [단계-15]의 과정을 반복하여 표제 화합물 104 mg을 40% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 1H), 5.61-5.56 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.59 (d, 3H), 1.36 (m, 3H).

[단계-10] (R)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노)-7-메톡시-4-메틸프

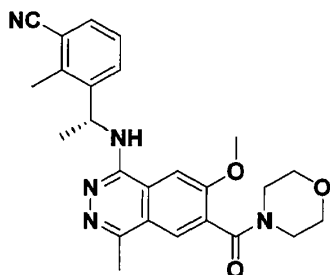
탈라진-6-카복실산의 제조



상기 실시예 1의 [단계-15]에서 수득한 *sec*-부틸 1(((*R*)-1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카복실레이트 대신 [단계-9]에서 수득한 에틸 (*R*)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노)-7-메톡시-4-메틸프탈라진-6-카복실레이트 (104 mg, 0.26 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 [단계-16]의 과정을 반복하여 표제 화합물 88 mg을 91% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.22 (s, 1H), 8.50-8.45 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.68 (m, 3H).

[단계-11] (*R*)-3-(1-((7-메톡시-4-메틸-6-(몰포린-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴의 제조



상기 실시예 1의 [단계-16]에서 수득한 (*R*)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에

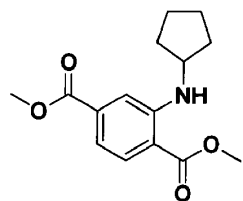
틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-카복실산 대신 [단계-10]에서 수득한 (*R*)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노)-7-메톡시-4-메틸프탈라진-6-카복실산 (88 mg, 0.23 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 [단계-17]의 과정을 반복하여 표제 화합물 80 mg을 77% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.93 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.72-3.67 (m, 4H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.59 (m, 3H).

MS (ESI+, *m/z*): 446.2 [M+H]⁺

실시예 33: (*R*)-3-(1-((7-사이클로펜틸아미노)-4-메틸-6-(몰포린-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴

[단계-1] 디메틸 2-(사이클로펜틸아미노)테레프탈레이트의 제조

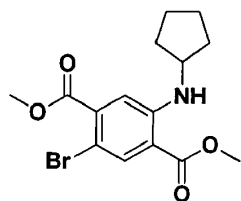


디메틸 아미노테레프탈레이트 (2.8 g, 13.38 mmol), 사이클로펜탄온 (2.6 mL, 29.45 mmol), 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (5.67 g, 26.77 mmol), 아세트산 (6.5 mL, 114.24 mmol)을 디클로로메탄 40 mL에 녹이고, 이를 상온에서 48시

간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 포화 탄산수소나트륨 수용액을 적가하고, 이를 디클로로메탄으로 추출하였다. 이를 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=50:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 1 g을 27% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.92 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 6H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 4H), 1.51-1.48 (m, 2H).

[단계-2] 디메틸 2-브로모-5-(사이클로펜틸아미노)테레프탈레이트의 제조

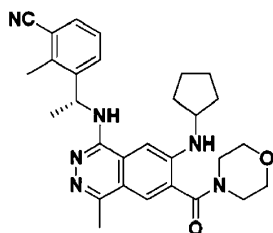


상기 [단계-1]에서 수득한 디메틸 2-(사이클로펜틸아미노)테레프탈레이트 (1 g, 3.61 mmol), *N*-브로모숙신이미드 (642 mg, 3.61 mmol)를 아세토니트릴 30 mL에 녹이고, 이를 상온에서 16시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하고, 이를 디클로로메탄으로 추출하였다. 이를 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (헥산: 에틸 아세테이트=50:1(v/v))로 정제하여 표제 화합물 1.13 g을 88% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.97 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.69-1.61

(m, 4H), 1.47-1.43 (m, 2H).

[단계-3] (R)-3-(1-((7-사이클로펜틸아미노)-4-메틸-6-(몰포린-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴의 제조

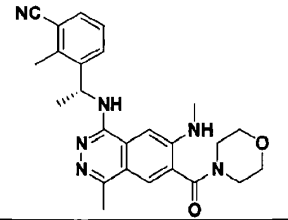
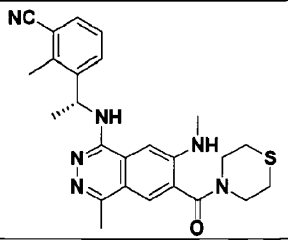
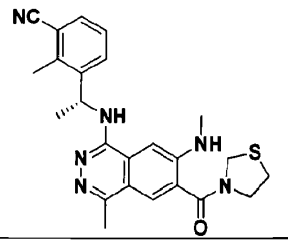
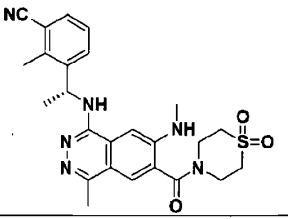
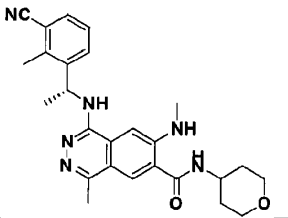


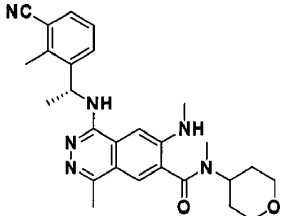
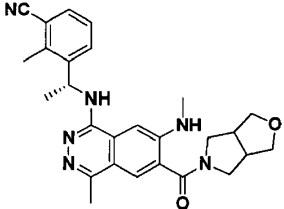
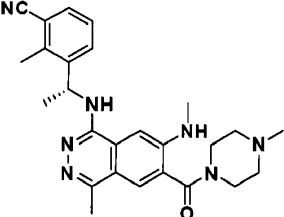
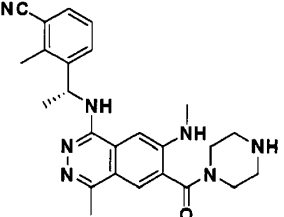
상기 실시예 1의 [단계-2]에서 수득한 디메틸 2-브로모-5-(메틸아미노)테레프탈레이트 대신 [단계-2]에서 수득한 디메틸 2-브로모-5-(사이클로펜틸아미노)테레프탈레이트 (1.13 g, 3.7 mmol)를 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 표제 화합물 132 mg을 44% 수율로 수득하였다.

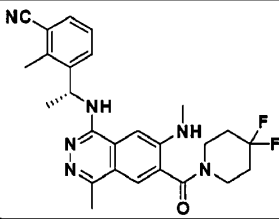
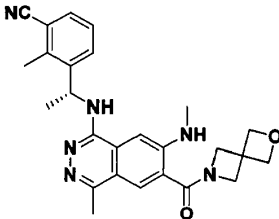
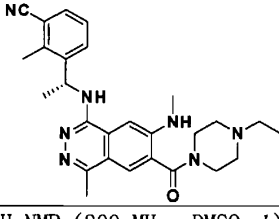
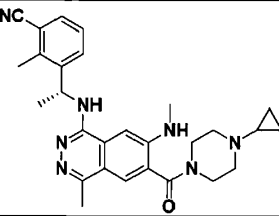
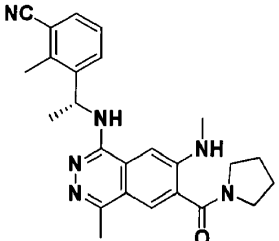
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.76 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 5.76-5.54 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.00-3.62 (m, 4H), 3.61-3.29 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.48 (m, 3H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.75-1.54 (m, 9H).

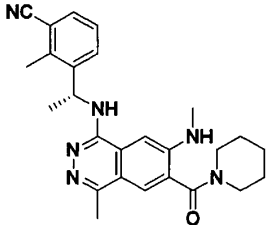
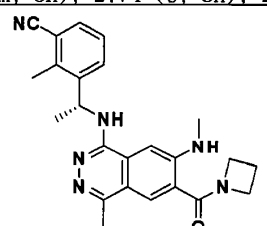
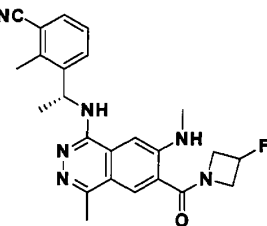
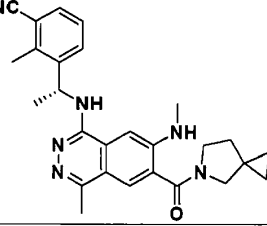
MS (ESI+, m/z): 499.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【표 1】

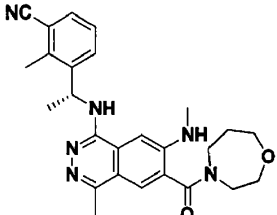
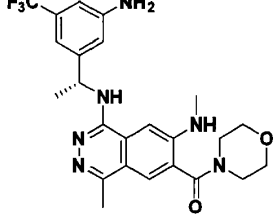
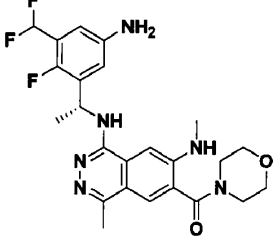
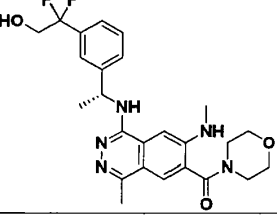
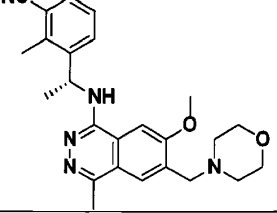
화합물 번호	구조	명명	MS[M+H] ⁺
		1H-NMR 스펙트럼 (300MHz)	
1		(R)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(폴포린-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴	445.2
		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.76 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.59 (m, 1H), 3.64 (m, 6H), 3.16 (m, 2H), 2.94 (d, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.55 (d, 3H).	
2		(R)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(티오몰포린-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴	461.2
		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.78 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.94 (m, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.56 (m, 3H).	
3		(R)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(티아졸리딘-3-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴	447.2
		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.78 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.95 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.56 (m, 3H).	
4		(R)-3-(1-((6-((1,1-디옥시도티오몰포린-4-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴	493.2
		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.77 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.95 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.56 (m, 3H).	
5		(R)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)프탈라진-6-카복사미드	459.2

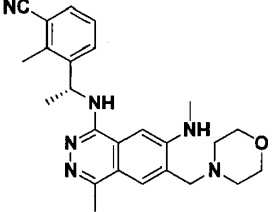
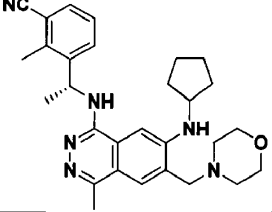
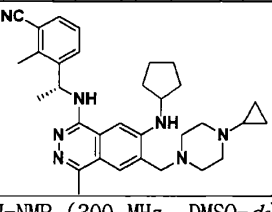
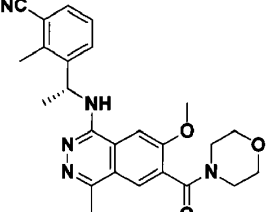
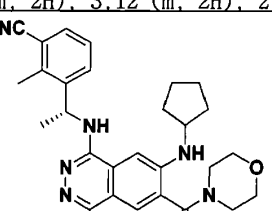
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.66-8.64 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.59-5.50 (m, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.97-3.87 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 5H).			
6		(<i>R</i>)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노)-<i>N</i>,4-디메틸-7-(메틸아미노)-<i>N</i>-(테트라히드로-2H-피란-4-일)프탈라진-6-카복사미드	473.3
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.79-7.76 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.05-5.84 (m, 1H), 5.61-5.52 (m, 1H), 4.04-3.82 (m, 3H), 3.79-3.37 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.47 (s, 6H), 1.85-1.80 (m, 3H), 1.78-1.74 (m, 4H).			
7		3-((1<i>R</i>)-1-((6-(헥사하이드로-1<i>H</i>퓨로[3,4-<i>c</i>]피롤-5-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴	471.3
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.78 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 3.61 (m, 8H), 3.14 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.57 (m, 3H).			
8		(<i>R</i>)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(4-메틸피페라진-1-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴	458.3
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.77-7.74 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.08-6.02 (m, 1H), 5.60-5.51 (m, 1H), 3.75-3.61 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 5H), 1.56-1.54 (m, 3H).			
9		(<i>R</i>)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(피페라진-1-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴	444.3
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.77-7.74 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.03-5.98 (m, 1H), 5.58-5.54 (m, 1H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 3H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.69-2.54 (m, 6H), 2.50 (s, 3H), 1.56-1.53 (m, 3H).			

10		(R)-3-(1-((6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴	479.2
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 5.41-5.32 (m, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.29-3.10 (m, 4H), 3.03-3.01 (m, 3H), 2.67 (s, 6H), 1.62-1.59 (m, 3H).			
11		(R)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴	457.2
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.78 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 3.61 (m, 8H), 3.14 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.57 (m, 3H).			
12		(R)-3-(1-((6-(4-에틸피페라진-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴	472.3
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.28 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 5.43-5.33 (m, 1H), 3.84-3.55 (m, 2H), 3.27-3.13 (m, 2H), 3.02-3.01 (m, 3H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.79-7.72 (m, 6H), 2.69-2.54 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.61-1.59 (m, 3H), 1.08-1.05 (m, 3H).			
13		(R)-3-(1-((6-(4-사이클로프로필피페라진-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴	484.3
¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.70 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.00 (m, 3H), 2.74 (m, 10H), 1.71 (m, 4H), 0.51 (m, 4H).			
14		(R)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(피롤리딘-1-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴	429.2

¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.78 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.14 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.99 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.00 (m, 4H), 1.66 (m, 3H).	
15	 (R)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(피페리딘-1-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴 443.3
¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.70 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.66 (m, 4H), 2.98 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.73 (m, 9H).	
16	 (R)-3-(1-((6-(아세트아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴 415.2
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 5.42-5.33 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 4H), 3.05-3.03 (m, 3H), 2.67-2.66 (m, 6H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 3H).	
17	 (R)-3-(1-((6-(3-플루오로아세트아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴 433.2
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.73 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 1H), 5.57-5.31 (m, 2H), 4.52-4.08 (m, 4H), 2.98-2.97 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.56-1.54 (m, 3H).	
18	 (R)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴 455.3
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.76-7.71 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 6.44-6.38 (m, 1H), 5.57-5.48 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.97-2.94 (m, 3H), 2.67-2.66 (m, 3H), 2.54-2.52 (m, 3H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 3H), 0.68-0.60 (m, 4H).	

19		3-((1 <i>R</i>)-1-((6-(2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴	457.2
	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.77-7.72 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.40-6.37 (m, 1H), 5.55-5.51 (m, 1H), 4.90-4.4.14(m, 2H), 4.12-3.75 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.02-1.70 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 3H).		
20		(<i>R</i>)-3-(1-((6-(4-사이클로헥실피페라진-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴	526.3
	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.78 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.89 (m, 3H), 2.73-2.40 (m, 10H), 2.25 (m, 4H), 1.74 (m, 4H), 1.17 (m, 4H).		
21		(<i>R</i>)-3-(1-((6-(4-이소프로필피페라진-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴	486.3
	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.78 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.94 (m, 3H), 2.71 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.27 (m, 2H), 1.56 (m, 3H), 0.95 (m, 6H).		
22		(<i>R</i>)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(4-몰포리노피페리딘-1-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴	528.3
	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.70 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.79 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 3.77 (m, 4H), 2.99 (m, 5H), 2.75 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.59 (m, 7H), 1.98 (m, 2H), 1.67 (m, 3H), 1.48 (m, 2H).		
23		(<i>R</i>)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)- <i>N</i> -(2-몰포리노에틸)프탈라진-6-카복사미드	488.3
	¹ H-NMR (300 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): δ 8.32 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 5.49-5.42 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 4H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.75 (s, 6H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 4H), 1.67-1.65 (m, 3H).		

24		(R)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(1,4-옥사제판-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴	459.3
	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.70 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.93 (m, 5H), 3.54 (m, 3H), 3.00 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.67 (m, 3H).		
25		(R)-1-((1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온	489.2
	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.61 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.40 (m, 3H), 3.64 (m, 6H), 3.16 (m, 2H), 2.93 (d, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.55 (d, 3H).		
26		(R)-1-((1-(5-아미노-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온	489.2
	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.63 (s, 1H), 7.29-6.89 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 3.69-3.40 (m, 6H), 3.31-3.18 (m, 2H), 2.96 (m, 3H), 1.58 (m, 3H).		
27		(R)-1-((1-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸)페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온	486.2
	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.63-7.54 (m, 3H), 7.43-7.32 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.59-5.51 (m, 2H), 3.88-3.60 (m, 8H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.18 (m, 3H), 1.62 (d, 3H).		
28		(R)-3-(1-((7-메톡시-4-메틸-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴	432.2
	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.03 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.58 (m, 4H), 1.64 (m, 3H).		

29		(<i>R</i>)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴	431.3
	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.78-7.75 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 5.58-5.53 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 6H), 3.00-2.98 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.38-2.35 (m, 4H), 1.55-1.53 (m, 3H).		
30		(<i>R</i>)-3-(1-((7-(사이클로펜틸아미노)-4-메틸-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴	485.3
	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.77 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.32-7.20 (m, 4H), 5.56 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.42 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.48 (m, 3H), 2.37 (m, 4H), 2.13 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.56 (m, 5H).		
31		(<i>R</i>)-3-(1-((7-(사이클로펜틸아미노)-6-((4-사이클로프로필메틸)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴	524.4
	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.76 (m, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 5.56 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.54 (m, 5H), 2.34 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.74 (m, 10H), 0.40 (m, 4H).		
32		(<i>R</i>)-3-(1-((7-메톡시-4-메틸-6-(몰포린-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴	446.2
	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.93 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.72-3.67 (m, 4H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.59 (m, 3H).		
33		(<i>R</i>)-3-(1-((7-(사이클로펜틸아미노)-4-메틸-6-(몰포린-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴	499.3
	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.76 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 5.76-5.54 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.00-3.62 (m, 4H), 3.61-3.29 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.48 (m, 3H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.75-1.54 (m, 9H).		

실험 예 1: SOS1의 GTP 치환 억제 능력 시험

전술한 실시예 화합물들에 대하여 KRAS G12C에 결합하는 SOS1의 치환 기능이 저해되는지를 확인하기 위하여 Reaction Biology Corp. (USA, MA)사의 GST-KRAS G12C(#MSC-11-538), SOS1-Strep(#MSC-11-502)를 이용하여 균질 시간 분해 형광(homogenous time-resolved fluorescence, HTRF) 시험을 진행하였다. 시간 분해 형광 공명 에너지 전달(time-resolved fluorescence energy transfer, TR-FRET)의 원리를 이용하여 KRAS G12C 단백질에 결합하고 있는 GTP의 양을 측정함으로써 SOS1 효소의 활성을 측정하였다. GST-KRAS G12C 단백질의 GST에 결합하는 항체에 결합되어 있는 터비움(Terbium)이 형광 공명 에너지 전달(FRET)의 주개로서 작용하고, KRAS G12C 단백질에 결합한 GTP는 형광제인 DY-647P1으로 표지되어 있어서 FRET의 받개로 작용하는 원리에 기반하여, 본 시험에 따른 SOS1의 치환 반응에 의하여 KRAS G12C 단백질에 GTP가 많이 결합되어 있을수록 높은 HTRF 혹은 FRET 신호를 측정할 수 있다.

요약하면, 반응에 필요한 글루타티온 환 전달효소(glutathione S-transferase, GST)가 표지된 KRAS G12C 단백질(아미노산 잔기 2~169로 구성됨), 스트렙타비딘 표지된(Streptavidin-tagged) SOS1 단백질(촉매 도메인인 아미노산 잔기 564~1049로 구성), 항-GST 항체, 표지된 핵산인 GTP-DY-647P1과 화합물을 20 mM HEPES pH7.4, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM 디티오프레이톨(DTT), 0.05 % BSA와 0.0025 % NP40로 조성된 완충용액 속에 혼합하여 384-웰 플레이트(well plate)에 첨가하고 상온에서 반응 후 PHERAstar 마이크로플레이트 리더기(BMG Labtech)를

이용하여 HTRF 신호를 측정하였다. 이때, 여기 신호(excitation)는 337 nm, 방출 신호(emission)는 620 / 665 nm에서 측정하였다. SOS1 단백질이 포함되지 않았을 때의 형광 측정값을 기저값(Background signal value)으로 산출하여 측정된 HTRF 값들에서 모두 제하였으며, 상기 합성한 화합물이 포함되지 않았을 때의 형광 측정값을 비저해값(Control value)으로 측정하여 이 값을 100 %의 기준으로 선정하였다. 실시예 화합물들의 0.1, 1, 10, 100, 1,000 nM(5 points, 10-fold) 또는 1.6, 8, 40, 200, 1,000 nM(5 points, 5-fold) 농도에서 방출되는 형광값을 측정하였으며 이 화합물들이 갖는 50 % 활성 저해값(IC₅₀)은 GraphPad Prism을 이용하여 산출되었다. 이에 대한 결과인 실시예 화합물에 대한 SOS1의 GTP 치환 억제 능력을 하기 표 2에 나타내었다.

IC₅₀값이 50 nM 이하인 경우 +++로, 50 nM 초과 100 nM 이하인 경우 ++로, 100 nM 초과인 경우 +로 나타내었다.

【표 2】

합성화합물	IC ₅₀ (nM)	합성화합물	IC ₅₀ (nM)	합성화합물	IC ₅₀ (nM)
실시예 1	+++	실시예 12	+++	실시예 23	+++
실시예 2	+++	실시예 13	+++	실시예 24	+++
실시예 3	+++	실시예 14	+++	실시예 25	+++
실시예 4	+++	실시예 15	+++	실시예 26	+++
실시예 5	+++	실시예 16	+++	실시예 27	+++
실시예 6	+++	실시예 17	+++	실시예 28	+++
실시예 7	+++	실시예 18	+++	실시예 29	+++
실시예 8	+++	실시예 19	+++	실시예 30	+++
실시예 9	+++	실시예 20	+++	실시예 31	+++
실시예 10	+++	실시예 21	+++	실시예 32	+++
실시예 11	+++	실시예 22	+++	실시예 33	+++

상기와 같은 실험 결과는 본 발명에 따른 프탈라진 유도체 화합물이 RAS 패밀리 단백질과 SOS1 결합을 저해하는 활성이 우수하여, 이를 활용하여 치료할 수

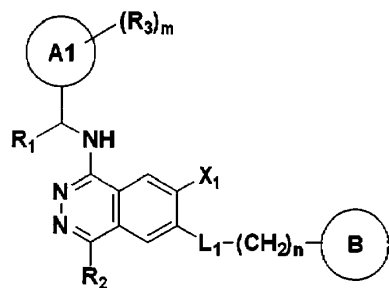
있는 암 또는 종양과 관련한 다양한 약물 개발에 이용될 수 있음을 시사하는 것이다.

【청구의 범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁는 수소 또는 C₁₋₄알킬이며;

R₂는 수소, C₁₋₄알킬, 할로C₁₋₄알킬, C₂₋₆알켄일 또는 C₂₋₆알킨일이며;

R₃은 R_{3a} 또는 -L₂-A₂이며;

각각의 R_{3a}는 서로 독립적으로 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 아민, 니트로, 옥소(=O), C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, 할로C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시-C₁₋₄알킬, -CF₂H, -(CH₂)_r-NH(CO)-R_a 또는 -(CH₂)_r-NR_aR_b이고, R_a 과 R_b는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, 히드록시-C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일 및 C₃₋₈ 카르보사이클릴로 이루어지는 군에서 선택하고, 이 때 상기 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, 아미노C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시 및 히드록시-C₁₋₄알킬은 하나

이상의 할로젠으로 치환될 수 있으며;

r 은 0 내지 1의 정수이며;

m 은 0 내지 5의 정수이며;

L_2 는 직접결합, $-O-(CH_2)_p$ 또는 $-CH=CH-(CH_2)_q$ 이며;

p 는 0 내지 3의 정수이며;

q 는 0 내지 2의 정수이며;

(A1) 과 (A2) 는 각각 독립적으로 C_{6-10} 아릴, C_{4-10} 헤테로아릴, C_{3-10} 카르보사이클릴, C_{2-10} 헤테로사이클릴 또는 C_{9-12} 바이사이클릭헤테로사이클릴이며, 이 때 상기 (A2) 의 C_{6-10} 아릴, C_{4-10} 헤테로아릴, C_{3-10} 카르보사이클릴, C_{2-10} 헤테로사이클릴 또는 C_{9-12} 바이사이클릭 헤테로사이클릴은 치환되지 않았거나 하나 이상의 R_{3a} 로 치환될 수 있고;

X_1 은 $-O(R_4)$ 또는 $-N(R_5)(R_6)$ 이며;

R_4 는 수소, C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알콕시, C_{3-10} 카르보사이클릴, C_{2-9} 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴, C_{4-10} 헤테로아릴, C_{8-16} 스피로카르보사이클릴, C_{6-14} 헤테로스피로카르보사이클릴, C_{8-16} 융합카르보사이클릴, C_{6-14} 융합헤테로사이클릴, C_{8-16} 가교카르보사이클릴 또는 C_{6-14} 가교헤테로사이클릴이고, 이들은 할로젠, 히드록시, 니트로, 옥소(=O), 시아노, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알콕시, $-S(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-NR_cR_d$, $-C(O)OR_c$, $-OR_c$ 또는 $-NR_cR_d$ 로 치환되거나 또는 비치환 될 수 있으며, 여기서 R_c 및 R_d 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

R₅ 및 R₆은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₃₋₁₀카르보사이클릴, C₂₋₉헤테로사이클릴, C₆₋₁₀아릴, C₄₋₁₀헤테로아릴, C₈₋₁₆스피로카르보사이클릴, C₆₋₁₄헤테로스피로카르보사이클릴, C₈₋₁₆융합카르보사이클릴, C₆₋₁₄융합헤테로사이클릴, C₈₋₁₆가교카르보사이클릴 또는 C₆₋₁₄가교헤테로사이클릴이고, 이 때 상기 C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₃₋₁₀카르보사이클릴, C₂₋₉헤테로사이클릴, C₆₋₁₀아릴, C₄₋₁₀헤테로아릴, C₈₋₁₆스피로카르보사이클릴, C₆₋₁₄헤테로스피로카르보사이클릴, C₈₋₁₆융합카르보사이클릴, C₆₋₁₄융합헤테로사이클릴, C₈₋₁₆가교카르보사이클릴 또는 C₆₋₁₄가교헤테로사이클릴은 치환되지 않았거나, 할로젠, 히드록시, 니트로, 옥소(=O), 시아노, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₁₋₆알콕시, 할로C₁₋₆알콕시, -S(O)-C₁₋₄알킬, -S(O)₂-C₁₋₄알킬, -C(O)-NR_eR_f, -C(O)OR_e, -OR_e 및 -NR_eR_f로 이루어지는 군에서 선택하는 하나 이상의 작용기로 치환할 수 있으며, 여기서 R_e 및 R_f는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬이고,

혹은 상기 -N(R₅)(R₆)은 R₅와 R₆이 서로 연결되어 -N(R₅)(R₆) 내의 질소 원자와 함께 고리를 형성한 C₂₋₉헤테로사이클릴, C₆₋₁₄헤테로스피로카르보사이클릴, C₆₋₁₄융합헤테로사이클릴, C₆₋₁₄가교헤테로사이클릴 또는 C₄₋₁₀헤테로아릴이며, 이 때 상기 C₂₋₉헤테로사이클릴, C₆₋₁₄헤테로스피로카르보사이클릴, C₆₋₁₄융합헤테로사이클릴, C₆₋₁₄가교헤테로사이클릴 또는 C₄₋₁₀헤테로아릴은 치환되지 않았거나, 할로젠, 히드록시, 니트로, 옥소(=O), 시아노, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₁₋₆알콕시, 할로C₁₋₆알콕시, -S(O)-C₁₋₄알킬, -S(O)₂-C₁₋₄알킬, -C(O)-NR_gR_h, -C(O)OR_g, -OR_g 및 -NR_gR_h로 이루어지는 군에서 선택하는 하나 이상의 작용기로 치환할 수 있고, 여기서 R_g 과 R_h는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, 히드록시-C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알

킨일, C₁₋₆알콕시 또는 C₃₋₈카르보사이클릴이며;

L₁은 직접결합, -C(O)-, -O-, -NH-, -C(O)NH- 또는 -C(O)NCH₃- 이며;

n은 0 내지 2의 정수이며;

 B는 C₃₋₁₀카르보사이클릴, C₂₋₉헤테로사이클릴, C₆₋₁₀아릴, C₄₋₁₀헤테로아릴, C₄₋₁₄헤테로스피로카르보사이클릴, C₆₋₁₄융합헤테로사이클릴 또는 C₄₋₁₄가교헤테로사이클릴이고, 이 때 상기 C₃₋₁₀카르보사이클릴, C₂₋₉헤테로사이클릴, C₆₋₁₀아릴, C₄₋₁₀헤테로아릴, C₄₋₁₄헤테로스피로카르보사이클릴, C₆₋₁₄융합헤테로사이클릴 또는 C₆₋₁₄가교헤테로사이클릴은 치환되지 않았거나 할로젠, 히드록시, 니트로, 옥소(=O), 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₁₋₆알콕시, -S(O)-C₁₋₄알킬, -S(O)₂-C₁₋₄알킬, -C(O)-NR_iR_j, -C(O)OR_i, -OR_i, -NR_iR_j, C₃₋₁₀카르보사이클릴 및 C₂₋₉헤테로사이클릴로 이루어지는 군에서 선택하는 하나 이상의 작용기로 치환될 수 있으며, 여기서 R_i 및 R_j는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬이다.

【청구항 2】

제1항에 있어서,

 A1 과  A2 는 각각 독립적으로 C₆₋₁₀아릴 또는 C₄₋₁₀헤테로아릴인 화합물.

【청구항 3】

제1항에 있어서,

R_{3a}는 각각 독립적으로 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 아민, 니트로, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, -CF₂H, -(CH₂)_r-NH(CO)-R_a 또는 -(CH₂)_r-NR_aR_b이고, 여기서 R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, -CF₃ 또는

-CF₂H이고, 이때 상기 C₁₋₆알킬은 하나 이상의 할로겐으로 치환될 수 있는 화합물.

【청구항 4】

제1항에 있어서,

R₄는 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₃₋₁₀카르보사이클릴 또는 C₂₋₉헤테로사이클릴이고;

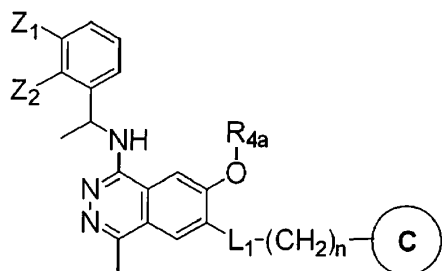
R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₃₋₁₀카르보사이클릴 또는 C₂₋₉헤테로사이클릴이거나, 상기 -N(R₅)(R₆)이 C₂₋₉헤테로사이클릴인 화합물.

【청구항 5】

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물:

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

L₁은 직접결합, -C(O)-, -O-, -NH-, -C(O)NH- 또는 -C(O)NCH₃- 이며;

n은 0 내지 2의 정수이며;

Z₁, Z₂는 각각 독립적으로 수소, -CN, -F, -CF₂H, -CF₃, -CH₃ 또는 -NH₂

이이나, Z_1 과 Z_2 가 모두 수소인 경우는 제외하며;

R_{4a} 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 카르보사이클릴 또는 C_{2-9} 헤테로사이클릴이며;

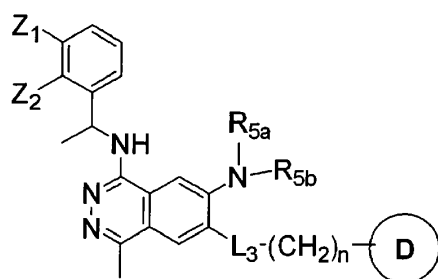
(C)는 모르폴린일, 티오모르폴린일, 디옥소티오모르폴린일, 피페라진일, 티아졸리딘일, 테트라히드로피란일, 헥사히드로-1H-퓨로[3,4-c]피롤일, 옥세탄일 또는 아제티딘일이고, 이 때 상기 모르폴린일, 디옥소티오모르폴린일, 피페라진일, 티아졸리딘일, 테트라히드로피란일, 헥사히드로-1H-퓨로[3,4-c]피롤일, 옥세탄일 또는 아제티딘일은 치환되지 않았거나 할로젠, $-C_{1-3}$ 알킬, C_{3-10} 카르보사이클릴 및 C_{2-9} 헤테로사이클릴로 이루어지는 군에서 선택하는 하나 이상의 작용기로 치환될 수 있다.

【청구항 6】

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물:

[화학식 3]



상기 화학식 3에서,

L_3 은 직접결합 이거나, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$ 또는 $-C(O)NCH_3-$ 이며;

n 은 0 내지 2의 정수이며;

Z_1 , Z_2 는 각각 독립적으로 수소, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{NH}_2$ 이나, Z_1 과 Z_2 가 모두 수소인 경우는 제외하며;

R_{5a} 및 R_{5b} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 카르보사이클릴 또는 C_{2-9} 헤테로사이클릴이고,

혹은 상기 $-\text{N}(\text{R}_{5a})(\text{R}_{5b})$ 은 R_{5a} 와 R_{5b} 가 서로 연결되어 $-\text{N}(\text{R}_{5a})(\text{R}_{5b})$ 내의 질소 원자와 함께 고리를 형성한 C_{2-9} 헤테로사이클릴이며;

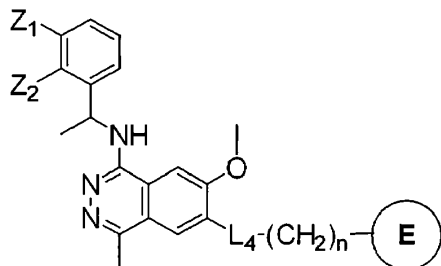
은 모르폴린일, 디옥소티오모르폴린일, 티오모르폴린일, 피페라진일, 티아졸리딘일, 테트라히드로피란일, 헥사히드로-1H-퓨로[3,4-c]피롤일, 옥세탄일 또는 아제티딘일이고, 이 때 상기 모르폴린일, 디옥소티오모르폴린일, 티오모르폴린일, 피페라진일, 티아졸리딘일, 테트라히드로피란일, 헥사히드로-1H-퓨로[3,4-c]피롤일, 옥세탄일 또는 아제티딘일은 치환되지 않았거나 할로젠, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬, C_{3-10} 카르보사이클릴 및 C_{2-9} 헤테로사이클릴로 이루어지는 군에서 선택하는 하나 이상의 작용기로 치환될 수 있다.

【청구항 7】

제 5항에 있어서,

상기 화학식 2로 표시되는 화합물은 하기 화학식 4로 표시되는 화합물:

[화학식 4]



상기 화학식 4에서,

L_4 은 직접결합, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NH-$ 또는 $-C(O)NCH_3-$ 이며;

n 은 0 내지 2의 정수이며;

Z_1 , Z_2 는 각각 독립적으로 수소, $-CN$, $-F$, $-CF_2H$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-NH_2$ 이나,

Z_1 과 Z_2 가 모두 수소인 경우는 제외하며;

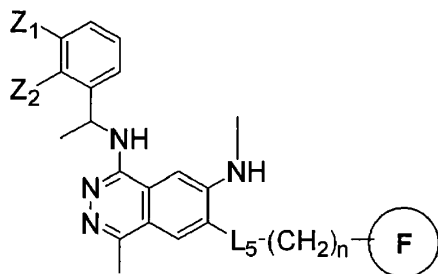
$\textcircled{E}$ 는 모르폴린일, 티오모르폴린일, 피페라진일, 티아졸리딘일 또는 테트라히드로피란일이고, 이 때 상기 모르폴린일, 피페라진일, 티아졸리딘일 또는 테트라히드로피란일은 치환되지 않았거나 할로젠, $-C_{1-3}$ 알킬, C_{3-10} 카르보사이클릴 및 C_{2-9} 헤테로사이클릴로 이루어지는 군에서 선택하는 하나 이상의 작용기로 치환될 수 있다.

【청구항 8】

제 6항에 있어서,

상기 화학식 3으로 표시되는 화합물은 하기 화학식 5로 표시되는 화합물:

[화학식 5]



상기 화학식 5에서,

L_5 는 직접결합이거나, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$ 또는 $-C(O)NCH_3-$ 이며;

n 은 0 내지 2의 정수이며;

Z_1 , Z_2 는 각각 독립적으로 수소, $-CN$, $-F$, $-CF_2H$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-NH_2$ 이나,

Z_1 과 Z_2 가 모두 수소인 경우는 제외하며;

$\textcircled{F}$ 은 모르폴린일, 디옥소티오모르폴린일, 티오모르폴린일, 피페라진일, 티아졸리딘일 또는 헥사히드로-1H-퓨로[3,4-c]피롤일이고, 이 때 상기 모르폴린일, 디옥소티오모르폴린일, 티오모르폴린일, 피페라진일, 티아졸리딘일 또는 헥사히드로-1H-퓨로[3,4-c]피롤일은 치환되지 않았거나 할로젠, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로헥실로 이루어지는 군에서 선택하는 하나 이상의 작용기로 치환될 수 있다.

【청구항 9】

제1항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(몰포린-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(티오몰포린-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(티아졸리딘-3-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((6-(1,1-디옥시도티오몰포린-4-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)-*N*-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)프탈라진-6-카복사미드;

(*R*)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노)-*N*,4-디메틸-7-(메틸아미노)-*N*-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)프탈라진-6-카복사미드;

3-((1*R*)-1-((6-(헥사히드로-1*H*-퓨로[3,4-*c*]피롤-5-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(4-메틸피페라진-1-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(피페라진-1-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄

-6-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((6-(4-에틸피페라진-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((6-(4-사이클로프로필피페라진-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(피롤리딘-1-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(피페리딘-1-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((6-(아제티딘-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((6-(3-플루오로아제티딘-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

3-((1*R*)-1-((6-(2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((6-(4-사이클로헥실피페라진-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((6-(4-이소프로필피페라진-1-카보닐)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(R)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(4-몰포리노피페리딘-1-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(R)-1-((1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)-N-(2-몰포리노에틸)프탈라진-6-카복사미드;

(R)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(1,4-옥사제판-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(R)-1-((1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온;

(R)-1-((1-(5-아미노-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온;

(R)-1-((1-(3-(1,1-디플루오로-2-히드록시에틸)페닐)에틸)아미노)-4-메틸-7-(메틸아미노)프탈라진-6-일)(몰포리노)메탄온;

(R)-3-(1-((7-메톡시-4-메틸-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(R)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-(메틸아미노)-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴;

(R)-3-(1-((7-(사이클로펜틸아미노)-4-메틸-6-(몰포리노메틸)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(R)-3-(1-((7-(사이클로펜틸아미노)-6-((4-사이클로프로필피페라진-1-일)메틸)-4-메틸프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴;

(R)-3-(1-((7-메톡시-4-메틸-6-(몰포린-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에

틸)-2-메틸벤조니트릴;

(*R*)-3-(1-((7-사이클로펜틸아미노)-4-메틸-6-(몰포린-4-카보닐)프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴.

【청구항 10】

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 유효 성분으로 포함하는 RAS 패밀리 단백질 및/또는 RAC1에 SOS1 결합의 저해와 관련된 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

【청구항 11】

제10항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 RAS 패밀리 단백질 및/또는 RAC1에 SOS1이 결합하는 것을 저해함으로써 치료할 수 있는 암 또는 종양을 예방 또는 치료하기 위한 용도인 약학적 조성물.

【청구항 12】

약학적 유효량의 제1항에 기재된 화합물을 검체에게 투여하는 것을 포함하는, 검체나 세포에서 RAS 패밀리 단백질 및/또는 RAC1에 SOS1 결합하는 것을 저해하는 방법.

【청구항 13】

약학적 유효량의 제1항에 기재된 화합물을 검체에게 투여하는 것을 포함하는, 검체에서 암을 예방 또는 치료하는 방법.

【청구항 14】

제1항에 기재된 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염의 암 또는 종양의 예방 또는 치료 용도.