



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년12월11일
(11) 등록번호 10-2611488
(24) 등록일자 2023년12월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 251/50 (2006.01) A23L 33/10 (2022.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 251/50 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)
- (21) 출원번호 10-2022-0093706
(22) 출원일자 2022년07월28일
심사청구일자 2022년07월28일
(65) 공개번호 10-2023-0022393
(43) 공개일자 2023년02월15일
(30) 우선권주장
1020210102838 2021년08월05일 대한민국(KR)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020200145833 A*
KR1020210046914 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
한국화학연구원
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
(72) 발명자
이광호
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
두기탈라 크리스나바부
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 김용원

(54) 발명의 명칭 피리미딘 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 피리미딘 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 피리미딘 유도체는 EGFR 돌연변이 및 HER2 돌연변이에 대하여 높은 억제능을 나타내므로, EGFR 돌연변이 및 HER2 돌연변이가 발생된 암의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2013.01)
A61K 31/505 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
A23V 2002/00 (2023.08)
A23V 2250/30 (2013.01)

(72) 발명자

최길돈

대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)

채종학

대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)

정명은

대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)

이유진

경상북도 김천시 자산로 72-1

조병철

서울특별시 용산구 이촌로 310, 래미안 첼리투스
 102-404

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711116953
과제번호	KK2031-00
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국화학연구원
연구사업명	한국화학연구원연구운영비지원(R&D)(주요사업비)
연구과제명	신약 파이프라인
기 여 율	1/1
과제수행기관명	한국화학연구원
연구기간	2020.01.01 ~ 2020.12.31

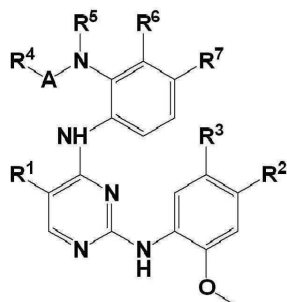
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

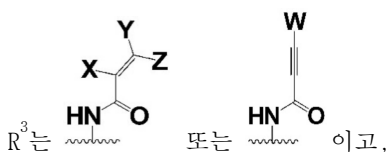
A는 -CO-이고;

R^1 은 수소, 할로젠, 시아노, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 카르복시 또는 C_{1-10} 알콕시카보닐이고;

R^2 는 $-OR_a$ 또는 $-NR_{b1}R_{b2}$ 이고,

여기서, R_a 는 $NR_{b1}R_{b2}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, R_{b1} 및 R_{b2} 는 각각 독립적으로 수소, 비치환 또는 $NR_{c1}R_{c2}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 R_{b1} 및 R_{b2} 는 이들이 결합된 질소와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 C_{1-6} 알킬 또는 $NR_{c1}R_{c2}$ 로 치환된 3 내지 8 원자의 헤테로시클로알킬을 형성하고,

R_{c1} 및 R_{c2} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 R_{c1} 및 R_{c2} 는 이들이 결합된 질소와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 3 내지 8 원자의 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고;




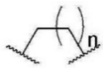
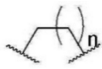
여기서 W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환 또는 $NR_{d1}R_{d2}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고,

R_{d1} 및 R_{d2} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^4 내지 R^7 은 다음의 1) 내지 3) 중 어느 하나이되,

1) R^4 내지 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-10} 알킬, 또는 비치환 또는 C_{1-10} 알킬로 치환된 C_{6-10} 아릴이고,

2) R^4 및 R^5 는 함께 를 형성하고, R^6 및 R^7 은 수소이고;

3) R^5 및 R^6 는 함께 를 형성하고, R^4 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고, 이 때, 에서의 하나 이상의 단일 결합은 이중결합으로 치환될 수 있고;
 n 은 0 내지 3의 정수이며, 상기 헤테로시클로알킬은 N을 최소한 하나 포함한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

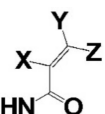
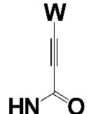
A는 -CO-이고;

R^1 은 수소, 할로젠, 시아노, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 카르복시, 또는 C_{1-6} 알콕시카보닐이고;

R^2 는 $-OR_a$ 또는 $-NR_{b1}R_{b2}$ 이고,

여기서, R_a 는 $NR_{b1}R_{b2}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, R_{b1} 및 R_{b2} 는 각각 독립적으로 수소, 비치환 또는 $NR_{c1}R_{c2}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 또는 R_{b1} 및 R_{b2} 는 이들이 결합된 질소와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 C_{1-4} 알킬 또는 $NR_{c1}R_{c2}$ 로 치환된 5 내지 8 원자의 헤테로시클로알킬을 형성하고,

R_{c1} 및 R_{c2} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, 또는 R_{c1} 및 R_{c2} 는 이들이 결합된 질소와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 C_{1-4} 알킬로 치환된 3 내지 6 원자의 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고;

R^3 는  또는 이고,

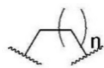
여기서 W, X, 및 Z는 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 C_{1-4} 알킬이고,

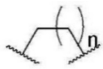
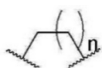
Y는 수소 또는 비치환 또는 $NR_{d1}R_{d2}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬이고,

R_{d1} 및 R_{d2} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

R^4 내지 R^7 은 다음의 1) 내지 3) 중 어느 하나이되,

1) R^4 내지 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 또는 비치환 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{6-10} 아릴이고,

2) R^4 및 R^5 는 함께 를 형성하고, R^6 및 R^7 은 수소이고;

3) R^5 및 R^6 는 함께 를 형성하고, R^4 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고, 이 때, 에서의 하나 이상의 단일 결합은 이중결합으로 치환될 수 있고;

n 은 1 내지 3의 정수이며, 상기 헤테로시클로알킬은 N을 최소한 하나 포함하는,

화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

A는 -CO-이고;

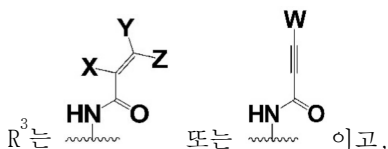
R^1 은 수소, 할로젠, 시아노, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠으로 치환된 C_1 알킬, 카르복시, 또는 C_{1-3} 알콕시카보닐이고;

R^2 은 $-OR_a$ 또는 $-NR_{b1}R_{b2}$ 이고,

여기서, R_a 는 $NR_{b1}R_{b2}$ 로 치환된 C_{1-3} 알킬이고,

R_{b1} 및 R_{b2} 는 각각 독립적으로 수소, 비치환 또는 $NR_{c1}R_{c2}$ 로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 R_{b1} 및 R_{b2} 는 이들이 결합된 질소와 함께 N 및 O로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 메틸 또는 $NR_{c1}R_{c2}$ 로 치환된 4 내지 6 원자의 헤테로시클로알킬을 형성하고,

R_{c1} 및 R_{c2} 는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 이소프로필, 또는 R_{c1} 및 R_{c2} 는 이들이 결합된 질소와 함께 N 및 O로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 메틸로 치환된 4 내지 6 원자의 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고;



여기서 W는 메틸이고,

X는 수소 또는 불소이고,

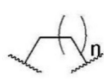
Y는 수소 또는 $NR_{d1}R_{d2}$ 로 치환된 메틸이고,

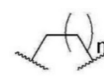
R_{d1} 및 R_{d2} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고,

Z는 수소이고;

R^4 내지 R^7 은 다음의 1) 내지 3) 중 어느 하나이되,

1) R^4 내지 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-3} 알킬, 비치환 또는 C_{1-3} 알킬로 치환된 페닐이고,

2) R^4 및 R^5 는 함께  를 형성하고, R^6 및 R^7 은 수소이고;

3) R^5 및 R^6 는 함께  를 형성하고, R^4 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고, 이 때, 에서의 단일 결합은 하나 이상의 이중결합으로 치환될 수 있고;


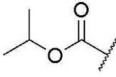
n은 1 내지 3의 정수이고, 상기 헤테로시클로알킬은 N을 최소한 하나 포함하는,

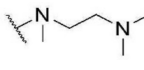
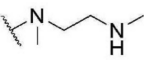
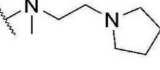
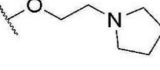
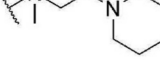
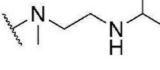
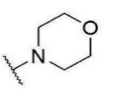
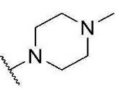
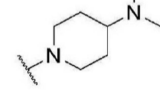
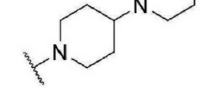
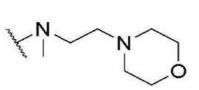
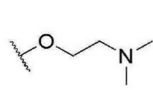
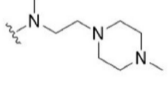
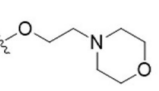
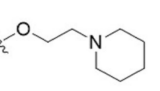
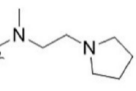
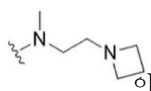
화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

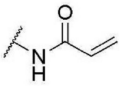
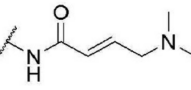
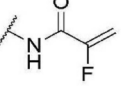
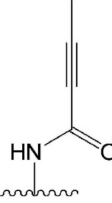
청구항 4

제1항에 있어서,

A는 -CO-이고;



R¹은 수소, 염소, 브로, 메틸, 시아노, CF₃,  또는  이고;




R²는 , , , , , , , , , , , , , , , , 또는  이고;

R³은 , ,  또는  이고;

R⁴ 내지 R⁷은 다음의 1) 내지 3) 중 어느 하나이되,

1) R⁴ 내지 R⁷은 각각 독립적으로 수소, 염소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 페닐 또는 톨루일이고,

2) R⁴ 및 R⁵는 함께  또는  를 형성하고, R⁶ 및 R⁷은 수소이고;

3) R⁵ 및 R⁶는 함께 , , 또는  를 형성하고, R⁴ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸인;

화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인,

화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

<83> N-(5-((5-클로로-4-((3,4-디메틸-2-(N-메틸아세트아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;

<84> N-(5-((4-((2-아세트아미도-3,4-디메틸페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;

<85> N-(5-((5-클로로-4-((3-메틸-2-(N-메틸아세트아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;

<86> N-(5-((4-((2-아세트아미도-3-메틸페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;

<87> N-(5-((5-클로로-4-((4-메틸-2-(N-메틸아세트아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;

<88> N-(5-((4-((2-아세트아미도-4-메틸페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;

틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;

<89> N-(5-((5-클로로-4-((2-(N-메틸아세트아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;

<90> N-(5-((4-((2-아세트아미도)페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;

<91>

N-(5-((4-((1-아세트인돌린-7-일)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;

<92>

N-(5-((4-((1-아세트인돌린-7-일)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드;

<93> N-(5-((5-클로로-4-((1-프로피오닐인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;

<94> N-(5-((5-클로로-4-((1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;

<95> N-(5-((4-((1-아세트인돌린-7-일)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;

<97> N-(5-((4-((1-아세트인돌린-7-일)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)부트-2-인아미드;

<99> N-(5-((4-((1-아세트인돌린-7-일)아미노)-5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;

<100> N-(5-((4-((1-아세트인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드; 및

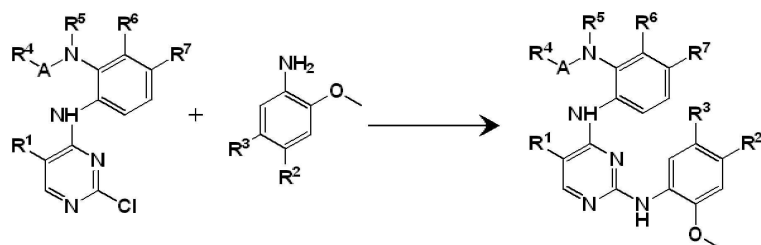
<101> N-(5-((4-((1-아세트인돌린-7-일)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드.

청구항 6

하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:

[반응식 1]



상기 반응식 1에서 A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

청구항 7

제1항 또는 제5항의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 화합물은 EGFR(epidermal growth factor receptor) 돌연변이 또는 HER2 돌연변이를 억제하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 EGFR 돌연변이는 V769_D770insASV 또는 D770_N771insSVD 을 포함할 수 있고,

상기 HER2 돌연변이는 A775_G776insYVMA 또는 G776delinsVC 을 포함할 수 있는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서,

상기 암은 가성점액종, 간내 담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 군상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터팽대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 정상세포종, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암, 수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 악성 연부조직 암, 악성골암, 악성림프종, 악성중피종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 윌름스암, 유방암, 육종, 음경암, 인두암, 임신용모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성 골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암, 척수암, 청신경초종, 체장암, 침샘암, 카포시 육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 횡문근육종, 후두암, 흉막암, 및 흉선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 11

제7항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 항암제와 병용투여함으로써 항암 효과를 증진시키는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 12

제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 피리미딘 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암의 발생은 화학물질, 방사선, 바이러스를 포함하는 여러 가지 환경적인 요인과 종양 유전자, 종양 억제 유전자, 세포사멸(apoptosis)과 DNA 복구에 관련된 유전자의 변화 등에 관련되어 있는데, 최근 이러한 암의 분자적 메커니즘을 이해함에 따라 새로운 치료법인 표적 항암치료가 가능하게 되었다.

[0003] 표적 치료제들은 일반적으로 암세포가 특징적으로 가지고 있는 분자를 표적으로 하여 그 효과를 나타낼 수 있도록 만들어지며, 분자적 표적이 되는 것은 암세포의 신호전달경로(signal transduction pathway), 혈관신생(angiogenesis), 세포간질(matrix), 세포주기조절인자(cell cycle regulator), 세포사멸(apoptosis) 등에 관련된 유전자들이다. 현재 치료에서 중요한 표적 치료제로 사용되고 있는 것으로는 티로신 키나아제(tyrosine kinase) 억제제를 비롯한 '신호전달경로 억제제'와 '신생혈관생성 억제제'들이 있다.

- [0004] 단백질 티로신 키나아제(protein tyrosine kinase)는 많은 악성 종양에서 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌으며, 특히 erbB 패밀리의 수용체 티로신 키나아제(receptor tyrosine kinase)인 상피 성장 인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)는 비소세포폐암종(NSCLC), 유방암, 신경교종, 두경부의 편평 세포암종, 대장암, 곧창자 생암종, 두경부암, 위암 및 전립선암을 포함한 많은 상피세포 종양에서 비정상적으로 활성화되어 있고, 상기 EGFR-티로신 키나아제의 활성화가 지속적인 세포 증식, 주변 조직에 대한 침범, 원격전이, 혈관 형성을 일으키며 세포 생존을 증가시킨다는 사실이 알려진 바 있다.
- [0005] 구체적으로, 상기 EGFR은 ErbB 티로신키나아제 수용체군(tyrosine kinase receptors family; EGFR, HER-2, ErbB-3, ErbB-4) 중의 하나로, 세포외 리간드결합영역(extracellular ligand-binding domain)과 티로신 키나아제영역(tyrosine kinase domain)을 포함한 세포내 영역(intracellular domain)을 가지고 있는 막경유 티로신키나아제(transmembrane tyrosine kinase)이다. 호모다이머(homodimer) 또는 헤테로다이머(heterodimer)를 이룬 수용체에 리간드가 결합하면 세포내의 티로신키나아제가 활성화되고 이렇게 EGFR에 의해 자극된 신호는 포스파티딜이노시톨 3-키나아제(phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)/AKT/mTOR, RAS/RAF/MAPK, JAK/STAT) 신호전달 경로를 활성화한다(Nat Rev Cancer 2007;7:169-81).
- [0006] EGFR은 특히, 비소세포폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC)의 절반이상에서 과발현되어 치료의 표적으로 많은 연구들이 시행되었다. EGFR 티로신키나아제 활성을 억제하는 EGFR TKI(tyrosine kinase inhibitor)가 개발되었으며, 대표적인 약제로는 제피티닙(IRESSA™), 에를로티닙(TARCEVA™), 라파티닙(TYKERB™, TYVERB™)이 있다.
- [0007] 세포 내 Human EGFR2(HER2)는 HER2/neu 혹은 ErbB2로 알려져 있으며, 인간 표피 성장인자 수용체(HER/EGFR/ERBB) family에 속하는 티로신인산화효소수용체(tyrosine kinase receptor)이며 정상적으로 신호 전달 경로에 관여하여 세포 성장 및 분화를 유도한다. HER2는 다른 3종의 EGFR family (HER1, HER3, HER4)와 매우 높은 구조적 유사성을 보인다.
- [0008] 그러나, 다른 항암 타겟과 달리 Her2(Human epidermal growth factor 2)의 경우 이와 결합하는 리간드는 아직 알려진 것이 없으며 리간드와 결합을 하는 다른 HER receptor들과 파트너를 이루며 heterodimer를 이루어 다양한 신호경로(signal pathway)를 통해 세포 주기증가, 세포증식조절 그리고 분화 및 생존에 관여한다. Her2를 타겟으로 하는 항체의 경우 IgG2 type으로 항체 치료제가 개발되어 시판 중에 있고, 항체의존성세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)이나 보체의존성세포독성(complement-dependent cytotoxicity, CDC)가 아닌, 항체로 인한 중화활성(neutralizing activity)이 주된 치료 작용이다.
- [0009] 이에, EGFR 돌연변이 및 HER2 돌연변이를 억제하는 암 치료제를 개발하기 위하여 노력하던 중, 본 발명에 따른 피리미딘 유도체가 EGFR 돌연변이 및 HER2 돌연변이에 대하여 높은 억제능을 나타냄으로써, 암의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 알아내어 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

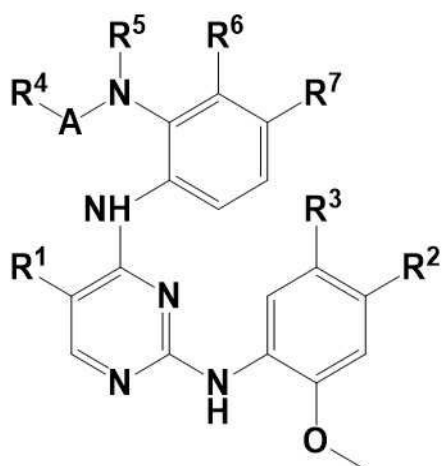
해결하려는 과제

- [0010] 본 발명의 일 목적은, 항암 활성을 갖는 신규한 피리미딘 유도체를 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명의 다른 목적은, 항암 활성을 갖는 신규한 피리미딘 유도체를 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0012] 상기 목적을 달성하기 위하여,
- [0013] 본 발명의 일 측면에 따라, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0014] [화학식 1]



[0015]

[0016] 상기 화학식 1에서,

[0017] A는 $-SO_2-$ 또는 $-CO-$ 이고,

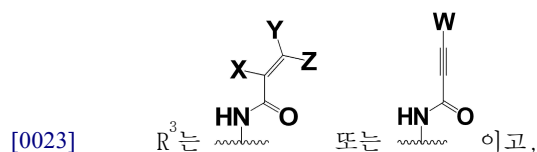
[0018] R^1 은 수소, 할로젠, 시아노, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 카르복시 또는 C_{1-10} 알콕시카보닐이고;

[0019] R^2 는 $-OR_a$ 또는 $-NR_{b1}R_{b2}$ 이고,

[0020] 여기서, R_a 는 $NR_{b1}R_{b2}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고,

[0021] R_{b1} 및 R_{b2} 는 각각 독립적으로 수소, 비치환 또는 $NR_{c1}R_{c2}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 R_{b1} 및 R_{b2} 는 이들이 결합된 질소와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 C_{1-6} 알킬 또는 $NR_{c1}R_{c2}$ 로 치환된 3 내지 8 원자의 헤테로시클로알킬을 형성하고,

[0022] R_{c1} 및 R_{c2} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 R_{c1} 및 R_{c2} 는 이들이 결합된 질소와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 3 내지 8 원자의 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고;



[0024] 여기서 여기서 W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환 또는 $NR_{d1}R_{d2}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, R_{d1} 및 R_{d2} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고,

[0025] Z는 수소이고;

[0026] R^4 내지 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-10} 알킬, 비치환 또는 C_{1-10} 알킬로 치환된 C_{5-10} 아릴이거나, 또는 R^4

내지 R^7 중 인접하는 어느 둘은 또는 를 형성하되, 에서의 하나 이상의 단일결합은 이중결합으로 치환될 수 있고, 나머지 둘은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고,

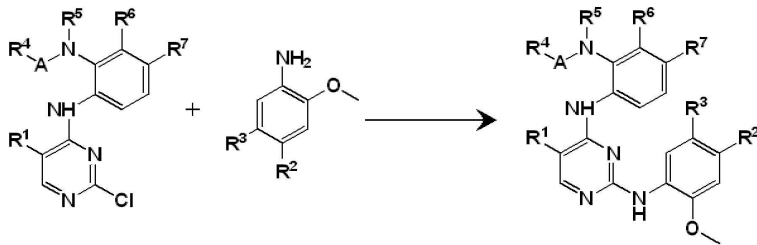
[0027] n은 0 내지 3의 정수이며,

[0028] 상기 헥테로시클로알킬은 N을 최소한 하나 포함한다.

[0029] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[0030] 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다:

[0031] [반응식 1]



[0032]

[0033] (상기 반응식 1에서 A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 상기의 화학식 1에서 정의한 바와 같다.)

[0034] 본 발명의 다른 측면에 따라, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 제공된다.

[0035] 본 발명의 다른 측면에 따라, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.

발명의 효과

[0036] 본 발명의 피리미딘 유도체는 EGFR 돌연변이 및 HER2 돌연변이에 대하여 높은 억제능을 나타내므로, EGFR 돌연변이 및 HER2 돌연변이가 발생한 암의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

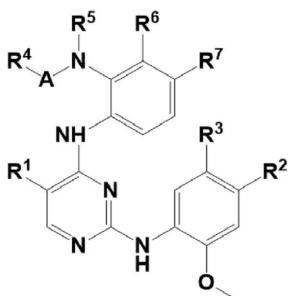
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0038] 본 발명의 일 측면은,

[0039] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0040] [화학식 1]



[0041]

[0042] 상기 화학식 1에서,

[0043] A는 -SO₂- 또는 -CO-이고;

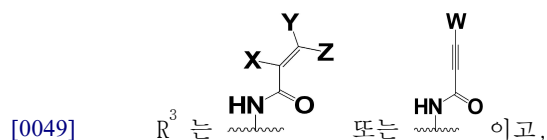
[0044] R¹은 수소, 할로젠, 시아노, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠으로 치환된 C₁₋₁₀알킬, 카르복시 또는 C₁₋₁₀알콕시카보닐이고;

[0045] R^2 는 $-OR_a$ 또는 $-NR_{b1}R_{b2}$ 이고,

[0046] 여기서, R_a 는 $NR_{b1}R_{b2}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고,

[0047] R_{b1} 및 R_{b2} 는 각각 독립적으로 수소, 비치환 또는 $NR_{c1}R_{c2}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 R_{b1} 및 R_{b2} 는 이들이 결합된 질소와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 C_{1-6} 알킬 또는 $NR_{c1}R_{c2}$ 로 치환된 3 내지 8 원자의 헤테로시클로알킬을 형성하고,




[0048] R_{c1} 및 R_{c2} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 R_{c1} 및 R_{c2} 는 이들이 결합된 질소와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 3 내지 8 원자의 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고;



[0050] 여기서 W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환 또는 $NR_{d1}R_{d2}$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬이고,

[0051] R_{d1} 및 R_{d2} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0052] R^4 내지 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-10} 알킬, 비치환 또는 C_{1-10} 알킬로 치환된 C_{5-10} 아릴이거나, 또는 R4

내지 R7 중 인접하는 어느 둘은  또는  를 형성하되, 에서의 하나 이상의 단일결합은 이중결합으로 치환될 수 있고, 나머지 둘은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고,

[0053] n은 0 내지 3의 정수이며,

[0054] 상기 헤테로시클로알킬은 N을 최소한 하나 포함한다.

[0055] 본 발명의 다른 실시형태에서, A는 $-SO_2-$ 또는 $-CO-$ 이고;

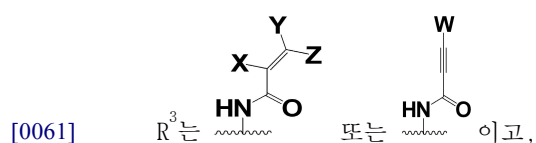
[0056] R^1 은 수소, 할로젠, 시아노, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 카르복시, 또는 C_{1-6} 알콕시카보닐이고;

[0057] R^2 는 $-OR_a$ 또는 $-NR_{b1}R_{b2}$ 이고,

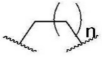
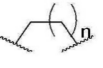

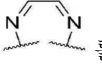
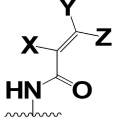
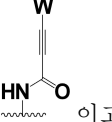
[0058] 여기서, R_a 는 $NR_{b1}R_{b2}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬이고,

[0059] R_{b1} 및 R_{b2} 는 각각 독립적으로 수소, 비치환 또는 $NR_{c1}R_{c2}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬, 또는 R_{b1} 및 R_{b2} 는 이들이 결합된 질소와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 C_{1-4} 알킬 또는 $NR_{c1}R_{c2}$ 로 치환된 5 내지 8 원자의 헤테로시클로알킬을 형성하고,

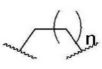
[0060] R_{c1} 및 R_{c2} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, 또는 R_{c1} 및 R_{c2} 는 이들이 결합된 질소와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 C_{1-4} 알킬로 치환된 5 내지 8 원자의 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고;

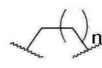



[0062] 여기서 W, X, 및 Z는 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 C_{1-4} 알킬이고,

- [0063] Y는 수소 또는 $\text{NR}_{d1}\text{R}_{d2}$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬이고,
- [0064] R_{d1} 및 R_{d2} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;
- [0065] R^4 내지 R^7 은 다음의 1) 내지 4) 중 어느 하나이되,
- [0066] 1) R^4 내지 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 또는 비치환 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{6-10} 아릴이고;
- [0067] 2) R^4 및 R^5 는 함께 를 형성하고, R^6 및 R^7 은 수소이고;
- [0068] 3) R^5 및 R^6 는 함께 를 형성하고, R^4 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고, 이 때, 에서의 하나 이상의 단일 결합은 이중결합으로 치환될 수 있고;
- [0069] 4) R^6 및 R^7 은 함께 를 형성하고, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;
- [0070] n은 1 내지 3의 정수이며,
- [0071] 상시 헤테로시클로알킬은 N을 최소한 하나 포함할 수 있다.
- [0072] 본 발명의 다른 실시형태에서, A는 $-\text{SO}_2-$ 또는 $-\text{CO}-$ 이고;
- [0073] R^1 은 수소, 할로젠, 시아노, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠으로 치환된 C_1 알킬, 카르복시, 또는 C_{1-3} 알콕시카보닐이고;
- [0074] R^2 는 $-\text{OR}_a$ 또는 $-\text{NR}_{b1}\text{R}_{b2}$ 이고,
- [0075] 여기서, R_a 는 $\text{NR}_{b1}\text{R}_{b2}$ 로 치환된 C_{1-3} 알킬이고,
- [0076] R_{b1} 및 R_{b2} 는 각각 독립적으로 수소, 비치환 또는 $\text{NR}_{c1}\text{R}_{c2}$ 로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 R_{b1} 및 R_{b2} 는 이들이 결합된 질소와 함께 N 및 O로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 메틸 또는 $\text{NR}_{c1}\text{R}_{c2}$ 로 치환된 4 내지 6 원자의 헤테로시클로알킬을 형성하고,
- [0077] R_{c1} 및 R_{c2} 는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 이소프로필, 또는 R_{c1} 및 R_{c2} 는 이들이 결합된 질소와 함께 N 및 O로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 메틸로 치환된 4 내지 6 원자의 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고;
- [0078] R^3 는  또는 이고,
- [0079] 여기서 W는 메틸이고,
- [0080] X는 수소 또는 불소이고,
- [0081] Y는 수소 또는 $\text{NR}_{d1}\text{R}_{d2}$ 로 치환된 메틸이고,
- [0082] R_{d1} 및 R_{d2} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고,
- [0083] Z는 수소이고;
- [0084] R^4 내지 R^7 은 다음의 1) 내지 4) 중 어느 하나이되,

[0085] 1) R^4 내지 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-3} 알킬, 비치환 또는 C_{1-3} 알킬로 치환된 페닐 이고;

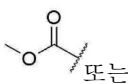
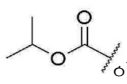
[0086] 2) R^4 및 R^5 는 함께 를 형성하고, R^6 및 R^7 은 수소이고;

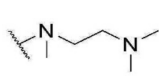
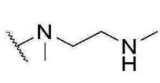
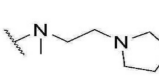
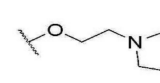
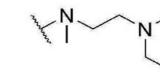
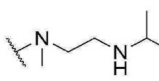
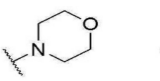

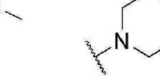

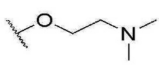
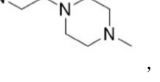
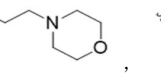
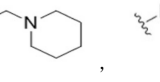
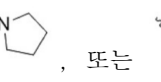
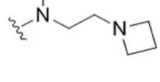
[0087] 3) R^5 및 R^6 는 함께 를 형성하고, R^4 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고, 이 때, 예에서의 단일 결합은 하나 이상의 이중결합으로 치환될 수 있고;

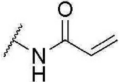
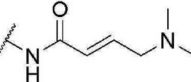
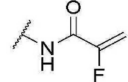
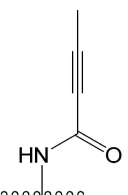
[0088] 4) R^6 및 R^7 은 함께 를 형성하고, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

[0089] n 은 1 내지 3의 정수이고,

[0090] 상시 헤테로시클로알킬은 N을 최소한 하나 포함할 수 있다.


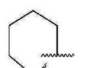
[0091] 본 발명의 다른 실시형태에서, R^1 은 수소, 염소, 불소, 메틸, 시아노, CF_3 ,  또는 이고;


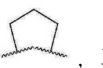
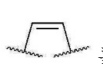
[0092] R^2 는 , , , , , , , , , , , , , , , 또는 이고;


[0093] R^3 은 , ,  또는 이고;

[0094] R^4 내지 R^7 은 다음의 1) 내지 4) 중 어느 하나이되,

[0095] 1) R^4 내지 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 염소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 페닐 또는 톨루일이고;

[0096] 2) R^4 및 R^5 는 함께  또는 를 형성하고, R^6 및 R^7 은 수소이고;

[0097] 3) R^5 및 R^6 는 함께 , , 또는 를 형성하고, R^4 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸 이고;

[0098] 4) R^6 및 R^7 은 함께 를 형성하고, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸일 수 있다.

[0099] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 예로는 하기의 화합물을 들 수 있다.

- [0100] <1> N-(5-((5-클로로-4-((2-(프로필설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0101] <2> N-(5-((5-클로로-4-((2-(페닐설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0102] <3> N-(5-((5-클로로-4-((2-((4-메틸페닐)설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0103] <4> N-(5-((5-클로로-4-((2-(에틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0104] <5> N-(5-((5-클로로-4-((2-((1-메틸에틸)설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0105] <6> N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-((2-(페닐설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0106] <7> N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0107] <8> N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-((2-(프로필설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0108] <9> N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-((2-((4-메틸페닐)설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0109] <10> N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-5-((4-((2-(에틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0110] <11> N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-5-((5-플루오로-4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0111] <12> N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-5-((4-((2-(에틸설폰아미도)페닐)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0112] <13> N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-5-((5-플루오로-4-((2-(프로필설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0113] <14> N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-5-((5-플루오로-4-((2-(페닐설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0114] <15> N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-5-((5-플루오로-4-((2-((4-메틸페닐)설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0115] <16> N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((5-메틸-4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0116] <17> N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((5-메틸-4-((2-((4-메틸페닐)설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0117] <18> N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((5-메틸-4-((2-(프로필설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0118] <19> N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-5-((4-((2-(에틸설폰아미도)페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0119] <20> N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((5-메틸-4-((2-(페닐설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0120] <21> N-(5-((5-클로로-4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드;

- [0121] <22> N-(5-((5-클로로-4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)아크릴아미드;
- [0122] <23> N-(5-((5-클로로-4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(피페리딘-1-일)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0123] <24> N-(5-((5-클로로-4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(이소프로필아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0124] <25> N-(5-((5-클로로-4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0125] <26> (E)-N-(5-((5-클로로-4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-모르폴리노페닐)-4-(디메틸아미노)부텐-2-아미드;
- [0126] <27> (E)-N-(5-((5-클로로-4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-4-(디메틸아미노)부텐-2-아미드;
- [0127] <28> (E)-N-(5-((5-클로로-4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)-4-(디메틸아미노)부텐-2-아미드;
- [0128] <29> N-(5-((5-클로로-4-((2-(N-메틸메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0129] <30> N-(5-((5-클로로-4-((2-(N-메틸에틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0130] <31> N-(5-((5-클로로-4-((2-(N-에틸메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0131] <32> N-(5-((5-클로로-4-((2-(N-이소프로필메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0132] <33> N-(5-((5-클로로-4-((2-(N-에틸에틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0133] <34> N-(5-((5-클로로-4-((3-클로로-2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0134] <35> N-(5-((5-클로로-4-((3-클로로-2-(N-메틸메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0135] <36> N-(5-((5-클로로-4-((3-메틸-2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0136] <37> N-(5-((5-클로로-4-((3-이소프로필-2-(N-메틸메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0137] <38> N-(5-((5-클로로-4-((3-메틸-2-(N-메틸메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0138] <39> N-(5-((5-클로로-4-((2-(N-에틸메틸설폰아미도)-3-메틸페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0139] <40> N-(5-((5-클로로-4-((3-에틸-2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0140] <41> N-(5-((5-클로로-4-((3-에틸-2-(N-메틸메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0141] <42> N-(5-((5-클로로-4-((3-에틸-2-(에틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;

- [0142] <43> N-(5-((5-클로로-4-((3,4-디메틸-2-(N-메틸메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0143] <44> N-(5-((5-클로로-4-((3,4-디메틸-2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0144] <45> N-(5-((5-클로로-4-((4-메틸-2-(N-메틸메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0145] <46> N-(5-((5-클로로-4-((4-메틸-2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0146] <47> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설폰닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0147] <48> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설폰닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0148] <49> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설폰닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0149] <50> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설폰닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아크릴아미드;
- [0150] <51> 메틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-((1-(메틸설폰닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0151] <52> 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-((1-(메틸설폰닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0152] <53> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설폰닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0153] <54> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설폰닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)-2-플루오로아크릴아미드;
- [0154] <55>
N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설폰닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0155] <56>
N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설폰닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0156] <57> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설폰닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0157] <58> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설폰닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0158] <59> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설폰닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아크릴아미드;
- [0159] <60> 메틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-((1-(메틸설폰닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0160] <61> 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-((1-(메틸설폰닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-5-카복실레이트;
- [0161] <62>
N-(5-((5-시아노-4-((1-(메틸설폰닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메

틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;

- [0162] <63> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0163] <64> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0164] <65> N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0165] <66>
N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)-2-플루오로아크릴아미드;
- [0166] <67> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)-1H-인돌-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0167] <68> N-(5-((5-클로로-4-((5-(N-메틸메틸설포나미도)퀴놀살린-6-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0168] <69>
N-(6-((5-클로로-2-((4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀살린-5-일)메탄설포나미드;
- [0169] <70> N-(5-((5-클로로-4-((2-(1,1-디옥사이도이소싸이아졸리딘-2-일)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0170] <71> N-(5-((5-클로로-4-((2-(1,1-디옥사이도-1,2-싸이아지난-2-일)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-(2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0171] <72> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(피페리딘-1-일)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0172] <73> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0173] <74> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0174] <75> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0175] <76> N-(5-((5-클로로-4-((4-메틸-2-(N-메틸메틸설포나미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0176] <77> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(2-모르폴리노에톡시)페닐)아크릴아미드;
- [0177] <78> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)아크릴아미드;
- [0178] <79> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)아크릴아미드;
- [0179] <80> N-(2-((2-(아제티딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)-5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0180] <81> N-(2-((2-(아제티딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)-5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0181] <82> N-(2-((2-(아제티딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)-5-((5-클로로-4-((4-메틸-2-(N-메틸메틸설포나미도)페닐)아

미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;

- [0182] <83> N-(5-((5-클로로-4-((3,4-디메틸-2-(N-메틸아세트아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0183] <84> N-(5-((4-((2-아세트아미도-3,4-디메틸페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0184] <85> N-(5-((5-클로로-4-((3-메틸-2-(N-메틸아세트아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0185] <86> N-(5-((4-((2-아세트아미도-3-메틸페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0186] <87> N-(5-((5-클로로-4-((4-메틸-2-(N-메틸아세트아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0187] <88> N-(5-((4-((2-아세트아미도-4-메틸페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0188] <89> N-(5-((5-클로로-4-((2-(N-메틸아세트아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0189] <90> N-(5-((4-((2-아세트아미도)페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0190] <91> N-(5-((4-((1-아세틸인돌린-7-일)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0191] <92> N-(5-((4-((1-아세틸인돌린-7-일)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드;
- [0192] <93> N-(5-((5-클로로-4-((1-프로피오닐인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0193] <94> N-(5-((5-클로로-4-((1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0194] <95> N-(5-((4-((1-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0195] <96> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)부트-2-인아미드;
- [0196] <97> N-(5-((4-((1-아세틸인돌린-7-일)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)부트-2-인아미드;
- [0197] <98> N-(5-((5-클로로-4-((4-메틸-2-(N-메틸메틸설포나미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)부트-2-인아미드;
- [0198] <99> N-(5-((4-((1-아세틸인돌린-7-일)아미노)-5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드;
- [0199] <100> N-(5-((4-((1-아세틸인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드; 및
- [0200] <101> N-(5-((4-((1-아세틸인돌린-7-일)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드.

- [0201] 본 발명에 있어서, 알킬은 포화된 탄화수소를 의미하며, 특별히 한정되지 않는 한 직쇄 또는 분지쇄의 포화탄화수소를 모두 포함한다. 분지쇄의 포화탄화수소는 탄화수소 3 이상의 포화탄화수소에 적용된다. 알킬의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실 등이 있다.
- [0202] 본 발명에 있어서, 시클로알킬은 고리구조의 탄화수소 화합물로서, 특별히 언급하지 않는 한 완전 포화된 고리구조의 탄화수소 화합물을 의미한다. 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥셀 등의 예가 있다.
- [0203] 본 발명에 있어서, 헤테로시클로알킬은 시클로알킬에 있어서, 고리를 형성하는 하나 이상의 탄소가 헤테로원자, 예를 들면, N, O, S, P 등으로부터 선택되는 헤테로원자로 치환된 것을 의미하며, 헤테로원자로의 치환은 하나 이상 될 수 있으며, 동일 또는 다른 헤테로원자로 하나 이상 치환될 수 있다. 예로서, 아지리딘, 옥시레인, 싸이레인(thiirane), 아제티딘, 옥서테인, 싸이에테인, 다이아제티딘, 피롤리딘, 테트라하이드로퓨란, 테트라이드로싸이오옌, 피라졸리딘, 다이옥솔레인, 옥사싸이올레인, 피페리딘, 피페라진, 모폴린, 테트라하이드로파이란, 다이옥세인 등이 있다. 헤테로시클로알킬은 모노, 바이, 트리 등의 고리화합물을 포함하며, 브릿지된, 융합된(fused) 다중 고리의 화합물을 포함할 수 있다.
- [0204] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은 무독성 유기산, 트리플루오로아세트산, 아세테이트, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β 하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.
- [0205] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.
- [0206] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.
- [0207] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.
- [0208] 용어 "수화물(hydrate)"은 비공유적 분자간력(non-covalent intermolecular force)에 의해 결합된 화학양론적(stoichiometric) 또는 비화학양론적(non-stoichiometric) 량의 물을 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 수화물은 비공유적 분자간 힘으로 결합되는 화학양론적 또는 비화학양론적 량의 물을 포함할 수 있다. 상기 수화물은 1당량 이상, 바람직하게는, 1 당량 내지 5당량의 물을 함유할 수 있다. 이러한 수화물은 물 또는 물을 함유하는 용매로부터 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 결정화시켜 제조될 수 있다.
- [0209] 용어 "용매화물(solvate)"은 비공유적 분자간력에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 량의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 그에 관한 바람직한 용매들로는 휘발성, 비독성, 및/

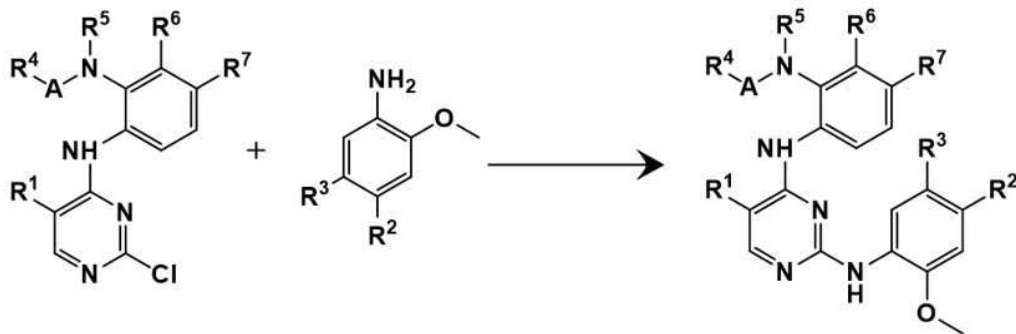
또는 인간에게 투여되기에 적합한 용매들이 있다.

[0210] 용어 "이성질체(isomer)"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 구조적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 이러한 이성질체에는 호변이성질체(tautomer)까지 포함하는 구조이성질체와, 입체이성질체(stereoisomer)가 포함되며, 입체이성질체에는 비대칭 탄소 중심을 1개 이상 가짐으로써 나타나는 광학이성질체(enantiomer) 및 부분입체이성질체, 그리고 기하이성질체(트랜스, 시스)가 모두 포함된다. 이들 모든 이성체 및 그것의 혼합물들 역시 본 발명의 범위에 포함된다.

[0211] 본 발명의 다른 측면은, 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[0212] 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0213] [반응식 1]



[0214]

[0215] 상기 반응식 1에서 A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 앞서 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0216] 상기 반응식에 있어서, 화학식 2와 화학식 3의 반응은 친핵성 치환반응이며, 반응조건은 통상의 유기용매 조건 하에서 수행되며, n-BuOH, 테트라하이드로퓨란, DMF, DMSO, 아세톤, 디클로메탄, 클로로포름과 같은 유기용매를 포함하며, 반응온도는 특별히 제한되지는 않으나 0 내지 100 °C, 10 내지 50°C 범위에서 수행될 수 있고, 실온에서 수행될 수 있다.

[0217] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0218] 이때, 상기 암은 가성점액종, 간내 담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 균상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터팡대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 성상세포종, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암, 수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 악성 연부조직 암, 악성골암, 악성림프종, 악성중피종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 윌름스암, 유방암, 육종, 음경암, 인두암, 임신용모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암, 척수암, 청신경초종, 췌장암, 침샘암, 카포시 육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 횡문근육종, 후두암, 흉막암, 혈액암 및 흉선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상이며, 상기 암은 EGFR, HER2, ALK, FAK, FLT3, JAK3, KIT 및 PLK4로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상에 대하여 돌연변이가 발현된 암일 수 있고, 일 실시형태에서 EGFR 또는 HER2에 대하여 돌연변이가 발현된 암이다.

[0219] 또한, 상기 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 EGFR(epidermal growth factor receptor) 돌연변이를 억제할 수 있고, 이러한 억제를 통하여 암의 예방, 개선 또는 치료 활성을 가지며, 이때, EGFR 돌연변이는 EGFR del19, EGFR A763_Y764insFHEA, EGFR V769_D770insASV, EGFR D770_N771insSVD, Ba/F3 EGFR V769_D770insASV, 및 Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD등을 포함할 수 있다. 이때 암은 전술한 바와 동일하다.

- [0220] 또한, 상기 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 HER2 돌연변이를 억제할 수 있고, 이러한 억제를 통하여 암의 예방, 개선 또는 치료 활성을 가지며, 이때, HER2 돌연변이는 HER2 A775_G776insYVMA, Ba/F3 HER2 A775_G776insYVMA, 및 Ba/F3 HER2 G776delinsVC 등을 포함할 수 있다. 이때 암은 전술한 바와 동일하다.
- [0221] 상기 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 돌연변이 암 세포에 대해서 성장억제활성을 가지며, 전술한 바대로의 EGFR 돌연변이 및/또는 HER2 돌연변이가 발현된 세포이며, 일 실시형태에서 EGFR V769_D770insASV, EGFR D770_N771insSVD, HER2 A775_G776insYVMA 및 HER2 G776delinsVC 등의 하나가 발현된 암세포 일 수 있다.
- [0222] 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나, 다른 사용종인 항암제와 병용투여하여 사용할 수 있다.
- [0223] 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 항암제와 병용투여함으로써 항암 효과를 증진시킬 수 있다.
- [0224] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제에는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.
- [0225] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.
- [0226] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.
- [0227] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘 등과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 등과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.
- [0228] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다. 이때, 암은 전술한 바와 동일하다.
- [0229] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강식품 중의 상기 화합물의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 90 중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하

는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0230] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 예방, 개선 또는 치료 방법을 제공한다.

[0231] 본 발명의 다른 측면은, 암의 예방, 개선 또는 치료에 있어서의, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도 또는 사용을 제공한다.

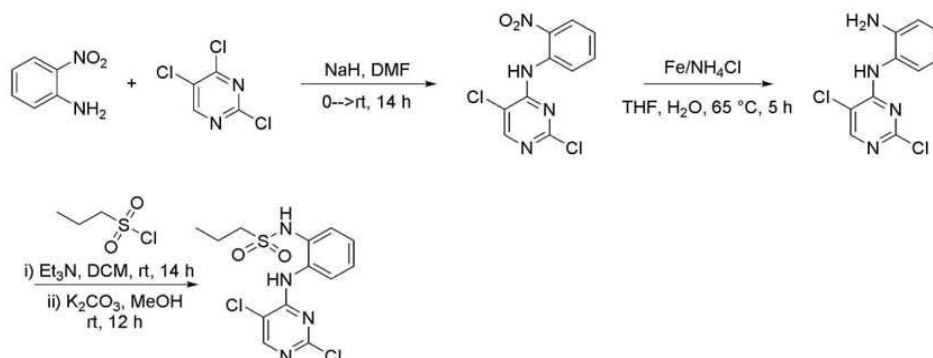
[0232] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적 조성물은 “약학적으로 유효한 양”으로 투여한다. 본 발명에 있어서, 용어 “약학적으로 유효한 양”이란, 의학적 치료 또는 개선에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료 하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체 종류 및 중증도, 연령, 성별, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 예를 들어, 0.001 mg/kg 내지 1000 mg/kg, 0.01 mg/kg 내지 100 mg/kg 또는 0.1 내지 20 mg/kg 또는 0.1 내지 500 mg/kg의 유효한 양이 포함된다. 본 발명의 약학적 조성물의 양은 당업자가 적절한 범위 내에서 선택하여 실시할 수 있다.

[0233] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.

[0234] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.

[0235] 이하는 실시예 화합물의 제조를 위한 제조예를 개시한다.

[0236] <제조예 1 내지 3> 아래 스킴에 따라 제조하였다.



[0237] 

[0238] <제조예 1> 2,5-디클로로-N-(2-니트로페닐)피리미딘-4-아민의 제조

[0239] DMF(100 mL)에 녹인 2-니트로아닐린(10 g, 72.4 mmol)의 교반된 용액에 NaH(3.47 g, 144.8 mmol)를 0℃에서 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 이어서 2,4,5-트리클로로피리미딘(16.0 g 86.8 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고 14시간 동안 유지하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 냉수(300 mL)로 급냉시키고 15분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고 감압하에 건조시켜 원하는 제조예 1을 황색 고체로 수득하였다(17 g, 85%).

[0240] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.23 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.10 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1 H), 7.91 - 7.71 (m, 2 H), 7.53 - 7.43 (m, 1 H).

[0241] <제조예 2> N1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)벤젠-1,2-디아민의 제조

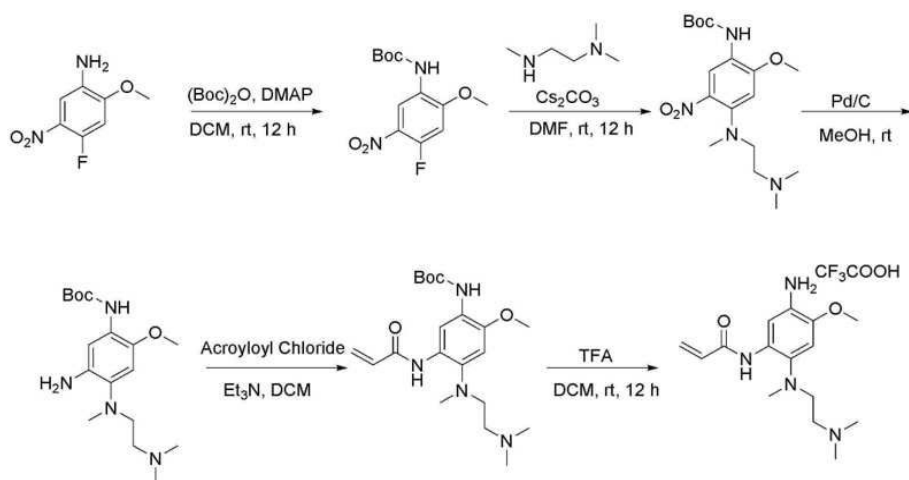
[0242] THF/H₂O = 1/1 (300 mL)에 녹인 제조예 1(17 g, 59.6 mmol)의 교반된 용액에 철 분말(16.6 g, 298 mmol) 및 NH₄Cl (15.9 g, 298.1 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5시간 동안 65℃로 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 증발시켜 원하는 생성물 제조예 2를 황색 고체로

수득하였다(10 g, 65%). LCMS: 256.8 $[M+H]^+$.

[0243] <제조예 3> N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)프로판-1-설폰아미드의 제조

[0244] DCM(50 mL)에 녹인 제조예 2(3 g, 11.5 mmol)의 교반된 용액에 Et_3N (5 mL, 35.0 mmol) 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 1-프로판설폰일 클로라이드(2.2 mL, 23.0 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고 14시간 동안 유지하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ (30 mL)로 퀀칭하고 DCM(30 mL)으로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 증발시켰다. 수득된 조물질을 메탄올(50 mL)에 용해시키고 K_2CO_3 (2.0 g)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압하에 증발시켰다. 수득된 조물질을 H_2O (100 mL)로 희석하고 DCM(100 mL)으로 추출하였다. 수층을 분리하고 1N HCl(pH ~ 5-4)로 산성화하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고 Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 농축하여 원하는 생성물 제조예 3을 얻은 빨간색 고체로 수득하였다(2.5 g, 64%). LCMS: 361.2 $[M+H]^+$.

[0245] <제조예 4 내지 8> 아래 스킴에 따라 제조하였다.



[0246]

[0247] <제조예 4> 터트-부틸 (4-플루오로-2-메톡시-5-니트로페닐)카바메이트의 제조

[0248] DCM에 녹인 플루오로-2-메톡시-5-니트로아닐린(4.5 g, 24.1 mmol) 및 DMAP(300 mg, 2.41 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 $(Boc)_2O$ (5.8 g, 26.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 12시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 퀀칭하였다. 분리된 유기층을 물, 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 증발시켰다. 수득된 조물질을 컬럼 크로마토그래피 헥산/에틸 아세테이트 (7:3)를 용리액으로 사용하여 정제하여 원하는 생성물 제조예 4를 황색 고체로 수득하였다(4.0 g, 58%). LCMS: 287.2 $[M+H]^+$.

[0249] <제조예 5> 터트-부틸 (4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-니트로페닐)카바메이트의 제조

[0250] DMF(5 mL)에 녹인 제조예 4(300 mg, 1.04 mmol)의 교반된 용액에 N^1, N^1, N^2 -트리메틸에탄-1,2-디아민(106 mg, 1.04 mmol) 및 탄산세슘(183 mg, 1.56 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 냉수로 퀀칭하였다. 침전된 고체를 여과하고 감압하에 건조시켜 원하는 제조예 5를 황색 고체로 수득하였다(250 mg, 65%). LCMS: 369.0 $[M+H]^+$.

[0251] <제조예 6> 터트-부틸 (5-아미노-4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)카바메이트의 제조

[0252] 메탄올(15 mL)에 녹인 제조예 5(250 mg, 0.64 mmol)의 교반된 용액에 아르곤 분위기에서 10% Pd/C(6.8 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1atm 수소 분위기에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 감압하에 농축하여 원하는 제조예 6을 갈색 고체로 수득하였다(210 mg, 91%). LCMS: 339.2 $[M+H]^+$.

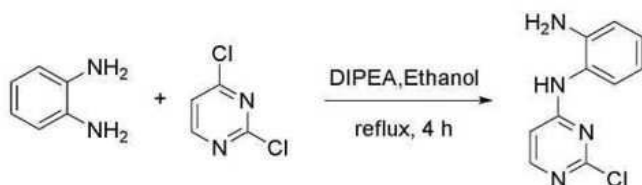
[0253] <제조예 7> 티트-부틸 (5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)카바메이트의 제조

[0254] DCM에 녹인 제조예 6(200 mg, 0.59 mmol) 및 트리에틸아민(0.16 ml, 1.18 mmol)의 교반된 용액에 -30℃에서 아크릴로일 클로라이드(0.047 ml, 0.59 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 3시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 포화 NaHCO₃ 용액으로 킁칭하였다. 유기층을 분리하고 물, 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 증발시켰다. 수득된 조물질을 컬럼 크로마토그래피 DCM/MeOH(9.5:0.5)를 용리액으로 사용하여 정제하여 원하는 생성물 제조예 7을 회백색 고체로 수득하였다(150 mg, 65%). LCMS: 393.0 [M+H⁺].

[0255] <제조예 8> N-(5-아미노-2-((2-(디메틸아미노)에틸(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드 트리플루오로아세트산 염의 제조

[0256] DCM에 녹인 제조예 7(150.0 mg, 0.38 mmol)의 교반된 용액에 DCM(1ml)에 녹인 25% TFA를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 TLC로 모니터링하였다. 완료 후, 조물질을 감압하에 농축하고 추가 정제없이 다음 단계로 이동시켰다. LCMS: 293.2 [M+H⁺].

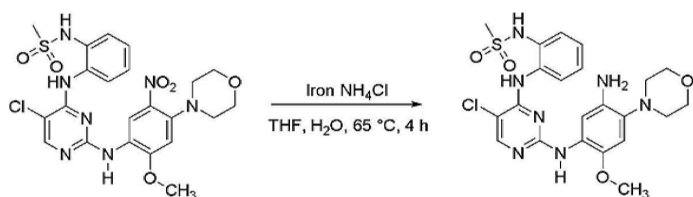
[0257] <제조예 13> N1-(2-클로로피리미딘-4-일)벤젠-1,2-디아민의 제조



[0258]

[0259] 에탄올(100 ml)에 녹인 벤젠-1,2-디아민(5.0 g, 46.2 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(16.15 ml, 92.4 mmol) 및 2,4-디클로로피리미딘(6.9 g, 46.2 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 가열하고 TLC로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 침전된 고체를 여과하고, 에탄올로 세척하고 진공하에 건조시켜 원하는 순수한 화합물 N1-(2-클로로피리미딘-4-일)벤젠-1,2-디아민을 회백색 고체로 수득하였다(80%). LCMS: 221.2 [M+H⁺].

[0260] <제조예 36> N-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-모르폴리노-5-니트로페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아미드의 제조

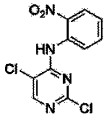
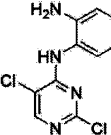
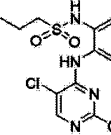

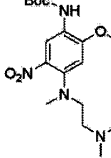
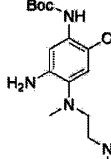
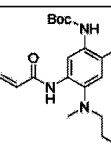


[0261]

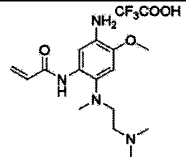
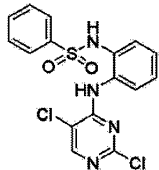
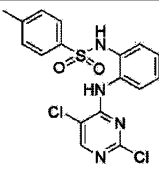
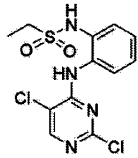
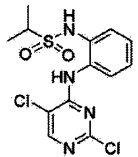
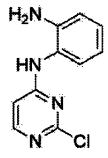
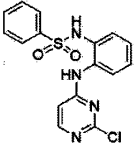
[0262] THF/H₂O[1:1](5 ml)에 녹인 N-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-모르폴리노-5-니트로페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아미드(100 mg, 0.18 mmol)에 철 분말(50.7 mg, 0.90 mmol) 및 NH₄Cl(48.6 mg, 0.90 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5시간 동안 65℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 여과액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 MgSO₄상에서 건조시키고 감압하에 증발시켜 원하는 제조예 36을 순수한 회백색 고체로 수득하였다(85%). LCMS: 519.8 [M+H⁺].

[0263] 하기 표 A은 상기의 제조예를 바탕으로 제조한 제조예 1 내지 82를 정리하여 나타낸 것이다.

[0264] [표 A]

제조예	구조	이름	LCMS	참조한 제조예
1		2,5-디클로로-N-(2-니트로페닐)피리미딘-4-아민	-	-
2		N1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)벤젠-1,2-디아민	256.8 [M+H ⁺]	-
3		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)프로판-1-설포나미드	361.2 [M+H ⁺]	-
4		tert-부틸 (4-(4-플루오로-2-메톡시-5-니트로페닐)카바메이트	287.2 [M+H ⁺]	-
5		tert-부틸 (4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-니트로페닐)카바메이트	369.0 [M+H ⁺]	-
6		tert-부틸 (5-아미노-4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)카바메이트	339.2 [M+H ⁺]	-
7		tert-부틸 (5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)카바메이트	393.0 [M+H ⁺]	-

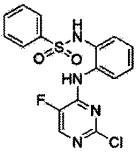
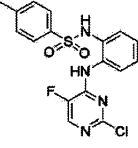
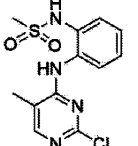
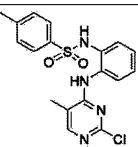
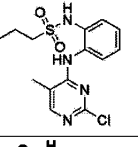
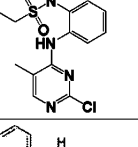
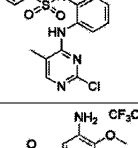
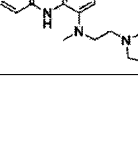
[0265]

8		N-(5-아미노-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드 트리플루오로아세트산 염	293.2 [M+H ⁺]	-
9		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)벤젠설포나미드	396.0 [M+2H ⁺]	3
10		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)-4-메틸벤젠설포나미드	410.0 [M+2H ⁺]	3
11		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)에탄설포나미드	348.2 [M+H ⁺]	3
12		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)프로판-2-설포나미드	362.0 [M+2H ⁺]	3
13		N1-(2-클로로피리미딘-4-일)벤젠-1,2-디아민	221.2 [M+H ⁺]	-
14		N-(2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)벤젠설포나미드	361.0 [M+H ⁺]	3

[0266]

15		N-(2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포나미드	299.0 [M+H ⁺]	3
16		N-(2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)프로판-1-설포나미드	327.1 [M+H ⁺]	3
17		N-(2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)-4-메틸벤젠설포나미드	375.1 [M+H ⁺]	3
18		N-(2-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)에탄설포나미드	313.1 [M+H ⁺]	3
19		N-(2-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포나미드	317.8 [M+H ⁺]	3
20		N-(2-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)페닐)에탄설포나미드	331.0 [M+H ⁺]	3
21		N-(2-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)페닐)프로판-1-설포나미드	345.1 [M+H ⁺]	3

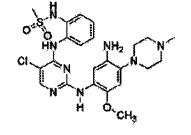
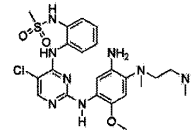
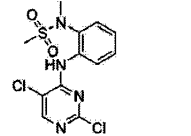
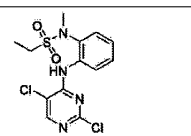
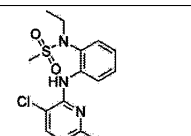
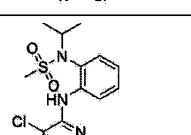
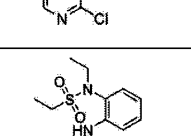
[0267]

22		N-(2-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)페닐)벤젠설포나미드	679.1 [M+H ⁺]	3
23		N-(2-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)페닐)-4-메틸벤젠설포나미드	393.1 [M+H ⁺]	3
24		N-(2-((2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)페닐)에탄설포나미드	313.8 [M+H ⁺]	3
25		N-(2-((2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)페닐)-4-메틸벤젠설포나미드	389.1 [M+H ⁺]	3
26		N-(2-((2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)페닐)프로판-1-설포나미드	341.0 [M+H ⁺]	3
27		N-(2-((2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)페닐)에탄설포나미드	327.0 [M+H ⁺]	3
28		N-(2-((2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)페닐)벤젠설포나미드	375.8 [M+H ⁺]	3
29		N-(5-아미노-4-메톡시-2-(메틸(2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드의 트리플루오로아세트산 염	319.0 [M+H ⁺]	8

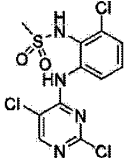
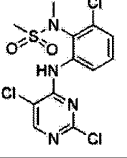
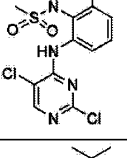
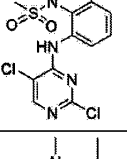
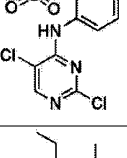
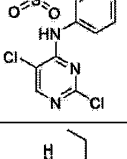
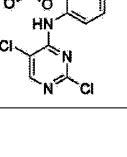
[0268]

30		N-(5-아미노-4-메톡시-2-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)아크릴아미드의 트리플루오로아세트산 염	306.2 [M+H ⁺]	8
31		N-(5-아미노-4-메톡시-2-(메틸(2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드의 트리플루오로아세트산 염	333.0 [M+H ⁺]	8
32		벤질 2-((2-아크릴아미도-4-아미노-5-메톡시페닐)(메틸)아미노)에틸(이소프로필)카바메이트	441.0 [M+H ⁺]	8
33		벤질 2-((2-아크릴아미도-4-(5-클로로-4-(2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐(메틸)아미노)에틸(이소프로필)카바메이트	738.0 [M+H ⁺]	13
34		벤질 2-((2-아크릴아미도-4-아미노-5-메톡시페닐)(메틸)아미노)에틸(메틸)카바메이트	413.0 [M+H ⁺]	8
35		벤질 2-((2-아크릴아미도-4-(5-클로로-4-(2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐(메틸)아미노)에틸(메틸)카바메이트	709.8 [M+H ⁺]	13
36		N-(2-((5-아미노-2-메톡시-4-모르폴리노)페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아미드	519.8 [M+H ⁺]	-

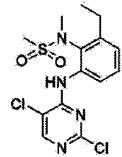
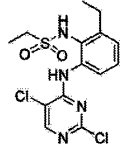
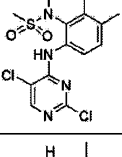
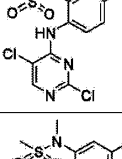
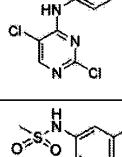
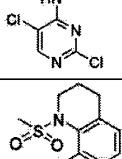
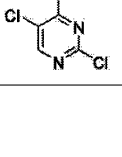
[0269]

37		N-(2-((2-((5-아미노-2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아미드	534.0 [M+H ⁺]	36
38		N-(2-((2-((5-아미노-4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아미드	535.2 [M+H ⁺]	37
39		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)-N-메틸메탄설포아미드	347.1 [M+H ⁺]	13
40		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)-N-에틸메탄설포아미드	361.1 [M+H ⁺]	13
41		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)-N-에틸메탄설포아미드	361.1 [M+H ⁺]	13
42		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)-N-이소프로필메탄설포아미드	375.1 [M+H ⁺]	13
43		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)-N-에틸메탄설포아미드	375.1 [M+H ⁺]	13

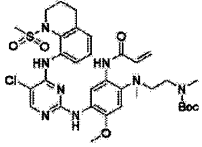
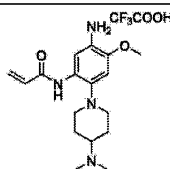
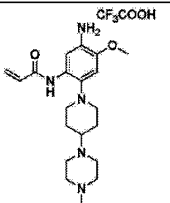
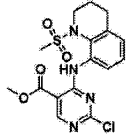
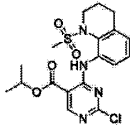
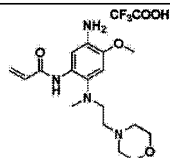
[0270]

44		N-(2-클로로-6-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아미드	367.8 [M+2H ⁺]	13
45		N-(2-클로로-6-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)-N-메틸메탄설폰아미드	381.2 [M+H ⁺]	13
46		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-6-메틸페닐)메탄설폰아미드	348.8 [M+H ⁺]	3
47		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-6-이소프로필페닐)-N-메틸메탄설폰아미드	389.8 [M+H ⁺]	13
48		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-6-메틸페닐)-N-메틸메탄설폰아미드	362.0 [M+H ⁺]	13
49		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-6-메틸페닐)-N-에틸메탄설폰아미드	376.0 [M+H ⁺]	13
50		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-6-에틸페닐)메탄설폰아미드	361.8 [M+H ⁺]	13

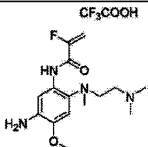
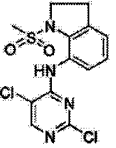
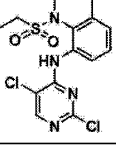
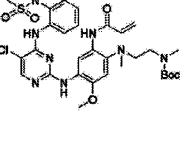
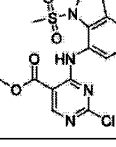
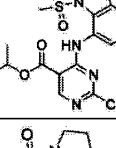
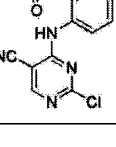
[0271]

51		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-6-에틸페닐)-N-메틸메탄설폰아미드	376.0 [M+H ⁺]	13
52		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-6-에틸페닐)에탄설폰아미드	376.0 [M+2H ⁺]	13
53		N-(6-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-디메틸페닐)-N-메틸메탄설폰아미드	376.0 [M+H ⁺]	13
54		N-(6-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-디메틸페닐)에탄설폰아미드	361.8 [M+H ⁺]	13
55		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸페닐)-N-메틸메탄설폰아미드	361.1 [M+H ⁺]	13
56		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸페닐)에탄설폰아미드	348.0 [M+H ⁺]	13
57		N-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-(메탄설폰닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-아민	374.0 [M+H ⁺]	13

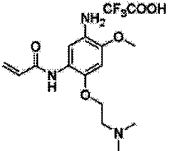
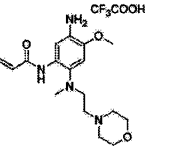
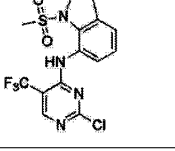
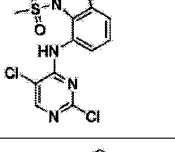
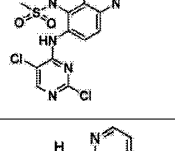
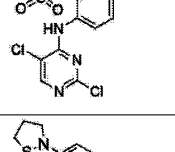
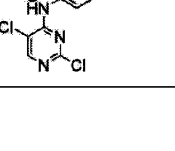
[0272]

58		tert-부틸 2-((2-아크릴아미도-4-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트	715.2 [M+H ⁺]	7
59		N-(5-아미노-2-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-4-메톡시페닐)아크릴아미드의 트리플루오로아세트산 염	319.0 [M+H ⁺]	8
60		N-(5-아미노-4-메톡시-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아크릴아미드의 트리플루오로아세트산 염		8
61		메틸 2-클로로-4-((1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-5-카복실레이트	397.2 [M+H ⁺]	13
62		이소프로필 2-클로로-4-((1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-5-카복실레이트	425.1 [M+H ⁺]	13
63		-(5-아미노-4-메톡시-2-(메틸(2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)아크릴아미드	335.2 [M+H ⁺]	8

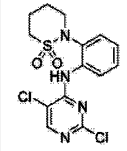
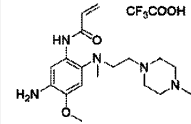
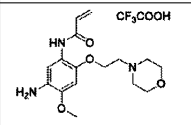
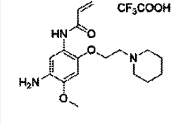
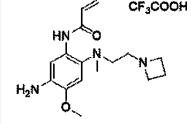
[0273]

64		N-(5-아미노-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)-2-플루오로아크릴아미드의 트리플루오로아세트산 염	311.0 [M+H ⁺]	8
65		N-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-(메틸설포닐)인돌린-7-아민	359.8 [M+H ⁺]	13
66		N-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-(에틸설포닐)인돌린-7-아민	374.0 [M+2H ⁺]	13
67		터트-부틸 (2-((2-아크릴아미도-4-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트	701.8 [M+H ⁺]	7
68		메틸 2-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-5-카복실레이트	383.1 [M+H ⁺]	13
69		이소프로필 2-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-5-카복실레이트	411.8 [M+H ⁺]	13
70		2-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-5-카보니트릴	351.8 [M+H ⁺]	13

[0274]

71		N-(5-아미노-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)-4-메톡시페닐)아크릴아마이드의 트리플루오로 아세트산 염	LCMS: 280 [M+H ⁺]	8
72		터트-부틸 (5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸(2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)카바메이트	335.2 [M+H ⁺]	8
73		N-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1-(메틸설포닐)인돌린-7-아민	394.0 [M+2H ⁺]	13
74		N-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-(메틸설포닐)-1H-인돌-7-아민	358.8 [M+2H ⁺]	13
75		N-(6-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)-N-메틸메탄설포나미드	399.1 [M+H ⁺]	13
76		N-(6-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설포나미드	385.8 [M+H ⁺]	13
77		2-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)이소싸이아졸리딘 1,1-디옥사이드	359.8 [M+H ⁺]	13

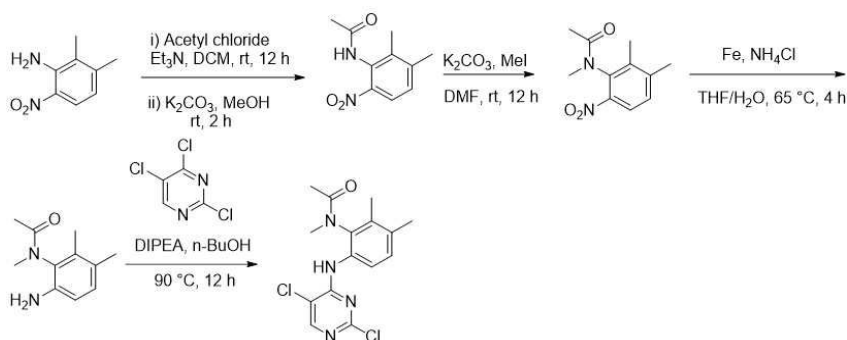
[0275]

78		2-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)-1,2-싸이아지난 1,1-디옥사이드	374.0 [M+2H ⁺]	13
79		N-(5-아미노-4-메톡시-2-(메틸(4-메틸피페라진-1-일)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드의 트리플루오로아세트산 염	348.5 [M+H ⁺]	8
80		N-(5-아미노-4-메톡시-2-(모르폴리노에톡시)페닐)아크릴아미드의 트리플루오로아세트산염	322.4 [M+H ⁺]	8
81		N-(5-아미노-4-메톡시-2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)아크릴아미드의 트리플루오로아세트산 염	320.0 [M+H ⁺]	8
82		-(5-아미노-2-((2-(아제티딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드의 트리플루오로아세트산 염	305.2 [M+H ⁺]	8

[0276]

[0277]

<제조예 83 내지 86> 아래 스킴에 따라 제조하였다.



[0278]

[0279]

<제조예 83> N-(2,3-디메틸-6-니트로페닐)아세트아미드의 제조

[0280]

DMF에 녹인 2,3-디메틸-6-니트로아닐린 (2.0 g, 12.1 mmol)의 교반된 용액에 NaH (0.8 g, 36.3 mmol) 및 무수 아세트산 (1.7 ml, 18.1 mmol)을 0 °C에서 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물은 상온까지 데워지고 3시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 얼음물로 담글질하고, 침전된 고체는 여과되었고, 물로 세척한후, 디에틸 에테르로 삼승수소화시키고, 건조하여, 제조예 83을 수득하였다. LCMS: 208.4 [M+H⁺].

[0281]

<제조예 84> N-(2,3-디메틸-6-니트로페닐)-N-메틸아세트아미드의 제조

[0282]

DMF에 녹인 제조예 83(290 mg 1.40 mmol)의 교반된 용액에 아이오딘화메틸 (0.9 ml 14.0 mmol) 및 탄산칼륨 (580.0 mg 4.20 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 결화 혼합물은 상온까지 데워지고 4시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 물로 담글질하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 혼합된 추출 유기층은 물 및 염수로 세척하고, MgSO4로 건조하고 감압하에 증발시켜, 제조예 84를 수득하였다. LCMS: 222.3 [M+H⁺].

[0283]

<제조예 85> N-(6-아미노-2,3-디메틸페닐)-N-메틸아세트아미드의 제조

[0284]

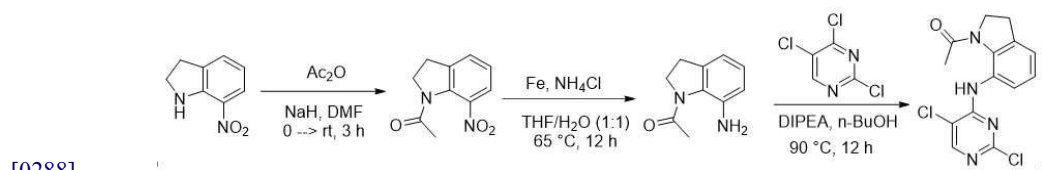
THF/H₂O (1:1) 20 ml에 녹인 제조예 84(1.08 g 4.84 mmol)의 교반된 용액에 철 가루 (1.3 g 24.2 mmol) 및 NH₄Cl (1.3 g 24.2 mmol)을 상온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물은 65 °C까지 가열되고 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 감압하에서 농축된 셀라이트를 통해 여과시켰다. 수득한 물질은 에틸 아세테이트로

회석하고 물로 세척하였다. 유기상은 분리되었고, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 제조예 85를 수득하였다. LCMS: 192.4 [M+H]⁺.

[0285] <제조예 86> N-(6-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-디메틸페닐)-N-메틸아세트아미드의 제조

[0286] n-BuOH (5 ml)에 녹인 제조예 85(1.00 g, 5.67 mmol)의 교반된 용액에 디이소프로필에틸아민 (1.9 ml, 11.4 mmol) 및 2,4,5-트리클로로피리미딘 (1.2 g, 6.82 mmol)을 상온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물은 14시간 동안 90 °C까지 가열하였다. 반응 혼합물은 상온까지 냉각하고 감압하에서 농축하였다. 수득한 물질은 여과시키고 n-BuOH로 세척하여, 제조예 86을 수득하였다. LCMS: 340.0 [M+H]⁺.

[0287] <제조예 94 내지 96> 아래 스킴에 따라 제조하였다.



[0289] <제조예 94> 1-(7-니트로인돌린-1-일)에탄-1-온의 제조

[0290] DMF에 녹인 7-니트로인돌린(2.0 g, 12.1 mmol)의 교반된 용액에 NaH (0.8 g, 36.3 mmol) 및 무수 아세트산 (1.7 ml, 18.1 mmol)을 0 °C에서 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물은 상온에서 가열하고 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물은 얼음물에 담금질한 후, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하고 디에틸 에테르로 정제하여, 노란색 고체로 제조예 94를 수득하였다(71%). LCMS: 207.2 [M+H]⁺.

[0291] <제조예 95> 1-(7-아미노인돌린-1-일)에탄-1-온의 제조

[0292] THF/H₂O (1:1) 20 ml에 녹인 제조예 94(1.0 g 4.84 mmol)의 교반된 용액에 철 가루(1.3 g 24.24 mmol) 및 NH₄Cl (1.3 g 24.24 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 65 °C까지 가열하고 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 감압하에서 농축된 셀라이트를 통해 여과되었다. 수득한 물질은 에틸 아세테이트로 회석하고 물로 세척하였다. 유기상은 분리시키고 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 감압하에 농축시켜, 갈색 고체로 제조예 95를 수득하였다(90%). LCMS: 177.8 [M+H]⁺.

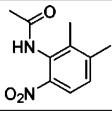
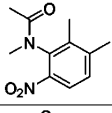
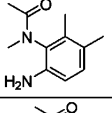
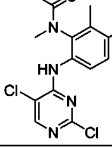
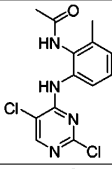
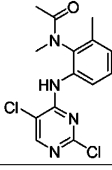
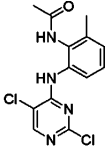
[0293] <제조예 96> 1-(7-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)인돌린-1-일)에탄-1-온의 제조

[0294] n-BuOH (5 ml)에 녹인 제조예 95(1.0 g, 5.67 mmol)의 교반된 용액에 디이소프로필에틸아민(1.9 ml, 11.35 mmol) 및 2,4,5-트리클로로피리미딘(1.2 g, 6.82 mmol)을 상온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물은 14시간동안 90 °C까지 가열되었다. 반응혼합물은 상온에서 냉각시키고 감압하에서 농축되었다. 수득한 물질은 여과시키고 n-BuOH로 세척하여, 짙은 녹색의 고체로 제조예 96을 수득하였다(80%). LCMS: 324.8 [M+H]⁺.

[0295] 하기 표 B은 상기의 제조예를 바탕으로 제조한 제조예 83 내지 104를 정리하여 나타낸 것이다.

[0296]

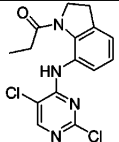
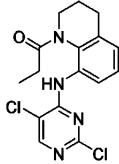
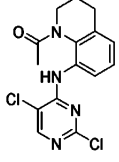
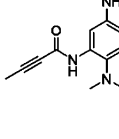
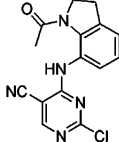
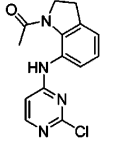
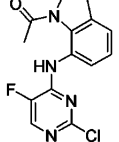
[표 B]

제조예	구조	이름	LCMS	참조한 제조예
83		N-(2,3-다메틸-6-니트로페닐)아세트 아미드	208.4 [M+H ⁺]	-
84		N-(2,3-다메틸-6-니트로페닐)-N-메틸 아세트아미드	222.3 [M+H ⁺]	-
85		N-(6-아미노-2,3-디메틸페닐)-N-메틸 아세트아미드	192.4 [M+H ⁺]	-
86		N-(6-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아 미노)-2,3-디메틸페닐)-N-메틸아세트 아미드	340.0 [M+H ⁺]	-
87		N-(6-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아 미노)-2,3-디메틸페닐)아세트아미드	325.8 [M+H ⁺]	86
88		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아 미노)-6-메틸페닐)-N-메틸아세트아미 드	326.8 [M+H ⁺]	86
89		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아 미노)-6-메틸페닐)아세트아미드	311.4 [M+H ⁺]	86

[0297]

90		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸페닐)-N-메틸아세트아미드	325.8 [M+H ⁺]	86
91		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸페닐)아세트아미드	311.8 [M+H ⁺]	86
92		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)-N-메틸아세트아미드	311.2 [M+H ⁺]	86
93		N-(2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아미드	297.2 [M+H ⁺]	86
94		1-(7-니트로인돌린-1-일)에탄-1-온	207.2 [M+H ⁺]	-
95		1-(7-아미노인돌린-1-일)에탄-1-온	177.8 [M+H ⁺]	-
96		1-(7-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)인돌린-1-일)에탄-1-온	324.8 [M+H ⁺]	-
97		터트-butyl 2-((4-((1-(4-메틸인돌린-7-일)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-아크릴아미도-5-메톡시페닐)(메틸)아미노)에틸(메틸)카바메이트	665.2 [M+H ⁺]	7

[0298]

98		1-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)인돌린-1-일)프로판-1-온	337.8 [M+H ⁺]	96
99		1-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온	351.8 [M+H ⁺]	96
100		1-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)에탄-1-온	337.8 [M+H ⁺]	96
101		N-(5-아미노-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-4-메톡시페닐)부트-2-인아미드	304.8 [M+H ⁺]	8
102		4-((1-아세틸인돌린-7-일)아미노)-2-클로로피리미딘-5-카보니트릴	313.8 [M+H ⁺]	96
103		1-((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)인돌린-1-일)에탄-1-온	288.8 [M+H ⁺]	96
104		1-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)인돌린-1-일)에탄-1-온	306.8 [M+H ⁺]	96

[0299]

[0300]

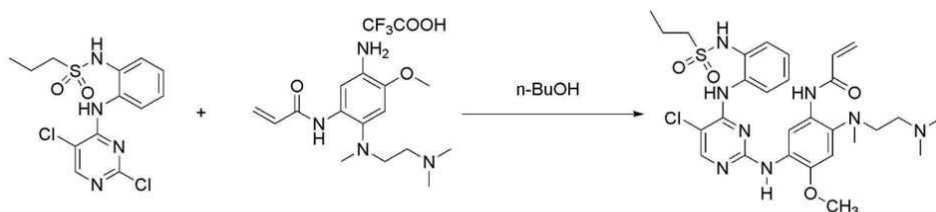
[0301]

<실시예 화합물의 제조>

<실시예

1>

N-(5-((5-클로로-4-((2-(프로필설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드의 제조



[0302]

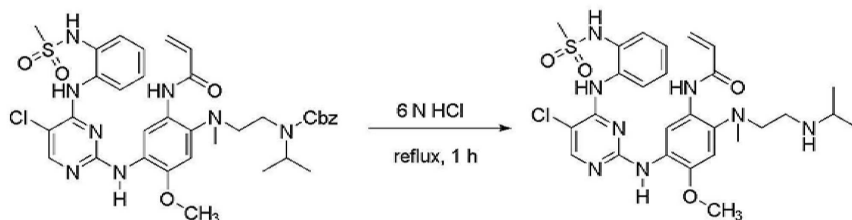
[0303]

n-부탄올(30 ml)에 녹인 1N TFA 중의 제조예 1(100 mg, 0.3 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 제조예 8(71.5 mg, 0.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 튜브를 테플론으로 라이닝 된 캡으로 밀봉하고 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM에 용해시키고 포화 NaHCO₃, 물, 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 수득된 조물질을 컬럼 크로마토그래피(DCM : MeOH/9 : 1-8.5 : 1.5)로 정제하여 순수한 실시예 1을 회백색 고체로 수득하였다(31%).

[0304]

<실시예 24> N-(5-((5-클로로-4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(이소프로필아

미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드의 제조



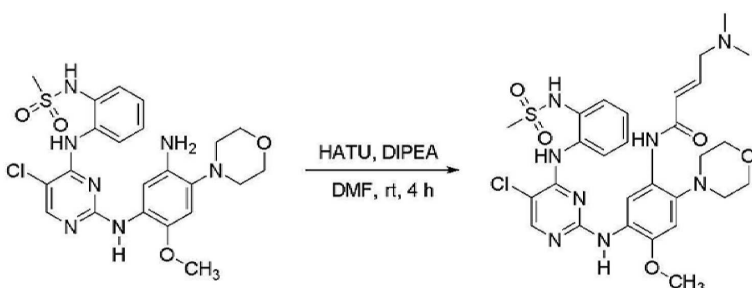
[0305]

[0306]

6N HCl(1.0 ml)에 녹인 제조예 33(50.0 mg 0.06 mmol)을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축시켰다. 수득된 조물질을 HPLC(H₂O 중 0.1% TFA 및 완충 용매로서 ACN 중 0.1% TFA)로 정제하여 원하는 생성물 실시예 24를 회백색 고체로 수득하였다(40%).

[0307]

<실시예 26> (E)-N-(5-((5-클로로-4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-모르폴리노페닐)-4-(디메틸아미노)부텐-2-아미드의 제조



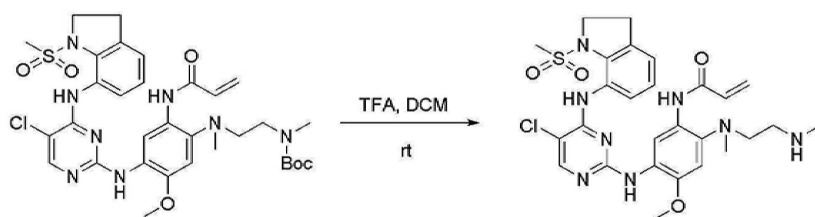
[0308]

[0309]

DMF(5 ml)에 녹인 제조예 36(100 mg, 0.20 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(0.1 ml, 0.60 mmol), (2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔산 염산염(38.2 mg, 0.23 mmol) 및 HATU(114.0 mg, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 킁치고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하여 물, 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 감압하에 증발시켰다. 수득된 조물질을 컬럼 크로마토그래피(용리액으로서 DCM 중 5-9% MeOH)를 통해 정제하여 순수한 실시예 26을 회백색 고체로 수득하였다(35%).

[0310]

<실시예 48> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설폰닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드의 제조



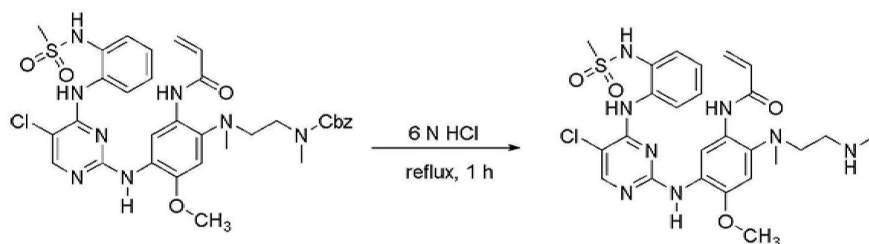
[0311]

[0312]

DCM에 녹인 제조예 58(50 mg 0.07 mmol)에 TFA(0.1 ml)를 실온에서 첨가하여 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고 HPLC(H₂O 중 0.1% TFA 및 완충 용매로서 ACN 중 0.1% TFA)를 사용하여 정제하여 순수한 실시예 48을 회백색 고체로 수득하였다(46%).

[0313]

<실시예 57> N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설폰닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드의 제조



[0314]

[0315]

DCM에 녹인 제조예 67(50 mg 0.07 mmol)의 교반된 용액에 TFA(0.1 ml)를 첨가하여 생성된 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고 HPLC(H₂O 중 0.1% TFA 및 완충 용매로서 ACN 중 0.1% TFA)를 사용하여 정제하여 순수한 실시예 57을 회백색 고체로 수득하였다(39%).

[0316]

<실시예 91> N-(5-((4-((1-아세틸인돌린-7-일)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드의 제조

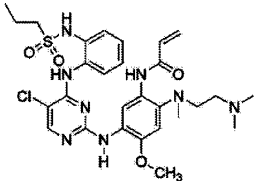
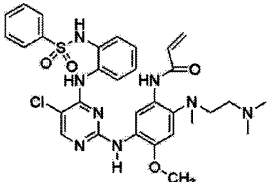
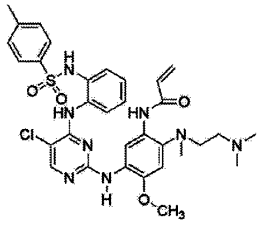
[0317]

n-BuOH (15 ml) 내의 1 N TFA에 녹인 (1-(7-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)인돌린-1-일)에탄-1-온 (1.0 g 3.10 mmol)의 교반된 용액에 N-(5-아미노-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드 (TFA 염) (0.90 g 3.10 mmol)을 상온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물은 16시간 동안 90 °C까지 가열시켰다. 반응 혼합물은 냉각시키고 감압하에서 농축되었다. 잔여물은 CH₂Cl₂로 희석하고 포화 중탄산나트륨을 첨가하여 중화시켰다. 유기상은 분리되고 수상은 CH₂Cl₂로 추출되었다. 유기층은 혼합되고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축되었다. 수득된 물질은 1 - 10% 메탄올에서 DCM를 용리제로 한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제시켰다. 추가적인 정제는 메탄올을 사용한 분쇄를 수행하여, 순수한 실시예 91을 수득하였다 (30%).

[0318]

하기 표 C에 본 발명에 따라 제조한 실시예 1 내지 101 화합물의 구조식을 정리하여 나타내었다.

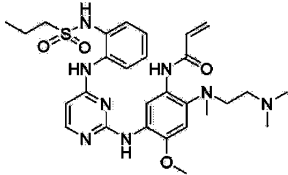
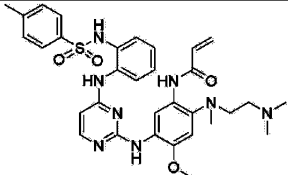
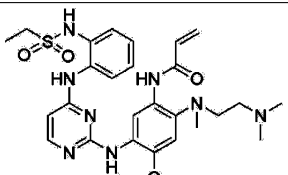
[0319] [표 C]

실시예/명칭	구조	NMR; LCMC
1/ N-(5-((5-클로로-4-((2-(프로필설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ10.14 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.67 - 7.58 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.44 - 7.39 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.27 - 7.21 (m, 2 H), 7.21 - 7.14 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.46 - 6.36 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 5.75 - 5.68 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.04 - 2.97 (m, 2 H), 2.88 (bs, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.31 (bs, 8 H), 1.89 - 1.77 (m, 2 H), 1.04 - 0.96 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3 H); LCMS: 517.2 [M+H ⁺].
2/ N-(5-((5-클로로-4-((2-(페닐설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드		¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ8.09 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.70 - 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.64 - 7.58 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2 H), 7.47 - 7.40 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1 H), 7.33 - 7.22 (m, 3 H), 7.16 - 7.06 (m, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 6.57 - 6.49 (m, 2 H), 5.98 - 5.91 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.2 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.51 - 3.44 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2 H), 3.28 - 2.23 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2 H), 2.86 (s, 6 H), 2.70 (s, 3 H); LCMS: 651.2 [M+H ⁺].
3/ N-(5-((5-클로로-4-((2-((4-메틸페닐)설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드		¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ8.09 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.66 - 7.61 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.48 - 7.43 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2 H), 7.28 - 7.22 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 7.22 - 7.12 (m, 2 H), 7.06 - 6.99 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 6.56 - 6.50 (m, 2 H), 5.99 - 5.93 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.51 - 3.45 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2 H), 3.28 - 3.22 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2 H), 2.86 (s, 6 H), 2.71 (s, 3 H); LCMS: 665.8 [M+H ⁺].
4/ N-(5-((5-클로로-		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ10.11 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.16 (s,

[0320]

4-((2-(에틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드		¹ H, 7.63 - 7.57 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.45 - 7.40 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.27 - 7.20 (m, 2 H), 7.20 - 7.14 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.51 - 6.15 (m, 2 H), 5.76 - 5.68 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.11 - 3.01 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2 H), 2.91 (bs, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.34 (bs, 8 H), 1.38 - 1.30 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3 H); LCMS: 604.8 [M+H ⁺].
5/ N-(5-((5-클로로-4-((2-((1-메틸에틸)설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드		¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ8.15 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.75 - 7.69 (dd, <i>J</i> = 7.9, 2.0 Hz, 1 H), 7.51 - 7.44 (m, 1 H), 7.33 - 7.20 (m, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 6.59 - 6.45 (m, 2 H), 5.99 - 5.91 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.0 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.50 - 3.43 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 3.30 - 3.17 (m, 4 H), 2.86 (s, 6 H), 2.68 (s, 3 H), 1.38 - 1.28 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H); LCMS: 618.2 [M+H ⁺].
6/ N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-((2-(페닐설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아미드		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ7.86 - 7.81 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 7.69 - 7.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3 H), 7.43 (s, 1 H), 7.28 - 7.18 (m, 3 H), 7.18 - 7.11 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 6.56 - 6.47 (d, <i>J</i> = 16.9 Hz, 1 H), 6.46 - 6.33 (m, 1 H), 5.82 - 6.75 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1 H), 5.66 - 5.58 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.93 (bs, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.33 (s, 6 H), 2.30 - 2.22 (m, 2 H); LCMS: 617.8 [M+H ⁺].
7/ N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)페닐)아크릴아미드		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ10.34 (s, 1 H), 9.80 (s, 1 H), 8.12 - 8.05 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1 H), 7.66 - 6.59 (m, 1 H), 7.53 - 7.44 (m, 2 H), 7.40 (bs, 1 H), 7.27 - 7.22 (m, 2 H), 6.78 (s, 1 H), 6.45 - 6.23 (m, 1 H), 6.10 - 6.05 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 5.75 - 5.69

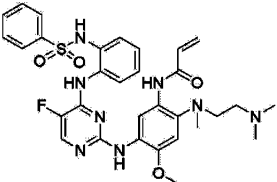
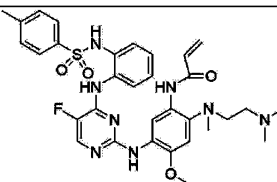
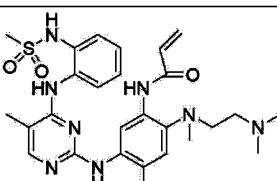
[0321]

아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아미드		(d, $J = 11.3$ Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.91 (bs, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.30 (s, 8 H); LCMS: 555.2 [M+H ⁺].
8/ N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-4-메톡시-5-((4-((2-(프로필설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아미드		¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ10.35 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.40 (dd, $J = 16.9$, 2.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 29.3$, 7.5 Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.73 - 5.62 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.99 - 2.91 (m, 2H), 2.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.27 (d, $J = 2.6$ Hz, 8H), 1.85 - 1.67 (m, 2H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); LCMS: 583.8 [M+H ⁺].
9/ N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-4-메톡시-5-((4-((2-(4-메틸페닐)설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아미드		¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ10.45 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 7.23 - 7.09 (m, 3H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.50 (dd, $J = 17.0$, 1.6 Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 17.1$, 10.1 Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 10.0$, 1.6 Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.89 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.29 (s, 8H), 2.19 (s, 3H); LCMS: 631.8 [M+H ⁺].
10/ N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-5-((4-((2-(에틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ10.29 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (dd, $J = 7.6$, 1.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.28 (dd, $J = 16.9$, 9.9 Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.06 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.26 (s, 8H), 1.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 5H); LCMS: 569.7

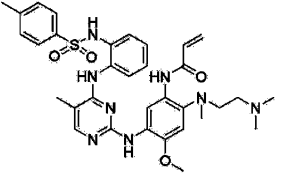
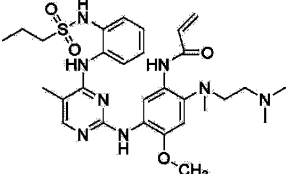
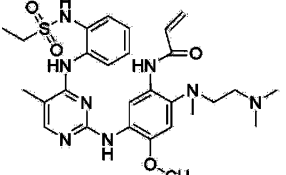
[0322]

		[M+H ⁺].
11/ N-(2-((2-(디메틸 아미노)에틸)(메 틸)아미노)-5-((5- 플루오로-4-((2- (메틸설폰아미도) 페닐)아미노)피리 미딘-2-일)아미 노)-4-메톡시페닐) 아크릴아미드		¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ8.10 - 8.05 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.75 - 7.68 (m, 1 H), 7.53 - 7.46 (dd, <i>J</i> = 6.0, 3.6 Hz, 1 H), 7.33 - 7.25 (m, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 6.58 - 6.47 (m, 2 H), 5.99 - 5.91 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.9 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.49 - 3.43 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2 H), 3.27 - 3.20 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 2.86 (s, 6 H), 2.68 (s, 3 H). LCMS: 573.2 [M+H ⁺].
12/ N-(2-((2-(디메틸 아미노)에틸)(메 틸)아미노)-5-((4- (2-(에틸설폰아미 도)페닐)아미노)- 5-플루오로피리미 딘-2-일)아미노)- 4-메톡시페닐)아 크릴아미드		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ10.16 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 7.14 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.69 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.05 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 8H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); LCMS: 587.8 [M+H ⁺].
13/ N-(2-((2-(디메틸 아미노)에틸)(메 틸)아미노)-5-((5- 플루오로-4-((2- (프로필설폰아미 도)페닐)아미노)피 리미딘-2-일)아미 노)-4-메톡시페닐) 아크릴아미드		¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ10.22 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 7.10 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.38 (dd, <i>J</i> = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, <i>J</i> = 17.1, 9.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 9.7, 2.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.85 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.27 (s, 8H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); LCMS: 601.8 [M+H ⁺].

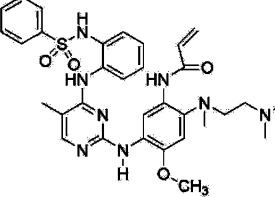
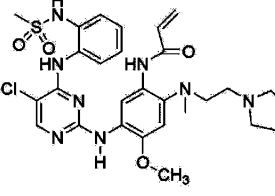
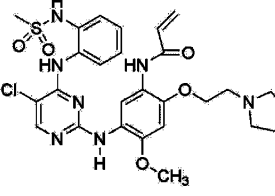
[0323]

<p>14/ N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-5-((5-플루오로-4-(2-(페닐설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, Chloroform-<i>d</i>) 810.19 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> = 16.7 Hz, 1H), 5.67 (dd, <i>J</i> = 11.8, 8.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.26 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 8H); LCMS: 635.9 [M+H⁺].</p>
<p>15/ N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-5-((5-플루오로-4-(2-(4-메틸페닐)설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, Chloroform-<i>d</i>) 810.17 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 3H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.73 - 5.62 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.31 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 11H); LCMS: 649.9 [M+H⁺].</p>
<p>16/ N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-4-메톡시-5-((5-메틸-4-(2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) 810.11 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.79 - 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.34 - 7.29 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 7.26 - 7.21 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.11 - 7.05 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.43 - 6.22 (m, 2 H), 5.73 - 5.66 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 2.90 (bs, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.32 (s, 8 H), 2.14 (s, 3 H). LCMS: 569.2 [M+H⁺].</p>

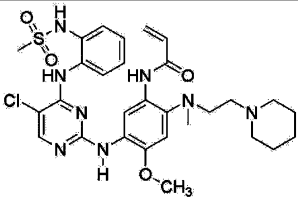
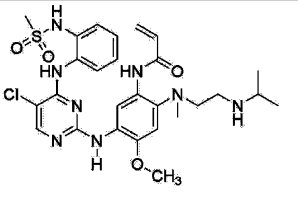
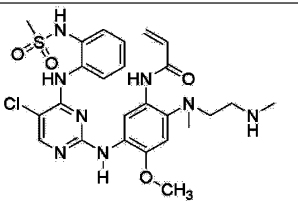
[0324]

<p>17/ N-(2-((2-(디메틸 아미노)에틸)(메 틸)아미노)-4-메톡 시-5-((5-메틸-4- (2-(4-메틸페닐) 설폰아미도)페닐) 아미노)피리미딘- 2-일)아미노)페닐) 아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ10.09 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 4H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 2H), 6.39 - 6.26 (m, 2H), 5.70 - 5.60 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (d, <i>J</i> = 15.8 Hz, 8H), 1.95 (s, 3H); LCMS: 645.8 [M+H⁺].</p>
<p>18/ N-(2-((2-(디메틸 아미노)에틸)(메 틸)아미노)-4-메톡 시-5-((5-메틸-4- (2-(프로필설폰아 미도)페닐)아미노) 피리미딘-2-일)아 미노)페닐)아크릴 아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ10.17 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.80 - 7.74 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.23 - 7.15 (m, 2 H), 7.08 - 6.99 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.40 - 6.24 (m, 2 H), 5.73 - 5.64 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.01 - 2.95 (m, 2 H), 2.92 - 2.84 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.31 (s, 8 H), 2.11 (s, 3 H), 1.85 - 1.74 (m, 2 H), 1.00 - 0.91 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3 H). LCMS: 597.8 [M+H⁺].</p>
<p>19/ N-(2-((2-(디메틸 아미노)에틸)(메 틸)아미노)-5-((4- (2-(에틸설폰아미 도)페닐)아미노)- 5-메틸피리미딘- 2-일)아미노)-4-메 톡시페닐)아크릴 아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ10.16 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.75 - 7.69 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 - 7.30 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 7.24 - 7.16 (m, 3 H), 7.10 - 7.04 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.41 - 6.23 (m, 1 H), 5.73 - 5.66 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.09 - 2.99 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2 H), 2.91 - 2.83 (m, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.30 (s, 8 H), 2.14 (s, 3 H), 1.36 - 1.29 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3 H). LCMS: 583.4 [M+H⁺].</p>

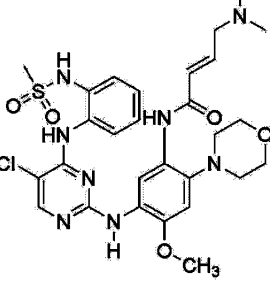
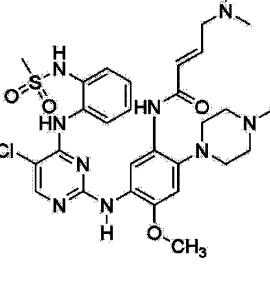
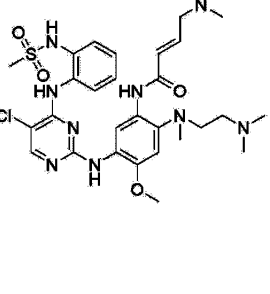
[0325]

<p>20/ N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((5-메틸-4-((2-(페닐설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 10.20 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.65 - 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.61 - 7.55 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2 H), 7.50 - 7.43 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1 H), 7.37 - 7.29 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.16 - 7.11 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H), 7.02 - 6.90 (m, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.40 - 6.24 (m, 2 H), 5.72 - 5.64 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.92 - 2.85 (m, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.31 (s, 8 H), 1.93 (s, 3 H). LCMS: 631.2 [M+H⁺].</p>
<p>21/ N-(5-((5-클로로-4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 9.77 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.69 - 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.43 - 7.37 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.25 - 7.21 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.19 - 7.13 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.47 - 6.26 (m, 2 H), 5.78 - 5.67 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.94 (bs, 5H), 2.68 (s, 3 H), 2.64 - 2.53 (bs, 4 H), 2.47 (bs, 2 H), 1.88 (bs, 4 H). LCMS: 615.0 [M+H⁺].</p>
<p>22/ N-(5-((5-클로로-4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (500 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 9.36 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.70 - 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.40 - 7.34 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 7.23 - 7.18 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.15 - 7.09 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 6.41 - 6.34 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1 H), 6.33 - 6.24 (m, 1 H), 5.74 - 5.70 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1 H), 4.19 - 4.13 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 2.78 (bs, 2 H), 2.70 (bs, 4 H), 1.96 - 1.85 (m, 4 H). LCMS: 603.2 [M+H⁺].</p>

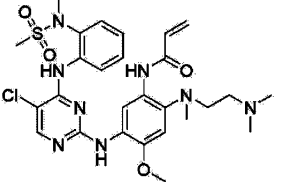
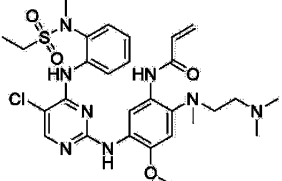
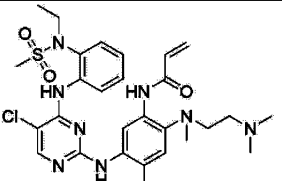
[0326]

<p>23/ N-(5-((5-클로로-4-((2-(메틸설포아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(피페리딘-1-일)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.16 (s, 1 H), 7.84 - 7.76 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.50 - 7.44 (m, 1 H), 7.33 - 7.24 (m, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 6.61 - 6.51 (m, 1 H), 6.51 - 6.43 (m, 1 H), 5.99 - 5.92 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.52 - 3.47 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 3.46 - 3.41 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2 H), 3.23 - 3.17 (m, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 2.93 - 2.83 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.12 - 1.98 (m, 2 H), 1.96 - 1.85 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2 H), 1.63 - 1.47 (m, 2 H). LCMS: 630.8 [M+H⁺].</p>
<p>24/ N-(5-((5-클로로-4-((2-(메틸설포아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(이소프로필아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.16 (s, 1 H), 7.84 - 7.77 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.49 - 7.43 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 7.33 - 7.22 (m, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 6.60 - 6.38 (m, 2 H), 5.97 - 5.88 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.44 - 3.39 (m, 3 H), 3.15 - 3.07 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 1.37 - 1.30 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6 H). LCMS: 604.8 [M+2H⁺].</p>
<p>25/ N-(5-((5-클로로-4-((2-(메틸설포아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.15 (s, 1 H), 7.84 - 7.77 (m, 2 H), 7.48 - 7.43 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 6.90 (s, 1 H), 6.60 - 6.41 (m, 2 H), 5.96 - 5.89 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.42 - 3.36 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 3.16 - 3.10 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H). LCMS: 576.2 [M+2H⁺].</p>

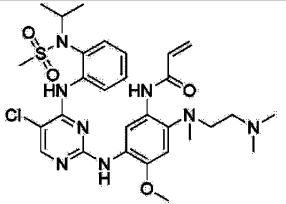
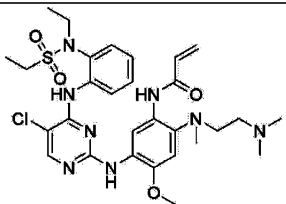
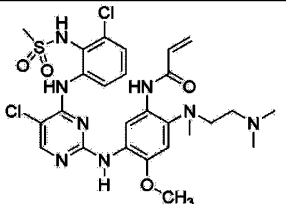
[0327]

<p>26/ (E)-N-(5-((5-클로로-4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-모르폴리노페닐)-4-(디메틸아미노)부텐-2-아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.26 (s, 1 H), 8.13 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1 H), 7.82 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.44 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.32 - 7.23 (m, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 6.85 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 6.77 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1 H), 4.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.62 (bs, 4 H), 3.23 (sb, 2 H), 3.17 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.01 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 3 H), 2.98 (s, 6 H).</p>
<p>27/ (E)-N-(5-((5-클로로-4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-4-(디메틸아미노)부텐-2-아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.11 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.83 - 7.77 (m, 1 H), 7.49 - 7.43 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.32 - 7.24 (m, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 6.86 - 6.81 (m, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 4.07 - 4.02 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2 H), 3.89 (bs, 7 H), 3.04 - 2.90 (m, 13 H). LCMS: 645.0 [M+2H⁺].</p>
<p>28/ (E)-N-(5-((5-클로로-4-((2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)-4-(디메틸아미노)부텐-2-아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.10 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.07 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.43 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.93 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.85 (s, 6H), 2.64 (s, 2H); LCMS: 646.6 [M+H⁺].</p>

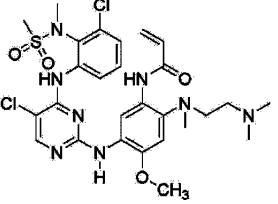
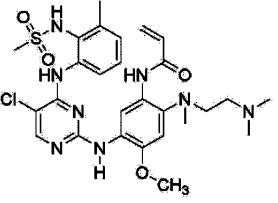
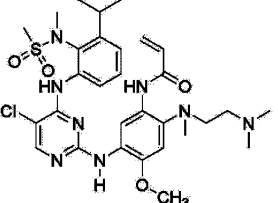
[0328]

<p>29/ N-(5-((5-클로로-4-((2-(N-메틸메틸설포아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 10.03 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.36 - 6.30 (m, 2H), 5.69 - 5.64 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.28 (s, 8H); LCMS: 603.7 $[\text{M}+\text{H}^+]$.</p>
<p>30/ N-(5-((5-클로로-4-((2-(N-메틸메틸설포아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>^1H NMR (300 MHz, Methanol-d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.53 - 6.47 (m, 2H), 5.96 - 5.89 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.47 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.22 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS: 617.6 $[\text{M}+\text{H}^+]$.</p>
<p>31/ N-(5-((5-클로로-4-((2-(N-에틸메틸설포아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>^1H NMR (300 MHz, Methanol-d_4) δ 8.19 - 8.13 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.50 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.95 - 5.89 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.48 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.86 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS: 617.6 $[\text{M}+\text{H}^+]$.</p>

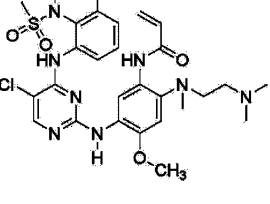
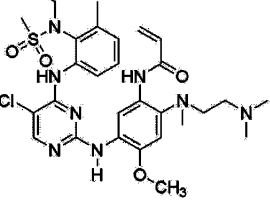
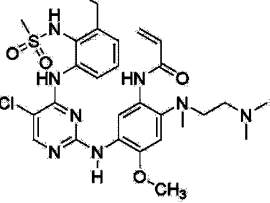
[0329]

<p>32/ N-(5-((5-클로로-4-((2-(N-이소프로필메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.51 - 6.46 (m, 2H), 5.92 (dd, <i>J</i> = 6.6, 5.3 Hz, 1H), 4.55 (p, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.47 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.26 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.86 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H); LCMS: 631.6 [M+H⁺].</p>
<p>33/ N-(5-((5-클로로-4-((2-(N-에틸에틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.16 (s, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.96 - 5.89 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.47 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.27 - 3.16 (m, 4H), 2.85 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 1.39 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H); LCMS: 631.6 [M+H⁺].</p>
<p>34/ N-(5-((5-클로로-4-((3-클로로-2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 10.00 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 - 8.09 (m, 2H), 7.27 - 7.09 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 2H), 5.80 - 5.62 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.62 - 2.11 (bs, 8H). LCMS: 624.0 [M+2H⁺].</p>

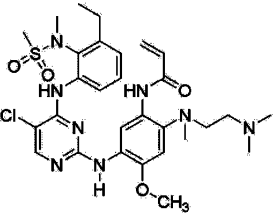
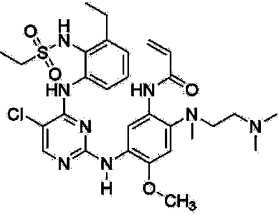
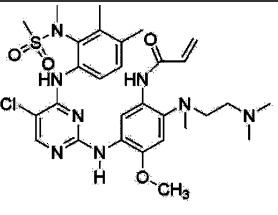
[0330]

<p>35/ N-(5-((5-클로로-4-((3-클로로-2-(N-메틸메틸설펜아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.20 (s, 1 H), 7.89 - 7.83 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.47 - 7.32 (m, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 6.60 - 6.44 (m, 2 H), 5.98 - 5.90 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.48 (bs, 2 H), 3.30 - 3.24 (m, 5 H), 3.17 (s, 3 H), 2.88 (bs, 6 H), 2.70 (s, 3 H). LCMS: 638.0 [M+2H⁺].</p>
<p>36/ N-(5-((5-클로로-4-((3-메틸-2-(메틸설펜아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.17 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.70 - 7.65 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 7.28 - 7.21 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.20 - 7.15 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.59 - 6.46 (m, 2 H), 5.99 - 5.91 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.51 - 3.44 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2 H), 3.28 - 3.23 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.87 (s, 6 H), 2.69 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H). LCMS: 604.2 [M+2H⁺].</p>
<p>37/ N-(5-((5-클로로-4-((3-이소프로필-2-(N-메틸메틸설펜아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.19 - 8.12 (m, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.73 - 7.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.44 - 7.35 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1 H), 7.33 - 7.26 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.60 - 6.46 (m, 2 H), 6.00 - 5.90 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.54 - 3.40 (m, 2 H), 3.30 - 3.22 (m, 3 H), 3.22 - 3.17 (m, 3 H), 3.17 - 3.12 (m, 3 H), 2.86 (s, 6 H), 2.72 - 2.63 (m, 3 H), 1.37 - 1.23 (m, 6 H). LCMS: 645.8 [M+H⁺].</p>
<p>38/ N-(5-((5-클로로-4-((3-메틸-2-(N-</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 10.07 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.12 - 8.07 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.23 - 7.17</p>

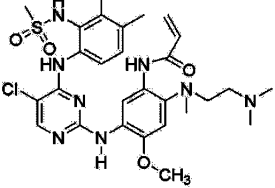
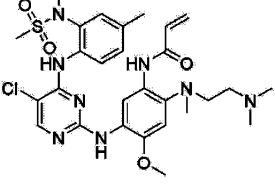
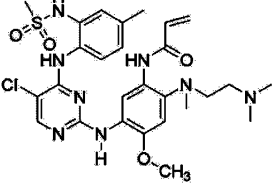
[0331]

<p>메틸메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>(t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 6.99 - 6.95 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.41 - 6.33 (m, 1 H), 6.33 - 6.23 (m, 1 H), 5.72 - 5.66 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 2.88 (bs, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.30 (s, 8 H). LCMS: 618.2 $[M+2H]^+$.</p>
<p>39/ N-(5-((5-클로로-4-((2-(N-에틸메틸설폰아미도)-3-메틸페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.06 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.31 - 8.15 (m, 3 H), 8.08 (s, 1 H), 7.27 - 7.19 (m, 1 H), 7.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.37 (m, 2 H), 5.69 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 5H), 3.55 - 3.41 (m, 2 H), 3.08 (d, $J = 3.4$ Hz, 3 H), 2.90 (s, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (s, 8 H), 1.18 (t, $J = 3.7$ Hz, 3 H). LCMS: 632.0 $[M+2H]^+$.</p>
<p>40/ N-(5-((5-클로로-4-((3-에틸-2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>^1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 10.10 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.74 - 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.23 (m, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.13 - 7.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.43 - 6.36 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H), 6.29 (bs, 1 H), 5.73 - 5.67 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 3.84 (s, 3H), 3.01 (s, 3 H), 2.92 - 2.81 (m, 4 H), 2.70 (s, 3 H), 2.29 (s, 8 H), 1.28 - 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H). LCMS: 617.8 $[M+H]^+$.</p>

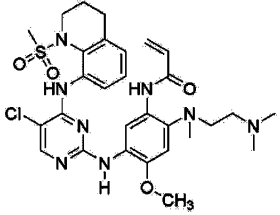
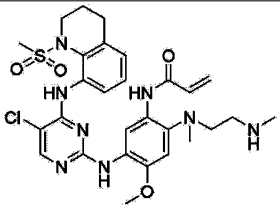
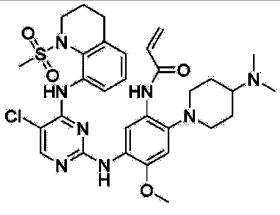
[0332]

<p>41/ N-(5-((5-클로로-4-((3-에틸-2-(N-메틸메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.16 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.66 - 7.59 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 7.41 - 7.33 (m, 1 H), 7.30 - 7.25 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 6.93 (s, 1H), 6.62 - 6.42 (m, 2 H), 5.98 - 5.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.55 - 3.39 (m, 2 H), 3.26 (bs, 2 H), 3.16 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 2.86 (s, 6 H), 2.82 - 2.70 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 1.34 - 1.27 (td, <i>J</i> = 7.6, 3.9 Hz, 3 H). LCMS: 631.8 [M+H⁺].</p>
<p>42/ N-(5-((5-클로로-4-((3-에틸-2-(에틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (500 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 10.10 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.69 - 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.28 - 7.24 (m, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.14 - 7.10 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 6.73 (s, 2 H), 6.46 - 6.21 (m, 2 H), 5.74 - 5.67 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.18 - 3.11 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2 H), 2.99 - 2.81 (m, 4 H), 2.70 (s, 3 H), 2.31 (s, 8 H) 1.42 - 1.37 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3 H), 1.29 - 1.23 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3 H). LCMS: 631.9 [M+2H⁺].</p>
<p>43/ N-(5-((5-클로로-4-((3,4-디메틸-2-(N-메틸메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 10.08 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.01 - 7.94 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.17 - 7.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.44 - 6.35 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1 H), 6.35 - 6.24 (m, 1 H), 5.73 - 7.66 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 2.88 (bs, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.29 (s, 8 H), 2.26 (s, 3 H). LCMS: 632.0 [M+2H⁺].</p>

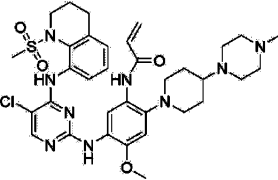
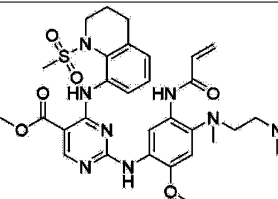
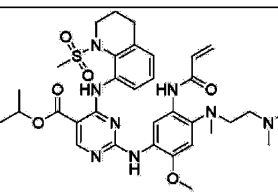
[0333]

<p>44/ N-(5-((5-클로로-4-((3,4-디메틸-2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (500 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 10.11 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.50 - 7.47 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.15 - 7.10 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.43 - 6.23 (m, 2 H), 5.74 - 5.68 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.95 (s, 5 H), 2.70 (s, 3 H), 2.33 (s, 8 H), 2.27 (s, 6 H). LCMS: 618.2 [M+2H⁺].</p>
<p>45/ N-(5-((5-클로로-4-((4-메틸-2-(N-메틸메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.12 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.92 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.48 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 5H), 3.03 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H), 2.86 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); LCMS: 617.6 [M+H⁺].</p>
<p>46/ N-(5-((5-클로로-4-((4-메틸-2-(메틸설폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 10.16 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.53 - 7.44(d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.26 - 7.21 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2 H), 7.10 - 7.04 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.47 - 6.20 (m, 2 H), 5.75 - 5.67 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.92 (s, 5 H), 2.70 (s, 3 H), 2.34 (m, 11 H). LCMS: 603.8 [M+H⁺].</p>

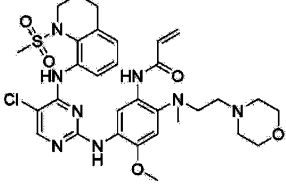
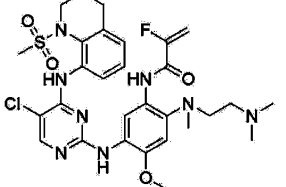

[0334]

<p>47/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (500 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 10.08 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.99 - 7.94 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.20 - 7.15 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 6.94 - 6.89 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.41 - 6.35 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1 H), 6.34 - 6.35 (m, 1 H), 5.71 - 5.65 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.73 (bs, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 2.88 (bs, 2 H), 2.86 - 2.81 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.30 (bs, 8 H), 2.21 - 2.12 (m, 2 H). LCMS: 629.8 [M+H⁺].</p>
<p>48/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (500 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 8.70 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 6.70 - 6.64 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.38 (dd, <i>J</i> = 16.9, 1.7 Hz, 1 H), 5.75 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.76 - 3.66 (m, 2 H), 3.19 (bs, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 2.92 - 2.81 (m, 4 H), 2.63 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.22 - 2.11 (m, 2 H). LCMS: 615.2 [M+H⁺].</p>
<p>49/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 9.03 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.32 - 6.25 (m, 2H), 5.76 - 5.70 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.06 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.82 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.56 (s, 7H), 2.13 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 4H), 1.84 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H); LCMS: 655.6 [M+H⁺].</p>

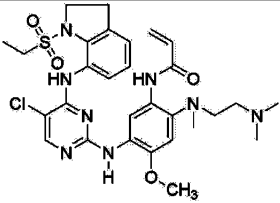
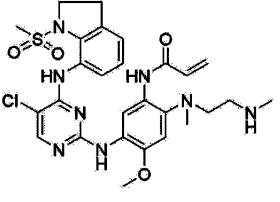
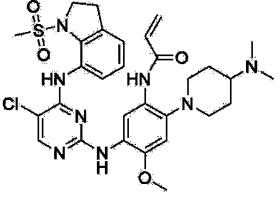
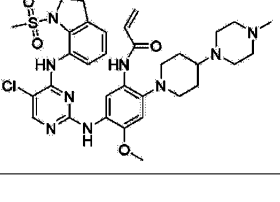
[0335]

<p>50/ N-((5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.09 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.55 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 5.84 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.20 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 6H), 3.00 (s, 3H), 2.84 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 8H), 2.08 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 4H), 1.96 - 1.79 (m, 2H); LCMS: 710.7 [M+H⁺].</p>
<p>51/ 메틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-((1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-5-카복실레이트</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 10.35 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 5.72 - 5.62 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.58 - 2.05 (m, 10H); LCMS: 653.6 [M+H⁺].</p>
<p>52/ 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-((1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 10.39 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 2H), 5.68 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 5.23 (p, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.92 - 2.77 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.49 - 2.06 (m, 10H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H); LCMS: 681.8 [M+H⁺].</p>

[0336]

5-카복실레이트		
53/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)아크릴아미드		¹ H NMR (400 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.12 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.59 - 6.45 (m, 2H), 5.99 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.29 - 3.10 (m, 6H), 3.02 (s, 3H), 2.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.05 (s, 2H).
54/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)-2-플루오로아크릴아미드		¹ H NMR (300 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.15 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.90 (dd, J = 46.7, 3.5 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 15.1, 3.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.45 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.90 - 2.77 (m, 8H), 2.67 (s, 3H), 2.06 (s, 2H); LCMS: 647.7 [M+H ⁺].
55/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d ₃) δ 10.07 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.07 - 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.16 - 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.02 - 6.96 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.42 - 6.34 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.34 - 6.26 (m, 1 H), 5.72 - 5.65 (m, 1 H), 4.18 - 4.10 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.12 - 3.04 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.88 (bs, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.30 (bs, 8 H). LCMS: 615.8 [M+H ⁺].


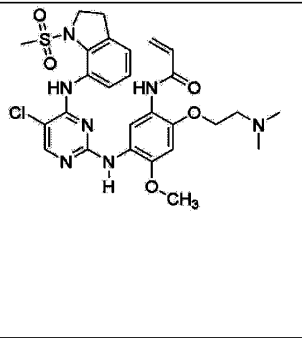
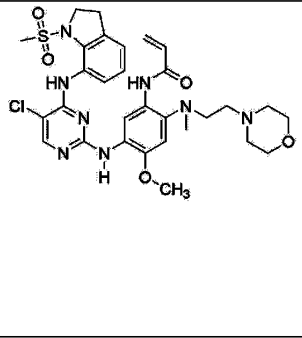
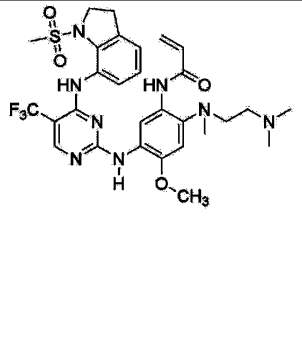
[0337]

<p>56/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 10.06 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.95 - 7.89 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.15 - 7.09 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.04 - 7.97 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.48 - 6.24 (m, 1 H), 5.74 - 5.66 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1 H), 4.15 - 7.07 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.18 - 3.05 (m, 4 H), 3.01 - 2.83 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.33 (bs, 8 H). LCMS: 629.8 [M+H⁺].</p>
<p>57/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.15 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 5.9, 3.5 Hz, 1 H), 7.23 - 7.17 (m, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 6.55 (dd, <i>J</i> = 17.0, 9.8 Hz, 1 H), 6.45 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1 H), 5.93 (dd, <i>J</i> = 9.9, 2.1 Hz, 1 H), 4.13 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 3.22 - 3.11 (m, 4 H), 2.98 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H). LCMS: 603.8 [M+2H⁺].</p>
<p>58/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 8.90 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.42 - 6.29 (m, 2H), 5.73 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.11 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 3H), 3.07 (q, <i>J</i> = 10.4, 7.5 Hz, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.83 - 2.63 (m, 9H), 2.17 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.98 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H); LCMS: 641.6 [M+H⁺].</p>
<p>59/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.09 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.54 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.33 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 5.83 (d, <i>J</i> = 11.1</p>

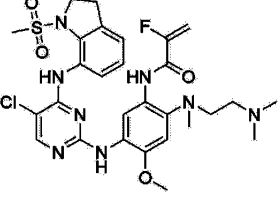
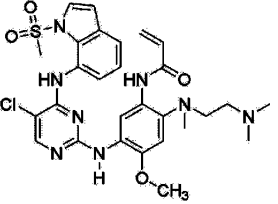
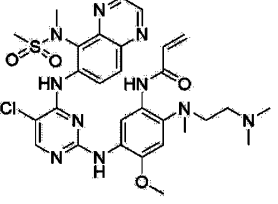
[0338]

알)아미노)-4-메톡시-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아크릴아미드		Hz, 1H), 4.11 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.29 - 2.99 (m, 10H), 2.96 (s, 3H), 2.85 (s, 6H), 2.08 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.95 - 1.77 (m, 2H); LCMS: 696.7 [M+H ⁺].
60/ 메틸 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-5-카복실레이트		¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 10.36 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.10 - 6.90 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.71 - 5.60 (m, 1H), 4.09 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.92 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.34 (s, 8H), 1.69 (s, 2H); LCMS: 639.6 [M+H ⁺].
61/ 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-5-카복실레이트		¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.72 (bs, 1 H), 7.23 - 7.11 (m, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 6.60 - 6.45 (m, 2 H), 5.95 (dd, J = 8.5, 3.2 Hz, 1 H), 5.36 - 5.24 (m, 1 H), 4.09 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.49 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.27 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.15 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 2.88 (s, 6 H), 2.71 (s, 3 H), 1.42 (d, J = 6.2 Hz, 6 H). LCMS: 667.8 [M+H ⁺].
62/ N-(5-((5-시아노-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.08 (s, 1 H), 9.12 (bs, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.70 (bs, 1 H), 7.10 - 7.01 (bs, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.94 - 6.77 (bs, 1 H), 6.40 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1 H), 6.20 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1 H), 5.75 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1 H), 4.09 - 3.97 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.04 (s, 5 H), 2.87 (t,

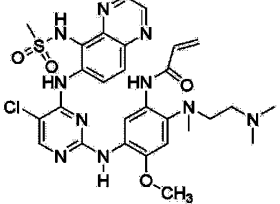
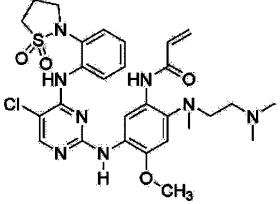
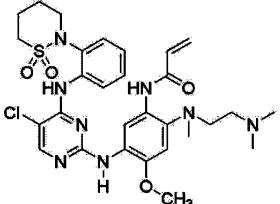
[0339]

4-메톡시페닐)아크릴아미드		$J = 5.8 \text{ Hz, 2 H}$, 2.72 (s, 3 H), 2.32 (t, $J = 5.8 \text{ Hz, 2 H}$), 2.22 (s, 6 H). LCMS: 606.8 $[M+H]^+$.
63/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-(2-(디메틸아미노)에톡시)-4-메톡시페닐)아크릴아미드		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.10 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.77 - 7.69 (m, 1 H), 7.31 - 7.23 (m, 1 H), 7.16 (d, $J = 6.8 \text{ Hz, 2 H}$), 6.88 (s, 1 H), 6.53 (dd, $J = 17.0, 9.9 \text{ Hz, 1 H}$), 6.42 (dd, $J = 17.0, 1.9 \text{ Hz, 1 H}$), 5.89 (dd, $J = 9.9, 1.9 \text{ Hz, 1 H}$), 4.56 - 4.48 (m, 2 H), 4.14 (d, $J = 9.9 \text{ Hz, 2 H}$), 3.96 (s, 3 H), 3.64 - 3.58 (m, 2 H), 3.15 (t, $J = 7.5 \text{ Hz, 2 H}$), 3.02 (s, 6 H), 2.98 (ds, 3H). LCMS: 603.8 $[M+2H]^+$.
64/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)아크릴아미드		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.15 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.74 (dd, $J = 6.1, 3.3 \text{ Hz, 1 H}$), 7.24 - 7.17 (m, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 6.62 - 6.51 (m, 2 H), 6.00 (dd, $J = 9.5, 2.2 \text{ Hz, 1 H}$), 4.13 (t, $J = 7.5 \text{ Hz, 2 H}$), 4.06 (t, $J = 4.9 \text{ Hz, 4 H}$), 3.98 (s, 3 H), 3.52 (t, $J = 5.6 \text{ Hz, 2 H}$), 3.32 - 3.22 (t, $J = 5.6 \text{ Hz, 6 H}$), 3.21 - 3.14 (m, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H). LCMS: 657.8 $[M+H]^+$.
65/ N-(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아미드		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.40 (s, 1 H), 7.80 (dd, $J = 4.6, 2.3 \text{ Hz, 1 H}$), 7.59 (s, 1 H), 7.29 - 7.13 (m, 2 H), 7.01 - 6.90 (m, 1 H), 6.60 - 6.44 (m, 2 H), 5.96 (d, $J = 8.1 \text{ Hz, 1 H}$), 4.16 - 4.00 (m, 2 H), 3.87 (m, 3 H), 3.47 (d, $J = 5.9 \text{ Hz, 2 H}$), 3.25 (s, 2 H), 3.15 (d, $J = 5.8 \text{ Hz, 3 H}$), 3.20 - 3.10 (m, 2 H), 2.86 (s, 6 H), 2.69 (s, 3 H). LCMS: 649.8 $[M+H]^+$.

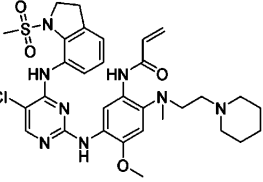
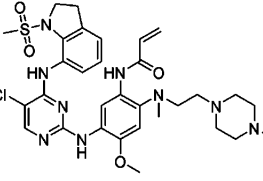
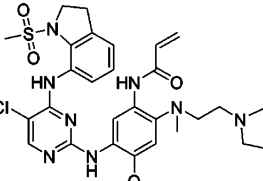
[0340]

<p>66/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)-2-플루오로아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.14 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.88 (dd, <i>J</i> = 46.7, 3.5 Hz, 1H), 5.50 (dd, <i>J</i> = 15.1, 3.5 Hz, 1H), 4.12 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.46 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.25 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.86 (s, 7H), 2.68 (s, 3H); LCMS: 633.7 [M+H⁺].</p>
<p>67/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)-1H-인돌-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.19 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.62 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1 H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.1 Hz, 1 H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1 H), 6.57 - 6.47 (m, 2 H), 5.98 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.2 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3H), 3.43 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.21 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2 H), 2.83 (s, 6 H), 2.64 (s, 3 H). LCMS: 613.8 [M+H⁺].</p>
<p>68/ N-(5-((5-클로로-4-((5-(N-메틸메틸설포나미도)퀴놀살린-6-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (500 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 9.23 (s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.91 (d, <i>J</i> = 16.7 Hz, 1H), 5.39 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); LCMS: 655.5 [M+H⁺].</p>

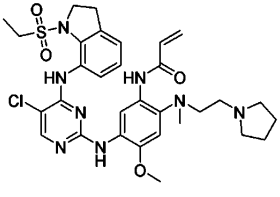
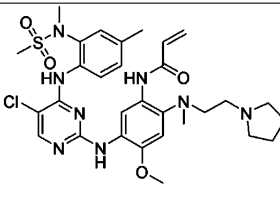
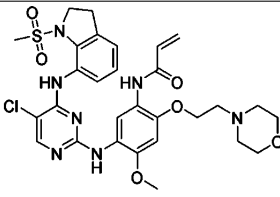
[0341]

<p>69/ N-(6-((5-클로로-2-((4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설폰아미드</p>		<p>¹H NMR (500 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 10.01 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.82 - 8.69 (m, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 7.97 - 7.88 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.25 - 5.85 (m, 2 H), 5.50 - 5.42 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 2.72 (s, 5 H), 2.26 (s, 8 H). LCMS: 642.2 [M+2H⁺].</p>
<p>70/ N-(5-((5-클로로-4-((2-(1,1-디옥사이도이소싸이아졸리딘-2-일)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 10.08 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 8.40 - 8.34 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.46 - 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.37 - 7.29 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H), 7.14 - 7.06 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.49 - 6.26 (m, 1 H), 5.74 - 5.66 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.76 - 3.70 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2 H), 3.48 - 3.42 (m, 2 H), 3.04 - 2.84 (m, 2 H), 2.64 - 2.54 (m, 2 H), 2.34 (bs, 8 H). LCMS: 615.8 [M+H⁺].</p>
<p>71/ N-(5-((5-클로로-4-((2-(1,1-디옥사이도-1,2-싸이아지닌-2-일)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 10.09 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 8.48 - 8.42 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.46 - 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 7.10 - 7.03 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.49 - 6.23 (m, 1 H), 5.75 - 5.65 (m, 1 H), 3.95 - 3.83 (m, 4 H), 3.49 - 3.23 (m, 3 H), 2.92 (m, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 2.53 - 2.19 (m, 10 H), 2.03 - 1.89 (m, 2 H). LCMS: 629.8 [M+H⁺].</p>

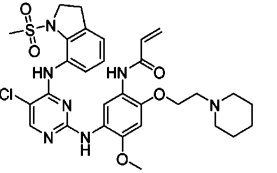
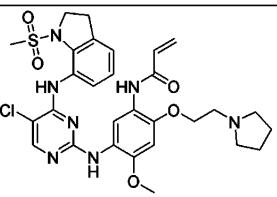
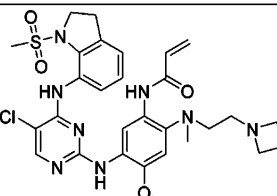
[0342]

<p>72/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(피페리딘-1-일)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.34 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.17 – 8.06 (m, 2 H), 7.89 – 7.79 (m, 1 H), 7.08 – 6.95 (m, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 6.58 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1 H), 6.17 (dd, <i>J</i> = 16.9, 2.0 Hz, 1 H), 5.79 – 5.67 (m, 1 H), 4.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.12 – 2.98 (m, 5 H), 2.94 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.39 – 2.23 (m, 6 H), 1.57 – 1.43 (m, 4 H), 1.43 – 1.33 (m, 2 H); LCMS: 655.5 [M+H⁺].</p>
<p>73/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.14 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H), 7.25 – 7.12 (m, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 6.58 (dd, <i>J</i> = 17.0, 9.8 Hz, 1 H), 6.45 (dd, <i>J</i> = 17.0, 1.9 Hz, 1 H), 5.97 (dd, <i>J</i> = 9.8, 1.9 Hz, 1 H), 4.12 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.45 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2 H), 3.40 – 3.33 (m, 4 H), 3.24 – 3.09 (m, 6 H), 3.09 – 3.01 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 2.86 (s, 3 H), 2.81 (s, 3 H); LCMS: 670.5 [M+H⁺].</p>
<p>74/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.15 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.74 – 7.65 (m, 1 H), 7.23 – 7.14 (m, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 16.9, 9.7 Hz, 1 H), 6.42 (dd, <i>J</i> = 16.9, 2.2 Hz, 1 H), 5.94 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.2 Hz, 1 H), 4.11 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.61 – 3.49 (m, 2 H), 3.46 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 3.15 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 3.11 – 2.98 (m, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.24 – 2.09 (m, 4 H); LCMS: 641.5 [M+H⁺].</p>

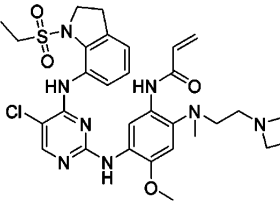
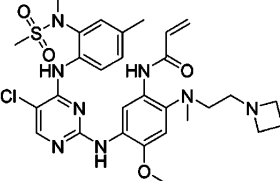
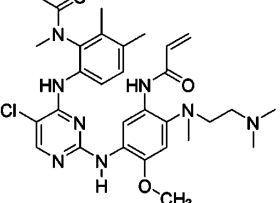
[0343]

<p>75/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(에틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.14 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.68 – 7.61 (m, 1 H), 7.20 – 7.13 (m, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 16.9, 9.5 Hz, 1 H), 6.42 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.3 Hz, 1 H), 5.94 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.3 Hz, 1 H), 4.07 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.59 – 3.48 (m, 2 H), 3.45 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2 H), 3.25 – 3.10 (m, 4 H), 3.10 – 2.97 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.22 – 2.09 (m, 4 H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3 H); LCMS: 655.7 [M+H⁺].</p>
<p>76/ N-(5-((5-클로로-4-((4-메틸-2-(N-메틸메틸설포나미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(메틸(2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.77 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.03 – 6.90 (m, 2 H), 6.43 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1 H), 6.19 (d, <i>J</i> = 16.9 Hz, 1 H), 5.74 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.16 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.01 – 2.89 (m, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.83 – 1.62 (m, 4 H); LCMS: 643.6 [M+H⁺].</p>
<p>77/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(2-(2-모르폴리노에톡시)페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.14 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 8.03 (s, 1 H), 7.90 – 7.80 (m, 1 H), 7.10 – 6.99 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 6.58 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1 H), 6.17 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1 H), 5.71 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.1 Hz, 1 H), 4.20 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2 H), 4.04 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.63 – 3.54 (m, 4 H), 3.17 – 2.96 (m, 5 H), 2.79 – 2.66 (m, 2 H), 2.55 – 2.45 (m, 4 H). LCMS: 648.7 [M+H⁺].</p>

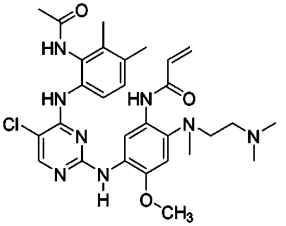
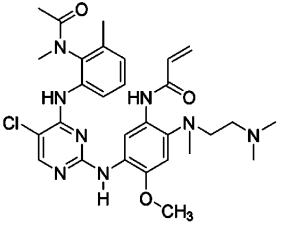
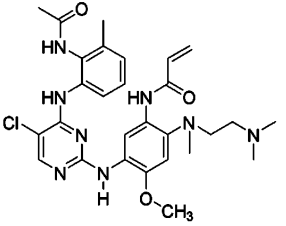
[0344]

<p>78/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 8.06 (s, 1 H), 7.89 – 7.77 (m, 1 H), 7.03 (d, J = 4.3 Hz, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 6.58 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1 H), 6.17 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1 H), 5.71 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1 H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.04 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.13 – 2.98 (m, 5 H), 2.66 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.48 – 2.33 (m, 4 H), 1.51 (d, J = 4.9 Hz, 4 H), 1.46 – 1.31 (m, 2 H). LCMS: 643.2 [M+H⁺].</p>
<p>79/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.16 – 8.07 (m, 3 H), 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.08 – 6.96 (m, 2 H), 6.87 (s, 1 H), 6.49 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1 H), 6.17 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1 H), 5.72 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1 H), 4.19 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.04 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.12 – 2.98 (m, 5 H), 2.82 – 2.71 (m, 2 H), 2.63 – 2.53 (m, 4 H), 1.79 – 1.68 (m, 4 H). LCMS: 629.2 [M+H⁺].</p>
<p>80/ N-(2-((2-(아제티딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)-5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 13.11 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H), 9.57 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.13 – 6.90 (m, 3 H), 6.69 (s, 1 H), 6.31 (dd, J = 16.9, 2.1 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1 H), 4.36 (bs, 2 H), 4.09 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.78 – 3.66 (m, 2 H), 3.21 (bs, 2 H), 3.17 – 2.99 (m, 4 H), 2.88 (s, 3 H), 2.67 (q, J = 9.7 Hz, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.32 (bs, 1 H). LCMS: 628.0 [M+H⁺].</p>

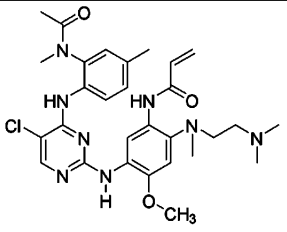
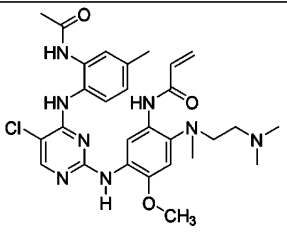
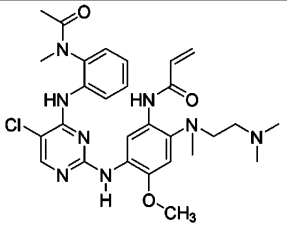
[0345]

<p>81/ N-(2-((2-(아제티딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)-5-((5-클로로-4-((1-(에틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 13.11 (s, 1 H), 10.26 (s, 1 H), 9.62 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.14 – 6.87 (m, 3 H), 6.69 (s, 1 H), 6.32 (dd, J = 16.8, 2.1 Hz, 1 H), 5.71 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1 H), 4.36 (bs, 2 H), 4.05 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.77 – 3.65 (m, 2 H), 3.22 (s, 2 H), 3.15 – 2.99 (m, 6 H), 2.67 (q, J = 9.8, 9.2 Hz, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.39 – 2.25 (m, 1 H), 1.36 (t, J = 7.4 Hz, 3 H). LCMS: 641.7 [M+H⁺].</p>
<p>82/ N-(2-((2-(아제티딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)-5-((5-클로로-4-((4-메틸-2-(N-메틸메틸설포폰아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 6.99 – 6.89 (m, 2 H), 6.66 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1 H), 6.25 (dd, J = 16.7, 2.0 Hz, 1 H), 5.81 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.21 (t, J = 7.0 Hz, 4 H), 3.17 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 2.73 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.51 – 2.45 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.04 (t, J = 7.0 Hz, 2 H). LCMS: 629.7 [M+H⁺].</p>
<p>83/ N-(5-((5-클로로-4-((3,4-디메틸-2-(N-메틸아세트아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.06 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.39 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1 H), 6.23 – 6.15 (m, 1 H), 5.80 – 5.71 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.99 (d, J = 2.5 Hz, 3 H), 2.87 (s, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.31 (s, 2 H), 2.26 – 2.15 (m, 11 H), 2.04 (s, 3 H), 1.63 (s, 3 H). LCMS: 596.2 [M+H⁺].</p>

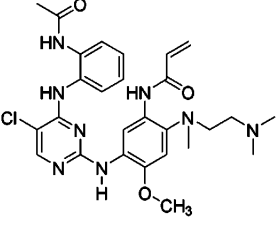
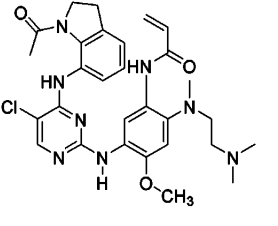
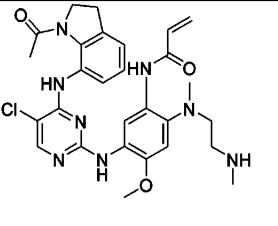
[0346]

<p>84/ N-(5-((4-((2-아세트아미도-3,4-디메틸페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1 H), 9.59 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.41 (dd, J = 16.9, 10.0 Hz, 1 H), 6.21 (dd, J = 17.2, 2.2 Hz, 1 H), 5.80 – 5.71 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.86 (s, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.31 (s, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 2.18 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H). LCMS: 382.8 [M+H⁺].</p>
<p>85/ N-(5-((5-클로로-4-((3-메틸-2-(N-메틸아세트아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.43 – 6.34 (m, 1 H), 6.20 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.75 (t, J = 9.4 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.31 (s, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 2.15 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H). LCMS: 581.8 [M+H⁺].</p>
<p>86/ N-(5-((4-((2-아세트아미도-3-메틸페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.97 – 6.90 (m, 2 H), 6.44 (s, 1 H), 6.22 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 5.75 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 2.90 (s, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.27 (s, 6 H), 2.20 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H). LCMS: 568.0 [M+H⁺].</p>

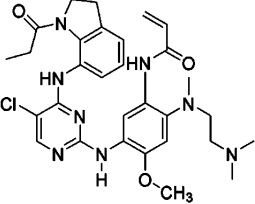
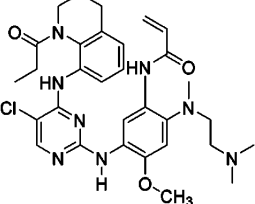
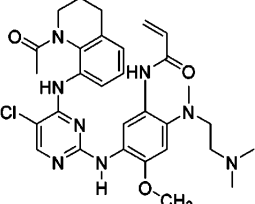
[0347]

<p>87/ N-(5-((5-클로로-4-((4-메틸-2-(N-메틸아세트아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.04 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.36 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 6.26 – 6.15 (m, 1 H), 5.74 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.99 (d, J = 3.0 Hz, 3 H), 2.85 (s, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.29 (s, 5 H), 2.21 (s, 6 H), 1.73 (s, 3 H). LCMS: 581.8 [M+H⁺].</p>
<p>88/ N-(5-((4-((2-아세트아미도-4-메틸페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.07 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.40 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1 H), 6.22 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1 H), 5.77 – 5.72 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.86 (s, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.32 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 2.23 (s, 9 H), 2.07 (s, 3 H). LCMS: 568.0 [M+H⁺].</p>
<p>89/ N-(5-((5-클로로-4-((2-(N-메틸아세트아미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.03 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.29 – 7.18 (m, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 6.38 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1 H), 6.25 – 6.17 (m, 1 H), 5.79 – 5.71 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 2.89 – 2.82 (m, 2 H), 2.68 (d, J = 4.4 Hz, 3 H), 2.38 – 2.17 (m, 8 H), 1.72 (s, 3 H). LCMS: 567.8 [M+H⁺].</p>

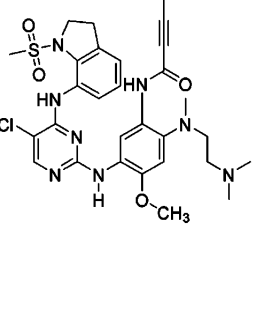
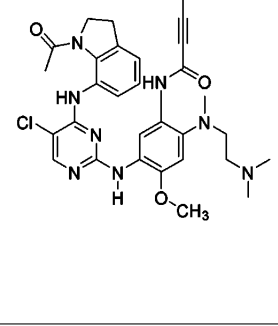
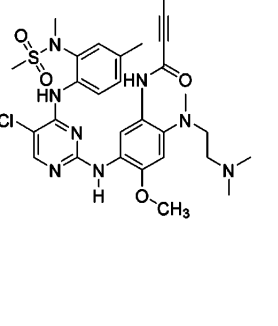
[0348]

<p>90/ N-(5-((4-((2-아세 트아미도페닐)아 미노)-5-클로로피 리미딘-2-일)아미 노)-2-((2-(디메틸 아미노) 에틸)(메 틸)아미노)-4-메톡 시페닐)아크릴아 미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.08 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.74 (dd, J = 6.0, 3.7 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 5.9, 3.6 Hz, 1 H), 7.13 – 7.04 (m, 2 H), 6.93 (s, 1 H), 6.40 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1 H), 6.22 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1 H), 5.75 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.84 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.29 (s, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 2.09 (s, 3 H). LCMS: 554.2 [M+H⁺].</p>
<p>91/ N-(5-((4-((1-아세 틸인돌린-7-일)아 미노)-5-클로로피 리미딘-2-일)아미 노)-2-((2-(디메틸 아미노)에틸)(메 틸)아미노)-4-메톡 시페닐)아크릴아 미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1 H), 9.77 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.68 – 7.61 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.92 (d, J = 4.7 Hz, 2 H), 6.38 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1 H), 6.19 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1 H), 5.74 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1 H), 4.10 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.01 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 2.84 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.35 – 2.25 (m, 5 H), 2.21 (s, 6 H). LCMS: 579.4 [M+H⁺].</p>
<p>92/ N-(5-((4-((1-아세 틸인돌린-7-일)아 미노)-5-클로로피 리미딘-2-일)아미 노)-4-메톡시-2- (메틸(2-(메틸아미 노)에틸)아미노)페 닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 8.44 (s, 2 H), 8.33 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.11 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 1 H), 7.06 – 6.96 (m, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 6.64 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1 H), 4.13 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.25 – 3.17 (m, 2 H), 3.17 – 2.98 (m, 4 H), 2.61 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H). LCMS: 565.8 [M+H⁺].</p>

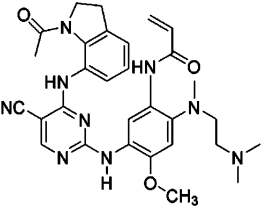
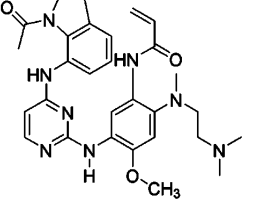
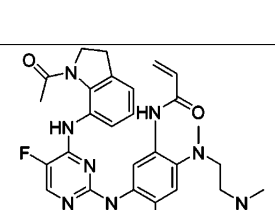
[0349]

<p>93/ N-(5-((5-클로로-4-((1-프로피오닐인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1 H), 9.62 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.97 (s, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.94 – 6.90 (m, 2 H), 6.39 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1 H), 6.20 (dd, J = 16.9, 2.2 Hz, 1 H), 5.80 – 5.70 (m, 1 H), 4.10 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.02 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.85 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.61 (dd, J = 9.2, 5.5 Hz, 2 H), 2.29 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 1.12 (t, J = 7.3 Hz, 3 H). LCMS: 593.8 [M+H⁺].</p>
<p>94/ N-(5-((5-클로로-4-((1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.62 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.68 – 7.56 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.40 (dd, J = 16.9, 10.4 Hz, 1 H), 6.20 (d, J = 16.9 Hz, 1 H), 5.72 (d, J = 10.7 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 2.90 (s, 2 H), 2.69 (d, J = 9.0 Hz, 5 H), 2.33 (s, 2 H), 2.21 (s, 6 H), 1.94 (s, 2 H), 1.08 (s, 2 H). LCMS: 607.2 [M+H⁺].</p>
<p>95/ N-(5-((4-((1-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.06 (s, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.40 (t, J = 13.9 Hz, 1 H), 6.24 – 6.13 (m, 1 H), 5.72 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 3.79 (d, J = 3.5 Hz, 3 H), 2.91 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.69 (q, J = 6.5, 3.5 Hz, 4 H), 2.34 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.23 (s, 9 H), 1.97 (s, 2 H). LCMS: 593.8 [M+H⁺].</p>

[0350]

<p>96/ N-(5-((5-클로로-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)부트-2-인아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.10 – 7.01 (m, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 4.05 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.08 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.83 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.28 (s, 8 H), 2.05 (s, 3 H). LCMS: 627.4 [M+H⁺].</p>
<p>97/ N-(5-((4-((1-아세틸인돌린-7-일)아미노)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)부트-2-인아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1 H), 9.76 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.65 – 7.56 (m, 1 H), 6.99 – 6.95 (m, 2 H), 4.11 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.05 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 2.81 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.28 (s, 6 H), 2.26 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 2.06 (s, 3 H). LCMS: 591.8 [M+H⁺].</p>
<p>98/ N-(5-((5-클로로-4-((4-메틸-2-(N-메틸메틸설포나미도)페닐)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)부트-2-인아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 10.1 Hz, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.06 – 6.99 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 2.85 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 2.29 (s, 11 H), 2.05 (s, 3 H). LCMS: 629.2 [M+H⁺].</p>

[0351]

<p>99/ N-(5-((4-((1-아세틸인돌린-7-일)아미노)-5-시아노피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.07 (s, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.41 (dd, J = 16.7, 10.2 Hz, 1 H), 6.20 (ddd, J = 16.9, 7.8, 2.1 Hz, 1 H), 5.75 – 5.68 (m, 1 H), 4.09 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.00 (d, J = 8.5 Hz, 3 H), 2.87 (s, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.34 (s, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.24 (s, 6 H). LCMS: 569.8 [M+H⁺].</p>
<p>100/ N-(5-((4-((1-아세틸인돌린-7-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.08 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.97 – 7.93 (m, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.96 (s, 2 H), 6.40 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1 H), 6.22 (d, J = 16.9 Hz, 1 H), 6.07 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 5.79 – 5.71 (m, 1 H), 4.13 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.05 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 2.88 (s, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.31 (s, 5 H), 2.24 (s, 6 H). LCMS: 544.8 [M+H⁺].</p>
<p>101/ N-(5-((4-((1-아세틸인돌린-7-일)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-4-메톡시페닐)아크릴아미드</p>		<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 2 H), 8.52 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.03 – 6.91 (m, 3 H), 6.45 – 6.33 (m, 1 H), 6.21 (d, J = 16.9 Hz, 1 H), 5.79 – 5.74 (m, 1 H), 4.12 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.04 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 2.86 (s, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.32 (s, 5 H), 2.23 (s, 6 H). LCMS: 562.8 [M+H⁺].</p>

[0352]

[0353]

<실험예 1> 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 EGFR 돌연변이 효소에 대한 억제능 측정

[0354]

본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 EGFR 돌연변이 효소에 대한 억제능을 확인하기 위하여, 하기와 같은 실험을 수행하였다. 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[0355]

본 발명의 화합물에 대한 EGFR 돌연변이 효소에 대한 활성측정은 Cisbio 사에서 판매하는 HTRF 시스템을 활용하여 다음과 같이 실험하였다. EGFR 돌연변이 효소로서 EGFR del19 효소는 Carna Biosciences 에서 제공하는 재조합 단백질과 EGFR A763_Y764insFHEA 효소는 SignalChem 에서 제공하는 재조합 단백질을 각각 구매하여 사용하였다.

[0356]

활성측정에 사용된 assay buffer의 조성은 50 mM Tris-HCl pH 7.5, 100 mM NaCl, 7.5 mM MgCl₂, 3 mM KCl, 0.01% Tween 20, 0.1% BSA, 1 mM DTT 이었다. 여기에 50 mM 농도의 ATP 와 0.5 mM 농도의 biotin으로 표지된 펩타이드 기질을 사용하여 효소반응을 진행하였다. 화합물의 EGFR 활성억제효과 분석은 하기의 분석 반응 레시피에 따라 진행되었다.

[0357]

Component 1: 4 uL 의 EGFR 돌연변이 효소

[0358]

Component 2: 2 uL 의 화합물 용액

[0359]

Component 3: 4 uL ATP 와 biotin 표지 펩타이드

[0360]

효소반응은 component 1 과 component 2 를 먼저 섞어준 후에 component 3을 첨가하여 시작한다. 37℃에서 2시간 반응 후에 Cisbio 사에서 제공되는 streptavidin-XL665 와 europium 표지된 anti-phosphotyrosine antibody 로 이루어진 측정용액 10 mL를 효소반응 용액에 추가하고 1시간 동안 상온에서 반응한다. 최종적으로 Perkin-

Elmer 사의 Envision 장비를 이용하여 615 nm 와 665 nm 에서의 형광 값의 비율을 구하여 효소활성을 정량적으로 측정하고 화합물의 억제능을 확인한다. 7가지 화합물 농도에서 측정된 측정값을 Prism 프로그램(버전 5.01, Graphpad Software, Inc.)을 사용하여 분석하고 화합물의 억제능 지표인 IC₅₀ (uM) 값을 산출하였다.

표 1

[0361]

실시예	EGFR del19 IC ₅₀ (uM)	EGFR A763_Y764insFHEA IC ₅₀ (uM)	실시예	EGFR del19 IC ₅₀ (uM)	EGFR A763_Y764insFHEA IC ₅₀ (uM)
1	<0.001	0.004	50	<0.001	0.003
2	<0.001	0.003	51	<0.001	<0.001
3	<0.001	0.002	52	<0.001	<0.001
4	<0.001	0.002	54	<0.001	<0.001
5	<0.001	<0.001	55	<0.001	<0.001
6	0.007	0.02	56	<0.001	<0.001
7	<0.001	0.005	57	<0.001	<0.001
8	0.01	0.02	58	<0.001	0.01
9	0.02	0.09	59	<0.001	<0.001
10	<0.001	0.01	60	<0.001	<0.001
11	<0.001	0.001	61	<0.001	<0.001
12	<0.001	0.004	64	<0.001	<0.001
13	0.002	0.01	65	<0.001	<0.001
14	0.001	0.002	66	<0.001	<0.001
15	0.01	0.01	67	<0.001	<0.001
16	<0.001	0.002	68	<0.001	<0.001
17	0.01	0.02	69	<0.001	<0.001
18	<0.001	0.007	70	<0.001	0.004
19	<0.001	0.003	71	<0.001	0.005
20	0.002	0.006	72	<0.001	<0.001
21	0.001	0.003	73	<0.001	<0.001
22	<0.001	0.003	74	<0.001	<0.001
23	<0.001	0.003	75	<0.001	<0.001
24	<0.001	0.003	76	<0.001	<0.001
25	<0.001	<0.001	77	<0.001	<0.001
26	0.004	0.2	78	<0.001	<0.001
27	0.003	0.009	79	<0.001	<0.001
28	<0.001	0.008	80	<0.001	<0.001
29	<0.001	<0.001	81	<0.001	<0.001
30	<0.001	<0.001	82	<0.001	<0.001
31	<0.001	<0.001	83	0.003	0.019
32	<0.001	0.001	84	0.001	0.003
33	<0.001	<0.001	85	0.018	0.043
34	<0.001	0.001	86	0.002	0.020
35	<0.001	0.003	87	0.004	0.024
36	<0.001	0.001	88	< 0.001	0.002
37	<0.001	0.002	89	0.020	0.077
38	<0.001	0.002	90	0.001	0.007
39	<0.001	<0.001	91	<0.001	0.001
40	<0.001	0.001	92	< 0.001	0.001
41	<0.001	0.001	93	0.001	0.002
42	<0.001	<0.001	94	0.004	0.022
43	<0.001	<0.001	95	0.002	0.011
44	<0.001	<0.001	96	0.001	0.010
45	<0.001	<0.001	97	0.015	0.280
46	<0.001	<0.001	98	< 0.001	0.009
47	<0.001	<0.001	99	0.001	0.003
48	0.003	0.007	100	0.003	0.009
49	0.0001	0.01	101	0.001	0.005

- [0362] 표 1에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 화합물은 EGFR 돌연변이인 EGFR del19 및 EGFR A763_Y764insFHEA 돌연변이에 대하여 높은 억제능을 나타냄을 확인하였다.
- [0363] <실험예 2> 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 HER2 돌연변이에 대한 억제능 측정
- [0364] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 HER2 돌연변이에 대한 억제능을 확인하기 위하여, 하기와 같은 실험을 수행하였다. 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.
- [0365] 본 발명의 화합물에 대한 HER 돌연변이 효소에 대한 활성측정은 Cisbio사에서 판매하는 HTRF 시스템을 활용하여 다음과 같이 실험하였다. HER2 돌연변이 효소로서 HER2 A775_G776insYVMA 돌연변이 효소는 Carna Biosciences에서 제공하는 재조합 단백질을 구매하여 사용하였다.
- [0366] 활성측정에 사용된 assay buffer의 조성은 50 mM Tris-HCl pH 7.5, 100 mM NaCl, 7.5 mM MgCl₂, 3 mM KCl, 0.01% Tween 20, 0.1% BSA, 1 mM DTT 이었다. 여기에 50 mM 농도의 ATP 와 0.5 mM 농도의 biotin으로 표지된 펩타이드 기질을 사용하여 효소반응을 진행하였다. 화합물의 HER2 A775_G776insYVMA 돌연변이에 대한 활성억제 효과 분석은 하기의 분석 반응 레시피에 따라 진행되었다.
- [0367] Component 1: 4 uL 의 HER2 A775_G776insYVMA 돌연변이 효소
- [0368] Component 2: 2 uL 의 화합물 용액
- [0369] Component 3: 4 uL ATP 와 biotin 표지 펩타이드
- [0370] 효소반응은 component 1 과 component 2 를 먼저 섞어준 후에 component 3을 첨가하여 시작한다. 37℃에서 2시간 반응 후에 Cisbio사에서 제공되는 streptavidin-XL665 와 europium 표지된 anti-phosphotyrosine antibody 로 이루어진 측정용액 10 mL를 효소반응 용액에 추가하고 1시간 동안 상온에서 반응한다. 최종적으로 Perkin-Elmer 사의 Envision 장비를 이용하여 615 nm 와 665 nm 에서의 형광 값의 비율을 구하여 효소활성을 정량적으로 측정하고 화합물의 억제능을 확인한다. 7가지 화합물 농도에서 측정된 측정값을 Prism 프로그램(버전 5.01, Graphpad Software, Inc.)을 사용하여 분석하고 화합물의 억제능 지표인 IC₅₀ (uM) 값을 산출하였다.

표 2

실시예	HER2 A775_G776insYVMA IC ₅₀ (uM)	실시예	HER2 A775_G776insYVMA IC ₅₀ (uM)
1	0.14	51	0.030
2	0.31	52	0.004
3	0.45	53	0.010
4	0.037	54	0.010
5	0.034	55	<0.001
6	1.2	56	<0.001
7	0.28	57	<0.001
8	0.92	58	0.090
9	2.4	59	0.020
10	0.44	60	0.010
11	0.071	61	0.001
12	0.069	62	0.003
13	0.14	63	<0.001
14	0.41	64	0.003
15	1.2	65	0.015
16	0.051	66	0.005
17	1.1	67	0.081
18	0.11	68	0.006
19	0.034	69	0.006
20	0.37	70	0.033
21	0.046	71	0.061
22	0.022	72	0.001
23	0.030	73	0.005
24	0.027	74	<0.001

25	0.006	75	0.003
26	0.080	76	0.001
27	0.030	77	0.002
28	0.070	78	0.003
29	0.005	79	0.001
30	0.004	80	0.001
31	0.0003	81	<0.001
32	0.008	82	0.002
33	0.007	83	0.374
34	0.020	84	0.052
35	0.027	85	0.871
36	0.010	86	0.157
37	0.026	87	0.107
38	0.014	88	0.014
39	0.008	89	0.479
40	0.004	90	0.037
41	0.009	91	0.006
42	0.006	92	0.005
43	0.008	93	0.011
44	0.006	94	0.292
45	0.008	95	0.054
46	0.002	96	0.087
47	0.006	97	0.258
48	0.020	98	0.053
49	0.060	99	0.019
50	0.060	100	0.225
		101	0.089

[0372] 표 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 화합물은 HER2 A775_G776insYVMA 돌연변이에 대하여 높은 억제능을 나타냄을 확인하였다.

[0373] <실험예 3> 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 Ba/F3 EGFR 돌연변이 세포성장 억제능 측정

[0374] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 Ba/F3 EGFR 돌연변이 세포성장에 대한 억제능을 확인하기 위하여, 하기와 같은 실험을 수행하였다. 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

[0375] 본 발명의 화합물의 Ba/F3 EGFR V769_D770insASV와 Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD 돌연변이 세포주에 대한 활성 측정은 Promega사에서 판매하는 CellTiter-Glo 시스템을 활용하여 다음과 같이 실험하였다. CellTiter-Glo assay는 세포 배양 상태에서 세포에 존재하는 ATP를 측정하여 세포 viability를 확인하는 방법이다. Ba/F3 EGFR V769_D770insASV와 Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD 돌연변이 세포주는 크라운 바이오사이언스사에서 제공하는 세포주를 구매하여 사용하였다. Ba/F3 EGFR V769_D770insASV와 Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD 돌연변이 세포주는 10% FBS, 1% penicillin-streptomycin이 들어있는 RPMI에 puromycine 1ug/ml을 넣어 37℃ 5% CO₂ 인큐베이터에 배양하였다.

[0376] 화합물의 EGFR 돌연변이 세포성장 억제능 효과 분석은 하기의 분석 반응 레시피에 따라 진행되었다. 1000 cells/ 100 μ L을 96 well 세포배양 plate에 계대하여 배양하고 24시간 후에 화학식 1로 표시되는 화합물을 0, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 (μ M)로 처리하였다. 72시간 동안 반응 후 화합물을 처리한 plate를 30분 동안 상온에 방치한 후 reagent를 100 μ L 더 처리하고 10분 동안 상온에서 shaking하였다. 최종적으로 장비를 이용하여 570 nm에서의 형광 값의 비율을 구하여 정량적으로 측정하고 화합물의 세포성장 억제능을 확인한다. 8가지 화합물 농도에서 측정된 측정값을 Prism 프로그램(버전 5.01, Graphpad Software, Inc.)을 사용하여 분석하고 화합물의 세포성장 억제능 지표인 IC₅₀ (nM) 값을 산출하였다.

표 3

실시예	Ba/F3 EGFR V769_ D770insASV IC ₅₀ (nM)	Ba/F3 EGFR D770_ N771insSVD IC ₅₀ (nM)	실시예	Ba/F3 EGFR V769_ D770insASV IC ₅₀ (nM)	Ba/F3 EGFR D770_ N771insSVD IC ₅₀ (nM)
4	B		61	B	B
11	E		62	B	B
16	E		63	B	B
22	E	E	64	C	C
24	E	E	65	B	B
25	E	E	66	B	B
29	B	B	72	B	A
30	A	C	74	A	A
31	A	C	76	A	A
32	C	C	79	B	A
33	A	C	80	A	A
35	C	C	82	A	A
36	B	B	83	C	C
37	D	D	84	C	C
38	C	C	85	C	C
39	A	C	86	C	C
40	C	C	87	C	C
41	C	C	88	B	B
43	A	D	89	C	C
45	A	A	90	C	C
46	C	A	91	A	A
47	A	A	92	B	B
48	D	D	93	B	B
49	D	D	94	B	B
50	D	D	95	B	B
53	B	B	96	A	A
55	A	A	97	B	B
56	A	A	98	B	B
57	D	D	99	B	B
58	D	D	100	B	B
59	D	D	101	B	C

* A < 10, 10 < B < 30, 30 < C < 50, 50 < D < 100, 100 < E

표 3에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 화합물은 Ba/F3 EGFR V769_D770insASV와 Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD 돌연변이 세포성장에 대하여 높은 억제능을 나타냄을 확인하였다.

<실험예 4> 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 Ba/F3세포주에서의 HER2 돌연변이에 대한 억제능 측정

본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 Ba/F3세포주에서의 HER2 돌연변이 세포성장에 대한 억제능을 확인하기 위하여, 하기와 같은 실험을 수행하였다. 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

본 발명의 화합물의 Ba/F3 HER2 A775_G776insYVMA 와 Ba/F3 HER2 G776delinsVC 돌연변이 세포주에 대한 활성측정은 Promega사에서 판매하는 CellTiter-Glo 시스템을 활용하여 다음과 같이 실험하였다. CellTiter-Glo assay은 세포 배양 상태에서 세포에 존재하는 ATP를 측정하여 세포 viability를 확인하는 방법이다. Ba/F3 HER2 A775_G776insYVMA 와 Ba/F3 HER2 G776delinsVC 돌연변이 세포주는 크라운 바이오사이언스사에서 제공하는 세포주를 구매하여 사용하였다. Ba/F3 HER2 A775_G776insYVMA 와 Ba/F3 HER2 G776delinsVC 돌연변이 세포주는 10% FBS, 1% penicillin-streptomycin이 들어있는 RPMI 에 puromycine 1ug/ml 을 넣어 37℃ CO₂ 인큐베이터에 배양하였다.

화합물의 HER2 돌연변이 세포성장 억제능 효과 분석은 하기의 분석 반응 레시피에 따라 진행되었다. 1000 cells/ 100 μL 을 96 well 세포배양 plate 에 계대하여 배양하고 24시간 후에 화학식 1로 표시되는 화합물을

0, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 (μM) 로 처리하였다. 72시간 동안 반응 후 화합물을 처리한 plate를 30분 동안 상온에 방치 한 후 reagent를 100 μL 더 처리 하고 10분 동안 상온에서 shaking하였다. 최종적으로 장비를 이용하여 570 nm 에서의 형광 값의 비율을 구하여 정량적으로 측정하고 화합물의 세포성장 억제능을 확인한다. 8가지 화합물 농도에서 측정된 측정값을 Prism 프로그램(버전 5.01, Graphpad Software, Inc.)을 사용하여 분석하고 화합물의 세포성장 억제능 지표인 IC_{50} (nM) 값을 산출하였다.

표 4

[0384]

실시예	Ba/F3 HER2 A775_G776insYVMA IC_{50} (nM)	Ba/F3 HER2 G776 delinsVC IC_{50} (nM)	실시예	Ba/F3 HER2 A775_G776insYVMA IC_{50} (nM)	Ba/F3 HER2 G776 delinsVC IC_{50} (nM)
1	C		53	B	
2	C		55	A	A
3	C		56	A	A
4	E	B	57	D	D
5	C		58	D	A
6	C		59	D	D
7	C		61	B	
11	E		62	B	
16	E		63	B	
21	C		64	B	
22	E	B	65	B	
24	E	B	66	B	
25	E	E	83	E	A
29	D	B	84	E	A
30	C	A	85	E	B
31	A	A	86	E	A
32	C	A	87	E	A
33	C	A	88	C	A
35	D	A	89	E	B
36	D	B	90	E	A
37	D	C	91	A	A
38	C	A	92	C	A
39	C	A	93	B	A
40	C	A	94	E	A
41	D	A	95	C	A
43	C	A	96	E	A
45	A	A	97	E	A
46	A	C	98	E	A
47	A	A	99	B	A
48	D	A	100	E	A
49	D	A	101	D	A
50	D	A			

[0385]

* $A < 10$, $10 < B < 30$, $30 < C < 50$, $50 < D < 100$, $100 < E$

[0386]

표 4에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 화합물은 HER2 돌연변이인 Ba/F3 HER2 A775_G776insYVMA 및 Ba/F3 HER2 G776delinsVC 돌연변이 세포 성장에 대하여 높은 억제능을 나타냄을 확인하였다.

[0387]

따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은, EGFR 돌연변이에 대하여 높은 억제능을 나타 낼 뿐만 아니라, EGFR 돌연변이가 발현된 세포에 대해서도 높은 성장 억제능을 가지는 것을 확인할 수 있었고, 이로부터 EGFR del119 와 EGFR A763_Y764insFHEA, Ba/F3 EGFR V769_D770insASV, Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD 등의 EGFR 돌연변이가 발현된 암의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[0388]

또한, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은, HER2 돌연변이에 대하여 높은 억제능을 나타낼 뿐만 아니라, HER2 돌연변이가 발현된 세포에 대해서도 높은 성장 억제능을 가지는 것을 확인할 수 있었고, 이로부터 HER2 A775_G776insYVMA, Ba/F3 HER2 A775_G776insYVMA, Ba/F3 HER2 G776delinsVC 등의 HER2 돌연변이가 발현

된 암의 치료에도 유용하게 사용될 수 있다.

[0389]

상기 결과를 통해, 본 발명에 따른 피리미딘 유도체 화합물은 EGFR, HER2 돌연변이를 효과적으로 억제할 수 있으므로, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있음을 알 수 있다.