



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0002318
(43) 공개일자 2016년01월07일

<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-0194888</p> <p>(22) 출원일자 2014년12월31일 심사청구일자 없음</p> <p>(30) 우선권주장 1020140080782 2014년06월30일 대한민국(KR)</p>	<p>(71) 출원인 한미약품 주식회사 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214</p> <p>(72) 발명자 함영진 경기도 광주시 회안대로 621-21, 103동 401호 (장지동, 벽산블루밍1단지)</p> <p>손정범 경기도 화성시 동탄반송1길 40-3, 201호 (반송동) (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 제일특허법인</p>
--	---

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 피리미딘 유도체 화합물 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 TAK1 키나아제에 대한 저해 활성을 갖는 신규한 피리미딘 유도체 화합물 및 이를 포함하는 암 또는 종양의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로서, 본 발명에 따른 화학식 1의 피리미딘 유도체는 TAK1 키나아제에 대한 저해 활성이 우수하므로, 암 또는 종양의 예방 또는 치료제로서 유용하게 사용될 수 있다.

(72) 발명자

박창희

경기도 화성시 동탄중앙로 189, 345동 2801호 (반송동, 시범다운마을월드메르디앙만도유보라아파트)

강석중

경기도 용인시 수지구 광고마을로 62, 4207동 1704호 (상현동, 광고상록자이아파트)

최재율

경기도 용인시 기흥구 금화로12번길 13-5, 304호 (상갈동, 스타빌)

김서희

경기도 용인시 기흥구 금화로11번길 10, 310동 2005호 (상갈동, 금화마을주공3단지아파트)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 피리미딘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물:

[화학식 1]



상기 식에서,

X는 CH 또는 N이고;

Y는 H, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₃₋₁₀사이클로알킬 또는 할로C₁₋₃알킬이며;

Z는 C 또는 S=O이고;

R₁은 H 또는 C₁₋₆알킬이며;

R₂는 H, C₁₋₆알킬, C₃₋₁₀사이클로알킬, 3 내지 10원의 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₂아릴 또는 5 내지 12원의 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 OH, 할로젠, C₁₋₆알킬, 디C₁₋₆알킬아미노, C₁₋₆알콕시, 할로C₁₋₃알킬, (디C₁₋₆알킬아미노)헤테로사이클로알킬, (하이드록시C₁₋₆알킬)헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, (C₁₋₆알킬)헤테로사이클로알킬, ((C₃₋₁₀사이클로알킬)C₁₋₆알킬)헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)C₁₋₆알콕시, ((C₁₋₆알킬)헤테로사이클로알킬)카보닐, (디C₁₋₆알킬아미노)설파모일, (헤테로사이클로알킬)C₁₋₆알킬, ((C₁₋₆알킬)헤테로사이클로알킬)아미노카보닐, ((헤테로사이클로알킬)C₁₋₆알킬)아미노카보닐 및 (디C₁₋₆알킬아미노)C₁₋₆알킬(C₁₋₆알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있으며;

R₃은 H, 할로젠, CN, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₃알킬, C₁₋₆알콕시카보닐 또는 (디C₁₋₆알킬아미노)C₁₋₆알킬이고,

R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₂아릴, C₃₋₆사이클로알킬, 3 내지 10원의 헤테로사이클로알킬, 아미노, (아미노)C₁₋₆알킬, (아미노)C₃₋₆사이클로알킬, (아미노)C₆₋₁₂아릴, (아미노)(3 내지 10원의 헤테로사이클로알킬) 또는 5 내지 12원의 헤테로아릴이며(이때, 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유할 수 있으며, 각각 독립적으로 할로젠, C₁₋₄알킬 및 CF₃로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서, 상기 아미노는 H, 할로젠, CN, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₆알콕시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고, 상기 R₄와 R₅는 서로 결합하여 고리를 형성할 수 있다), 여기서 상기 R₃과 R₄ 또는 R₅는 서로 결합을 형성할 수 있고;

R₆은 H, 아미노 또는 C₁₋₆알킬이며;

n은 0 내지 3의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, Y가 H, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, 사이클로프로필 또는 $-CF_3$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R_2 가 H, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 피라졸, 피리딘 또는 티아졸이고, 여기서 상기 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 피라졸, 피리딘 및 티아졸이 각각 독립적으로 OH, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 디 C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-3} 알킬, (디 C_{1-6} 알킬아미노)헤테로사이클로알킬, (하이드록시 C_{1-6} 알킬)헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, (C_{1-6} 알킬)헤테로사이클로알킬, ((C_{3-10} 사이클로알킬) C_{1-6} 알킬)헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬) C_{1-6} 알콕시, ((C_{1-6} 알킬)헤테로사이클로알킬)카보닐, (디 C_{1-6} 알킬아미노)설펜모일, (헤테로사이클로알킬) C_{1-6} 알킬, ((C_{1-6} 알킬)헤테로사이클로알킬)아미노카보닐, ((헤테로사이클로알킬) C_{1-6} 알킬)아미노카보닐 및 (디 C_{1-6} 알킬아미노) C_{1-6} 알킬(C_{1-6} 알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R_3 이 H, 할로젠, CN, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알콕시카보닐 또는 (디 C_{1-6} 알킬아미노) C_{1-6} 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R_4 및 R_5 가 각각 독립적으로 H, 메틸, 메틸부틸, (디메틸아미노)메틸, 페닐, (디메틸아미노)페닐, 피리딘일, 메틸이미다졸릴, 메틸싸이아졸릴, 사이클로헥실, 톨일, 브로모페닐, 트리플루오로메틸페닐, 브로모피리딘일, 트리플루오로피리딘일, (Boc)메틸아미노이소프로필, 메틸아미노이소프로필, (Boc)아미노사이클로프로필, 메틸프로필, 디메틸프로필, 아미노사이클로프로필, (Boc)아미노(메틸)사이클로프로필, 퓨라닐, 메틸피라졸릴, 싸이아졸릴, 퀴놀린일, 피라진일, 디메틸아미노사이클로프로필, 메틸피라졸릴, 디메틸아미노이소프로필, 메틸옥세탄일, (Boc)피롤리딘일, (에틸피페라지닐)이소프로필 또는 메틸아미노이소프로필인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 R_3 과 R_4 또는 R_5 가 서로 결합을 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 R_4 와 R_5 가 서로 결합하여 사이클로헥실리텐을 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, n이 0, 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

- (1) (R)-N-(1-(2-아미노피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- (2) (R)-N-(1-(2,6-디아미노-5-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- (3) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- (4) (R)-N-(1-(5-클로로-2-(사이클로프로필아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- (5) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-메틸사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- (6) N-((R)-1-(5-클로로-2-((1R,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- (7) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(디메틸아미노)사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- (8) (R)-N-(1-(2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- (9) (R)-N-(1-(5-플루오로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- (10) (R)-N-(1-(5-브로모-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- (11) (R)-N-(1-(5-메틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- (12) (R)-N-(1-(5-사이클로프로필-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- (13) (R)-N-(1-(2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- (14) (S)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- (15) N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아제티딘-3-일)아크릴아마이드;
- (16) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)아크릴아마이드;
- (17) N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)아크릴아마이드;
- (18) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)부트-2-인아마이드;
- (19) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-((디메틸아미노)메틸)아크릴아마이드;
- (20) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아마이드;
- (21) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-페닐에텐설포나아마이드;
- (22) (R,Z)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-3-페닐아크릴아마이드;
- (23) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드;
- (24) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- (25) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-(사이클로프로필메틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-

일)아크릴아마이드;

(26) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(27)

(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(28) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(29) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(30) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(31) N-(R)-1-(5-클로로-2-((4-(R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(32) N-(R)-1-(5-클로로-2-((4-((4aR, 7aR)-헥사하이드로-1H-피롤로[3, 4-b]피리딘-6(2H)-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(33) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((3-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(34) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(2-모폴리노에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(35) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((3-(2-모폴리노에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(36) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-모폴리노페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(37) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(38) (R)-4-((4-(3-아크릴아마이드피롤리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시-N-(1-메틸피페리딘-4-일)벤즈아마이드;

(39) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-에틸피페라진-1-카보닐)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(40) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((3-(4-에틸피페라진-1-카보닐)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(41)

(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(N,N-디메틸설폰아미드)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(42) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(43) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((1-(2-모폴리노에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(44) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(45) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(46) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((6-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

(47) (R)-2-((4-(3-아크릴아마이드피롤리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-N-(2-모폴리노에틸)티아졸-4-

카복스아마이드;

(48) (R)-2-((4-(3-아크릴아미도피롤리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-N-(2-모폴리노에틸)티아졸-5-카복스아마이드;

(49) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-5-메틸헥스-2-엔아마이드;

(50) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-사이클로프로필아크릴아마이드.

(51) (R,Z)-에틸-2-((1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)카바모일)-3-페닐아크릴레이트;

(52) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드;

(53) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-페닐아크릴아마이드;

(54) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(1-메틸-1*H*이미다졸-2-일)아크릴아마이드;

(55) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(4-메틸싸이아졸-2-일)아크릴아마이드;

(56) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-사이클로헥실아크릴아마이드;

(57) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(*m*-톨일)아크릴아마이드;

(58) (R,E)-3-(3-브로모페닐)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노아크릴아마이드;

(59) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(3-트리플루오로메틸)페닐)아크릴아마이드;

(60) (R,E)-3-(6-브로모피리딘-2-일)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노아크릴아마이드;

(61) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아크릴아마이드;

(62) (R,E)-tert-부틸-(5-((1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노-4-시아노-2-메틸-5-옥소헵트-3-엔-2-일)(메틸)카바메이트;

(63) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-4-메틸-4-(메틸아미노)헵트-2-엔아마이드;

(64) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(*o*-톨일)아크릴아마이드;

(65) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(*p*-톨일)아크릴아마이드;

(66) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-2-사이클로헥실리덴아세트아마이드;

(67) (R,E)-tert-부틸-(1-(3-((1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-2-시아노-3-옥스포프-1-엔-1-일)사이클로프로필)카바메이트;

(68) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-2-

시아노-5,5-디메틸헥스-2-엔아마이드;

(69) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로-2-}((4-(4\text{-메틸피페라진-1-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})\text{아미노})-2\text{-시아노-4,4-디메틸헥트-2-엔아마이드};$

(70) $(R,E)-3-(1\text{-아미노사이클로프로필})-N-(1-(5\text{-클로로-2-}((4-(4\text{-메틸피페라진-1-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})-2\text{-시아노아크릴아마이드};$

(71) $(R,E)\text{-tert-부틸-}(1-(3-((1-(5\text{-클로로-2-}((4-(4\text{-메틸피페라진-1-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})\text{아미노})-2\text{-시아노-3-옥소프-1-엔-1-일})\text{사이클로프로필})\text{(메틸)카바메이트};$

(72) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로-2-}((4-(4\text{-메틸피페라진-1-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})-2\text{-시아노-3-(퓨란-2-일)아크릴아마이드};$

(73) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로-2-}((4-(4\text{-메틸피페라진-1-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})-2\text{-시아노-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아마이드};$

(74) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로-2-}((4-(4\text{-메틸피페라진-1-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})-2\text{-시아노-3-(싸이아졸-2-일)아크릴아마이드};$

(75) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로-2-}((4-(4\text{-메틸피페라진-1-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})-2\text{-시아노-3-(피리딘-3-일)아크릴아마이드};$

(76) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로-2-}((4-(4\text{-메틸피페라진-1-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})-2\text{-시아노-3-(피리딘-4-일)아크릴아마이드};$

(77) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로-2-}((4-(4\text{-메틸피페라진-1-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})-2\text{-시아노-3-(퀴놀린-2-일)아크릴아마이드};$

(78) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로-2-}((4-(4\text{-메틸피페라진-1-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})-2\text{-시아노-3-(피라진-2-일)아크릴아마이드};$

(79) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로-2-}((4-(4\text{-메틸피페라진-1-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})-2\text{-시아노-3-(2-(디메틸아미노)페닐)아크릴아마이드};$

(80) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로-2-}((4-(4\text{-메틸피페라진-1-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})-2\text{-시아노-3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)아크릴아마이드};$

(81) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로-2-(사이클로프로필아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})-2\text{-시아노-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드};$

(82) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로-2-}((4\text{-디에틸아미노})\text{부틸})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})-2\text{-시아노-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드};$

(83) $(R,E)-2\text{-시아노-}N-(1-(2-((4-(4\text{-메틸피페라진-1-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드};$

(84) $(R,E)-2\text{-시아노-}N-(1-(5\text{-사이클로프로필-2-}((4-(4\text{-메틸피페라진-1-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드};$

(85) $(R)-N-(1-(5\text{-클로로-2-}((3-(2\text{-모폴리노에톡시)페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})\text{아크릴아마이드};$

(86) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로-2-}((4-(4\text{-메틸피페라진-1-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})-2\text{-시아노-4-(디메틸아미);$

(87) $(R)\text{-tert-부틸-}2-((E)-3-((R)-N-(1-(5\text{-클로로-2-}((4-(4\text{-메틸피페라진-1-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})\text{아미노})-2\text{-시아노-3-옥소프-1-엔-1-일})\text{피롤리딘-1-카복실레이트};$

(88) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로-2-}((4-(4\text{-메틸피페라진-1-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})-2\text{-시아노-4-(4-에틸피페라진-1-일)-4-메틸헥트-2-엔아마이드};$

(89) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로-2-}((4-(4\text{-메틸피페라진-1-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘-4-일})\text{피롤리딘-3-일})-2\text{-시아노-3-(1-(디메틸아미노)사이클로프로필)아크릴아마이드};$

(90) (R,E) - N -(1-(5-클로로-2-(사이클로프로필아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-4-(디메틸아미노)4-메틸펜트-2-엔아마이드;

(91) (R,E) - N -(1-(5-클로로-2-((4-(디메틸아미노)사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-4-메틸-4-(메틸아미노)펜트-2-엔아마이드; 및

(92) (R,E) - N -(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노- N -메틸-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 활성 성분으로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 TAK1 키나아제의 활성을 저해하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 암 또는 종양을 예방 또는 치료하기 위한 것임을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 암 또는 종양이 간암(liver cancer), 간세포암(hepatocellular carcinoma), 갑상선암(thyroid cancer), 결장암(colorectal cancer), 고환암(testicular cancer), 골암(bone cancer), 구강암(oral cancer), 기저세포암(basal cell carcinoma), 난소암(ovarian cancer), 뇌종양(brain tumor), 담낭암(gallbladder carcinoma), 담도암(biliary tract cancer), 두경부암(head and neck cancer), 대장암(colorectal cancer), 방광암(vesical carcinoma), 혀암(tongue cancer), 식도암(esophageal cancer), 신경교종(glioma), 신경교아종(glioblastoma), 신장암(renal cancer), 악성흑색종(malignant melanoma), 위암(gastric cancer), 유방암(breast cancer), 육종(sarcoma), 인두암(pharynx carcinoma), 자궁암(uterine cancer), 자궁경부암(cervical cancer), 전립선암(prostate cancer), 직장암(rectal cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 폐암(lung cancer), 또는 피부암(skin cancer)인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 14

제10항의 약학적 조성물을 포함하는 약학적 제제.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 약학적 제제가 정제, 환제, 산제, 캡슐제, 시럽 또는 에멀전 형태인 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

청구항 16

제15항에 있어서, 세포 신호 전달 억제제, 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사제, 삼입 항암제, 토포아이스머라제 억제제, 면역요법제, 항-호르몬제 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 약제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 피리미딘 유도체 화합물 및 이의 용도에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 TAK1 키나아제에 대한 저해 활성을 갖는 신규한 피리미딘 유도체 화합물 및 이를 포함하는 암 또는 종양의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 단백질 키나아제(protein kinase)는 단백질의 타이로신, 세린 또는 트레오닌 잔기에 존재하는 하이드록시기의 인산화 반응을 통한 세포내 신호전달 과정에서 중요한 역할을 담당하는 효소로서, 세포의 성장, 분화 및 증식 등에 깊숙이 관여한다.

[0003] 세포가 항상성을 유지하기 위해서는 세포 내 신호전달 과정의 켜짐과 꺼짐이 균형을 이루어야 한다. 그러나 특정 단백질 키나아제의 과발현 또는 돌연변이에 의해 정상적인 세포 내 신호전달 과정이 붕괴(주로 세포내 신호 전달이 계속 되는 상태)되면 각종 암, 염증성 질환, 대사성 질환 또는 뇌질환 등 다양한 질병이 유발된다. 단백질 키나아제는 인간 전체 유전자의 약 1.7%에 해당하는 518종이 존재하는 것으로 추정되는데, 크게 타이로신 단백질 키나아제(90종 이상)와 세린/트레오닌 단백질 키나아제로 양분된다.

[0004] 의학적으로 중요한 세린/트레오닌 키나아제에는 미토겐-활성화 단백질 키나아제(MAPK)의 패밀리가 포함되며, 이들은 다양한 생물학적 프로세스에 작용한다. MAPK는 특정한 티로신 및 트레오닌 잔기에서 MAPK 키나아제(MAPKK)에 의해 인산화됨으로써 활성화되며, MAPKK는 세린 및 세린/트레오닌 잔기에서 MAPKK 키나아제(MAPKKK)에 의해 인산화됨으로써 활성화된다. MAPKKK 군에는, MEKK1, MEKK3, NIK 및 ASK1 및 Raf를 포함한 몇 가지가 포함된다. 사이토카인, 증식인자 및 환경 스트레스를 포함한 여러 가지 세포외 자극에 따른 MAPKKK의 활성화에는 여러 가지 메커니즘이 관계한다.

[0005] 트랜스포밍 증식 인자-β(TGF-β)-활성화 키나아제1(TGF beta-Activated Kinase-1, TAK1)는 미토겐 활성화 단백질 키나아제 키나아제 키나아제(MAPKKK) 군의 일원이며, 트랜스포밍 증식인자-β, 인터루킨-1(IL-1), 종양괴사인자-α(TNF-α), 지질다당류(lipopolysaccharide), NF-κB 리간드의 수용체 활성화제(activator)(예컨대, 파골세포의 분화 및 활성화를 조절한다) 및 IL-8에 의해 자극되는 신호 전달 경로에 있어서 중요한 역할을 수행한다. TAK1은 c-Jun N 말단 키나아제(JNK) 및 p38 MAPK 양쪽의 단계반응(cascade)을 조절하고, 이때 MAPK 키나아제류인 MKK4 및 MKK3/6을 각각 인산화한다.

[0006] NF-κB 인자는, 아포토시스, 세포주기, 형질전환(transformation), 면역응답 및 세포접착에 관계하는 여러 가지의 유전자의 발현을 조절한다. TAK1은 IκB 키나아제(IKK) 신호 전달경로를 조절하여, 전사인자 AP-1 및 NF-κB의 활성화를 발생시킨다. 또한, TAK1은 Wnt 신호전달경로의 음성 조절인자(negative regulator)이며, TAK1은 β-카테닌 및 T-세포 인자/림프 증식 인자의 복합체에 의해 증개되는 전사 조절을 하향 조정(down-regulates)한다. TNF-α 및 IL-1β 유도에 의한 신호 전달에 있어서의 TAK1의 역할은 포유동물세포에 있어서의 TAK1 RNAi 실험으로부터 확인할 수 있으며, 이때 TNF-α 및 IL-1에 의해 유도되는 NF-κB 및 MAPK의 활성화는 양쪽 모두 저해되었다.

[0007] 키나아제 실활(dead) TAK1의 과잉발현은 IL-1 및 TNF 유도에 의한 JNK/p38 및 NF-κB 활성화를 양쪽 모두 저해한다. TAK1-/-마우스의 배아섬유아세포는 IL-1 유도에 의한 신호 전달이 감소하여 약하고, 미발달 치사(embryonic lethal)된다. 성체 마우스의 심근에서 압력 과부하 후의 TAK1이 활성화된다. 심근의 구성성 활성 TAK1의 발현은 형질전환 마우스의 심근비대 및 심부전을 유발한다.

[0008] TAK1은, TAK1 결합단백질(TAB1)이 TAK1의 N-말단 키나아제 도메인과 회합함으로써 활성화된다. TAK1의 회합 및 활성화에는 TAB1의 C-말단 68개의 아미노산으로 충분하다고 보고되었다. 그러나, 보다 최근의 연구에 의해, 요구되는 최소 TAB1 세그먼트에는 단지 잔기 480-495가 포함된다는 것이 밝혀졌다. TAB1의 결실변이체는, 방향족 Phe484 잔기가 TAK1 결합에 있어서 결정적임을 보여준다. 키나아제 활성화 고리에서의 트레오닌/세린잔기의 자기인산화는 TAB1-유발에 의한 TAK1 활성화에 필요하고, Ser192Ala 변이는 키나아제 활성을 나타내지 않기 때문에, Ser192는 가장 가능성이 있는 후보라고 생각된다.

[0009] TAK1은 염증성 NF-κB 신호 전달 경로에 있어서의 핵심 분자이기 때문에, TAK1 저해제는 염증 및 조직파괴에 관

런된 질환, 예컨대 류마티스성 관절염 및 염증성장질환(클론병), 또한 세포 프로세스, 예컨대 스트레스 반응, 아포토시스, 증식 및 분화에 효과적이다.

[0010] 여러가지의 염증성 사이토카인 및 내독소가 내재성 TAK1의 키나아제 활성을 유발한다는 점, 및 TAK1의 초파리 (*Drosophila*) 상동인 초파리에서의 호스트 방어 신호 전달에 필수적인 분자임이 최근 확인되었다. TAK1의 천연 저해제인 5Z-7-옥소제아에놀(5Z-7-oxozeaenol)은 8 nM의 IC₅₀ 값을 갖는 것으로 확인되었다. 5Z-7-옥소제아에놀은 MAPKKK 군 내에서 TAK1에 대하여 선택적인 것으로 보이고, 피크릴 클로라이드에 의해 유도된 귀 부종 마우스 모델의 염증을 경감한다.

[0011] TAK1 증가에 의한 생존의 잠재적 메커니즘은, TAK1이 IKK 및 MKK를 인산화하고, 최종적으로 세포 생존에서 역할을 하는 전사 인자인 NF- κ B 및 AP-1 양쪽의 활성화를 일으키는 능력에 의해서 추진된다.

[0012] 또한, TAB1:TAK1:IKK β :NF- κ B 신호 전달축이 지방암 세포에서 이상 형성되어, 그 결과 TGF- β 에 의한 발암성 신호 전달을 가능하게 한다는 것이 보고되었다.

[0013] 또한, TGF- β 신호 전달이 매트릭스 메탈로프로테이나제 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)를 통한 메카니즘을 통해서 종양의 혈관 형성 및 침윤에 관여하고, 또한 TAK1은 TGF β 1-증가에 의한 매트릭스 메탈로프로테이나제 9의 조절 및 전이에 요구된다는 것이 보고되었다. 또한, TGF- β 신호 전달이 상피-간엽이행(epithelial-to-mesenchymal transition)(EMT)을 유도할 수 있어, 종양의 침윤 및 진행에 관여하는 것, 및 그 프로세스에 TAK1이 요구되는 것이 보고되었다. 이와 같이, TAK1은 TGF- β 의 발암 촉진 기능을 선택적으로 저해하는 기회를 제공한다라는 점이 시사되었다.

[0014] 또한, MDP-NOD2 및 LPS-TLR4에 의해 IL-1 β 및 TNF α 의 생성을 유도하는 신호전달경로가 TAK1의 레벨을 수렴한다는 점이 제안되었다.

[0015] 따라서, 약제로서 효과적인 TAK1의 선택적 저해제를 발견하는 것에 관심이 집중되고 있다. 여러 가지 세포 응답에 관여하는 다수의 단백질 키나아제가 있기 때문에, 비선택적 저해제는 원치 않는 부작용을 일으킬 수 있다. 이에 관해, 키나아제의 삼차원 구조는 저해제의 합리적인 설계를 도울 수 있다. TAK1의 결합 포켓의 아미노산 잔기의 결정 및 그들의 결합 포켓의 형상의 결정에 의해, 이 클래스의 효소에 우선적으로 결합하는 선택적 저해제를 설계할 수 있다. TAK1의 결합 포켓의 아미노산 잔기의 결정 및 그들의 결합 포켓의 형상의 결정에 의해, 그들의 결합 포켓에의 화합물의 결합을 측정하고, 예컨대 TAK1에 결합할 수 있는 저해제를 설계하는 것도 가능할 것이다.

[0016] 또한, TAK1이 JNK, p38 및 NF- κ B를 활성화하는 것에 의해, 염증성 신호 전달에 있어서 핵심적인 역할을 하는 것으로 보고되었으며, 이는 TAK1 저해가 염증성 사이토카인에 의해 촉진되는 염증 및 조직파괴의 저지에 효과적임을 시사한다. p38의 저해제도 염증 및 알러지성 장애의 처치를 위해 제안되었다(US 2009/0124604; US 2009/0012079).

선행기술문헌

특허문헌

[0017] (특허문헌 0001) US 2009/0124604

(특허문헌 0002) US 2009/0012079

발명의 내용

해결하려는 과제

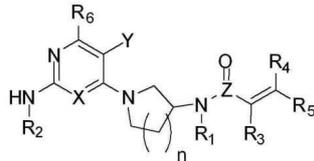
[0018] 본 발명의 목적은 TAK1 키나아제에 대한 저해 활성이 우수한 신규한 피리미딘 유도체 화합물을 제공하는 것이다.

[0019] 본 발명의 다른 목적은 상기 화합물을 활성 성분으로 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0020] 상기 목적에 따라, 본 발명은 하기 화학식 1의 피리미딘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 제공한다:

화학식 1



[0021]

[0022] 상기 식에서,

[0023] X는 CH 또는 N이고;

[0024] Y는 H, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₃₋₁₀사이클로알킬 또는 할로C₁₋₃알킬이며;

[0025] Z는 C 또는 S=O이고;

[0026] R₁은 H 또는 C₁₋₆알킬이며;

[0027] R₂는 H, C₁₋₆알킬, C₃₋₁₀사이클로알킬, 3 내지 10원의 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₂아릴 또는 5 내지 12원의 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 OH, 할로젠, C₁₋₆알킬, 디C₁₋₆알킬아미노, C₁₋₆알콕시, 할로C₁₋₃알킬, (디C₁₋₆알킬아미노)헤테로사이클로알킬, (하이드록시C₁₋₆알킬)헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, (C₁₋₆알킬)헤테로사이클로알킬, ((C₃₋₁₀사이클로알킬)C₁₋₆알킬)헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)C₁₋₆알콕시, ((C₁₋₆알킬)헤테로사이클로알킬)카보닐, (디C₁₋₆알킬아미노)설파모일, (헤테로사이클로알킬)C₁₋₆알킬, ((C₁₋₆알킬)헤테로사이클로알킬)아미노카보닐, ((헤테로사이클로알킬)C₁₋₆알킬)아미노카보닐 및 (디C₁₋₆알킬아미노)C₁₋₆알킬(C₁₋₆알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있으며;

[0028] R₃은 H, 할로젠, CN, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₃알킬, C₁₋₆알콕시카보닐 또는 (디C₁₋₆알킬아미노)C₁₋₆알킬이고,

[0029] R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, C₆₋₁₂아릴, C₃₋₆사이클로알킬, 3 내지 10원의 헤테로사이클로알킬, 아미노, (아미노)C₁₋₆알킬, (아미노)C₃₋₆사이클로알킬, (아미노)C₆₋₁₂아릴, (아미노)(3 내지 10원의 헤테로사이클로알킬) 또는 5 내지 12원의 헤테로아릴이며(이때, 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유할 수 있으며, 각각 독립적으로 할로젠, C₁₋₄알킬 및 CF₃로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서, 상기 아미노는 H, 할로젠, CN, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₆알콕시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고, 상기 R₄와 R₅는 서로 결합하여 고리를 형성할 수 있다), 여기서 상기 R₃과 R₄ 또는 R₅는 서로 결합을 형성할 수 있고;

[0030] R₆은 H, 아미노 또는 C₁₋₆알킬이며;

[0031] n은 0 내지 3의 정수이다.

[0032] 상기 다른 목적에 따라, 본 발명의 상기 화합물을 활성 성분으로 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0033] 본 발명에 따른 화학식 1의 피리미딘 유도체는 TAK1 키나아제에 대한 저해 활성이 우수하므로, 암 또는 종양의 예방 또는 치료제로서 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 이하, 본 발명을 보다 상세히 설명한다.

[0035] 본 명세서에 사용되는 용어 '할로겐'은 다른 언급이 없으면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[0036] 본 명세서에 사용되는 용어 '알킬'은 다른 언급이 없으면, 직쇄형 또는 분지형의 탄화수소 잔기를 의미한다.

[0037] 본 명세서에 사용되는 용어 '사이클로알킬'은 다른 언급이 없으면 사이클로프로필 등을 포함한 환상 알킬을 나타낸다.

[0038] 본 명세서에 사용되는 용어 '아릴'은 다른 언급이 없으면 페닐, 나프틸 등을 포함하는 방향족 그룹을 나타낸다.

[0039] 본 명세서에 사용되는 용어 '헤테로사이클로알킬'은 다른 언급이 없으면 O, N 및 S 중에서 선택된 1개 이상, 예를 들어 1개 내지 4개의 헤테로 원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 이상의 환상 알킬을 나타낸다. 모노 헤테로사이클로알킬의 예로는 피페리딘일, 모폴린일, 티아모폴린일, 피롤리딘일, 이미다졸리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 피페라진일 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0040] 본 명세서에 사용되는 용어 '헤테로아릴'은 다른 언급이 없으면 O, N 및 S 중에서 선택된 1개 이상, 예를 들어 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 이상의 방향족 그룹을 의미한다. 모노 사이클릭 헤테로아릴의 예로는 티아졸릴, 옥사졸릴, 티오펜일, 퓨란일, 피롤릴, 이미다졸릴, 이소옥사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다. 바이사이클릭 헤테로아릴의 예로는 인돌릴, 벤조티오펜일, 벤조퓨란일, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퓨린일, 퓨로피리딘일 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0041] 본 발명의 화학식 1의 화합물의 하나의 실시양태에서, Y는 H, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, 사이클로프로필 또는 -CF₃일 수 있다.

[0042] 본 발명의 화학식 1의 화합물의 다른 실시양태에서, R₂는 H, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 피라졸, 피리딘 또는 티아졸이고, 여기서 상기 사이클로프로필, 사이클로헥실, 페닐, 피라졸, 피리딘 또는 티아졸은 각각 독립적으로 OH, 할로겐, C₁₋₆알킬, 디C₁₋₆알킬아미노, C₁₋₆알콕시, 할로C₁₋₃알킬, (디C₁₋₆알킬아미노)헤테로사이클로알킬, (하이드록시C₁₋₆알킬)헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, (C₁₋₆알킬)헤테로사이클로알킬, ((C₃₋₁₀사이클로알킬)C₁₋₆알킬)헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)C₁₋₆알콕시, ((C₁₋₆알킬)헤테로사이클로알킬)카보닐, (디C₁₋₆알킬아미노)설폰아미드, (헤테로사이클로알킬)C₁₋₆알킬, ((C₁₋₆알킬)헤테로사이클로알킬)아미노카보닐, ((헤테로사이클로알킬)C₁₋₆알킬)아미노카보닐 및 (디C₁₋₆알킬아미노)C₁₋₆알킬(C₁₋₆알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있다.

[0043] 본 발명의 화학식 1의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R₃는 H, 할로겐, CN, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₃알킬, C₁₋₆알콕시 카보닐 또는 (디C₁₋₆알킬아미노)C₁₋₆알킬일 수 있다.

[0044] 본 발명의 화학식 1의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 독립적으로 H, 메틸, 메틸부틸, (디메틸아미노)메틸, 페닐, (디메틸아미노)페닐, 피리딘일, 메틸이미다졸릴, 메틸싸이아졸릴,

사이클로헥실, 톨일, 브로모페닐, 트리플루오로메틸페닐, 브로모피리딘일, 트리플루오로피리딘일, (Boc)메틸아미노이소프로필, 메틸아미노이소프로필, (Boc)아미노사이클로프로필, 메틸프로필, 디메틸프로필, 아미노사이클로프로필, (Boc)아미노(메틸)사이클로프로필, 퓨라닐, 메틸피라졸릴, 싸이아졸릴, 퀴놀린일, 피라진일, 디메틸아미노사이클로프로필, 메틸피라졸릴, 디메틸아미노이소프로필, 메틸옥세탄일, (Boc)피롤리디닐, (에틸피페라지닐)이소프로필 또는 메틸아미노이소프로필일 수 있다.

[0045] 본 발명의 화학식 1의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R₃과 R₄ 또는 R₅는 서로 결합을 형성할 수 있으며, R₄와 R₅는 서로 결합하여 사이클로헥실리덴을 형성할 수 있다.

[0046] 본 발명의 화학식 1의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R₆는 H 또는 아미노일 수 있다.

[0047] 본 발명의 화학식 1의 화합물의 또 다른 실시양태에서, n은 0, 1 또는 2일 수 있다.

[0048] 본 발명에 따른 피리미딘 유도체 화합물의 바람직한 예는 다음과 같다:

[0049] (1) (R)-N-(1-(2-아미노피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

[0050] (2) (R)-N-(1-(2,6-디아미노-5-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

[0051] (3)
(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

[0052] (4) (R)-N-(1-(5-클로로-2-(사이클로프로필아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

[0053] (5) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-메틸사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

[0054] (6) N-((R)-1-(5-클로로-2-(((1R,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

[0055] (7) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(디메틸아미노)사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

[0056] (8) (R)-N-(1-(2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

[0057] (9) (R)-N-(1-(5-플루오로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

[0058] (10) (R)-N-(1-(5-브로모-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

[0059] (11) (R)-N-(1-(5-메틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

[0060] (12) (R)-N-(1-(5-사이클로프로필-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

[0061] (13) (R)-N-(1-(2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

[0062] (14) (S)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

[0063] (15) N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아제티딘-3-일)아크릴아마이드;

[0064] (16) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)아크릴아마이드;

[0065] (17) N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)아크릴아마이드;

[0066] (18) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)부트-2-인아마이드;

[0067] (19) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-((디메틸아미노)메틸)아크릴아마이드;

- [0068] (20) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아마이드;
- [0069] (21) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-페닐에텐설포아마이드;
- [0070] (22) (R,Z)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-3-페닐아크릴아마이드;
- [0071] (23) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [0072] (24) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0073] (25) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-(사이클로프로필메틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0074] (26) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0075] (27) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0076] (28) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0077] (29) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0078] (30) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0079] (31) N-((R)-1-(5-클로로-2-((4-((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0080] (32) N-((R)-1-(5-클로로-2-((4-((4aR,7aR)-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0081] (33) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((3-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0082] (34) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(2-모폴리노에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0083] (35) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((3-(2-모폴리노에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0084] (36) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-모폴리노페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0085] (37) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0086] (38) (R)-4-((4-(3-아크릴아미도피롤리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시-N-(1-메틸피페리딘-4-일)벤즈아마이드;
- [0087] (39) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-에틸피페라진-1-카보닐)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0088] (40) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((3-(4-에틸피페라진-1-카보닐)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0089] (41) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(N,N-디메틸설파모일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;

- [0090] (42) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0091] (43) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((1-(2-모폴리노에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0092] (44) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0093] (45) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0094] (46) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((6-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0095] (47) (R)-2-((4-(3-아크릴아마이드피롤리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-N-(2-모폴리노에틸)티아졸-4-카복시아마이드;
- [0096] (48) (R)-2-((4-(3-아크릴아마이드피롤리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-N-(2-모폴리노에틸)티아졸-5-카복시아마이드;
- [0097] (49) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-5-메틸헥스-2-엔아마이드;
- [0098] (50) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-사이클로프로필아크릴아마이드.
- [0099] (51) (R,Z)-에틸-2-((1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)카바모일)-3-페닐아크릴레이트;
- [0100] (52) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [0101] (53) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-페닐아크릴아마이드;
- [0102] (54) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴아마이드;
- [0103] (55) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(4-메틸싸이아졸-2-일)아크릴아마이드;
- [0104] (56) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-사이클로헥실아크릴아마이드;
- [0105] (57) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(*m*-톨일)아크릴아마이드;
- [0106] (58) (R,E)-3-(3-브로모페닐)-N-1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노아크릴아마이드;
- [0107] (59) (R,E)-N-1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(3-트리플루오로메틸)페닐)아크릴아마이드;
- [0108] (60) (R,E)-3-(6-브로모피리딘-2-일)-N-1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노아크릴아마이드;
- [0109] (61) (R,E)-N-1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [0110] (62) (R,E)-tert-부틸-(5-((1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노-4-시아노-2-메틸-5-옥소펜트-3-엔-2-일)(메틸)카바메이트;

- [0111] (63) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로}-2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})-2\text{-시아노}-4\text{-메틸}-4\text{-}(\text{메틸아미노})\text{펜트}-2\text{-엔아마이드}$;
- [0112] (64) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로}-2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})-2\text{-시아노}-3\text{-}(\text{o}\text{-톨일})\text{아크릴아마이드}$;
- [0113] (65) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로}-2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})-2\text{-시아노}-3\text{-}(\text{p}\text{-톨일})\text{아크릴아마이드}$;
- [0114] (66) $(R)-N-(1-(5\text{-클로로}-2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})-2\text{-시아노}-2\text{-사이클로헥실리덴아세트아마이드}$;
- [0115] (67) $(R,E)\text{-tert-부틸}-(1-(3-((1-(5\text{-클로로}-2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})\text{아미노})-2\text{-시아노}-3\text{-옥소프로프}-1\text{-엔}-1\text{-일})\text{사이클로프로필})\text{카바메이트}$;
- [0116] (68) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로}-2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})\text{아미노})-2\text{-시아노}-5,5\text{-디메틸헥스}-2\text{-엔아마이드}$;
- [0117] (69) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로}-2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})\text{아미노})-2\text{-시아노}-4,4\text{-디메틸펜트}-2\text{-엔아마이드}$;
- [0118] (70) $(R,E)-3\text{-}(1\text{-아미노사이클로프로필})-N-(1-(5\text{-클로로}-2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})-2\text{-시아노아크릴아마이드}$;
- [0119] (71) $(R,E)\text{-tert-부틸}-(1-(3-((1-(5\text{-클로로}-2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})\text{아미노})-2\text{-시아노}-3\text{-옥소프로프}-1\text{-엔}-1\text{-일})\text{사이클로프로필})\text{(메틸)카바메이트}$;
- [0120] (72) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로}-2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})-2\text{-시아노}-3\text{-}(\text{퓨란}-2\text{-일})\text{아크릴아마이드}$;
- [0121] (73) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로}-2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})-2\text{-시아노}-3\text{-}(1\text{-메틸}-1H\text{-피라졸}-4\text{-일})\text{아크릴아마이드}$;
- [0122] (74) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로}-2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})-2\text{-시아노}-3\text{-}(\text{싸이아졸}-2\text{-일})\text{아크릴아마이드}$;
- [0123] (75) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로}-2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})-2\text{-시아노}-3\text{-}(\text{피리딘}-3\text{-일})\text{아크릴아마이드}$;
- [0124] (76) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로}-2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})-2\text{-시아노}-3\text{-}(\text{피리딘}-4\text{-일})\text{아크릴아마이드}$;
- [0125] (77) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로}-2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})-2\text{-시아노}-3\text{-}(\text{퀴놀린}-2\text{-일})\text{아크릴아마이드}$;
- [0126] (78) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로}-2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})-2\text{-시아노}-3\text{-}(\text{피라진}-2\text{-일})\text{아크릴아마이드}$;
- [0127] (79) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로}-2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})-2\text{-시아노}-3\text{-}(\text{2-(디메틸아미노)페닐})\text{아크릴아마이드}$;
- [0128] (80) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로}-2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})-2\text{-시아노}-3\text{-}(1\text{-메틸}-1H\text{-피라졸}-3\text{-일})\text{아크릴아마이드}$;
- [0129] (81) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로}-2\text{-}(\text{사이클로프로필아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})-2\text{-시아노}-3\text{-}(\text{피리딘}-2\text{-일})\text{아크릴아마이드}$;
- [0130] (82) $(R,E)-N-(1-(5\text{-클로로}-2-((4\text{-디에틸아미노})\text{부틸})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})-2\text{-시아노}-3\text{-}(\text{피리딘}-2\text{-일})\text{아크릴아마이드}$;
- [0131] (83) $(R,E)-2\text{-시아노}-N-(1-(2-((4-(4\text{-메틸피페라진}-1\text{-일})\text{페닐})\text{아미노})\text{피리미딘}-4\text{-일})\text{피롤리딘}-3\text{-일})-3\text{-}(\text{피리딘}-2\text{-일})\text{아크릴아마이드}$;

- [0132] (84) *(R,E)*-2-시아노-*N*-(1-(5-사이클로프로필-2-((4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [0133] (85) *(R)*-*N*-(1-(5-클로로-2-((3-(2-모폴리노에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드;
- [0134] (86) *(R,E)*-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-4-(디메틸아미);
- [0135] (87) *(R)*-*tert*-부틸-2-((*E*)-3-((*R)*-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-2-시아노-3-옥소프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트;
- [0136] (88) *(R,E)*-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-4-(4-에틸피페라진-1-일)-4-메틸펜트-2-엔아마이드;
- [0137] (89) *(R,E)*-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(1-(디메틸아미노)사이클로프로필)아크릴아마이드;
- [0138] (90) *(R,E)*-*N*-(1-(5-클로로-2-(사이클로프로필아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-4-(디메틸아미노)4-메틸펜트-2-엔아마이드;
- [0139] (91) *(R,E)*-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-(디메틸아미노)사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-4-메틸-4-(메틸아미노)펜트-2-엔아마이드; 및
- [0140] (92) *(R,E)*-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-*N*-메틸-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드.

[0141] 본 발명은 또한 상기 화학식 1로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 약학적으로 허용가능한 염은 인체에 독성이 낮고 모화합물의 생물학적 활성과 물리화학적 성질에 악영향을 주지 않아야 한다. 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용가능한 유리산과 화학식 1의 염기 화합물의 산부가염, 알칼리 금속염(나트륨염 등)과 알칼리 토금속염(칼슘염 등), 유기염기와 화학식 1의 카복실산 구조와의 유기염기부가염, 아미노산부가염 등이 가능하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0142] 본 발명에 따른 화합물의 바람직한 염의 형태로는 무기산 또는 유기산과의 염을 들 수 있다. 이때, 무기산은 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산, 브롬산 등이 사용될 수 있다. 또한, 유기산은 초산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, *p*-톨루엔설폰산, 푸마린산, 말레산, 말론산, 프탈산, 숙신산, 젖산, 구연산, 시트르산, 글루콘산, 타타르산, 살리실산, 말산, 옥살산, 벤조산, 엠본산, 아스파르트산, 글루탐산 등이 사용될 수 있다. 유기염기부가염 제조에 사용될 수 있는 유기염기는 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, 디사이클로헥실아민 등이다. 아미노산부가염 제조에 사용될 수 있는 아미노산은 알라닌, 글라이신 등의 천연아미노산이다. 상기 예시된 무기산, 유기산, 유기염기 및 아미노산 외에 다른 산 또는 염기가 사용될 수 있음은 당해 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 자명할 것이다.

[0143] 상기 염은 통상적인 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어 상기한 화학식 1의 화합물을 메탄올, 에탄올, 아세톤, 1,4-디옥산과 같은 물과 섞일 수 있는 용매에 녹인 다음에 유리산 또는 유리염기를 가한 후에 결정화시켜 제조할 수 있다.

[0144] 한편, 본 발명에 따른 화합물들은 비대칭 탄소중심을 가질 수 있으므로 *R* 또는 *S* 이성질체 또는 라세믹 화합물로서 존재할 수 있으며 이들 모든 광학이성질체 및 혼합물은 본 발명의 범위에 포함될 수 있다.

[0145] 그 외에도, 화학식 1의 화합물의 수화물 또는 용매화물 형태도 본 발명의 범위에 포함될 수 있다.

[0146] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 피리미딘 유도체 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 활성 성분으로 함유하는 약학적 조성물을 제공한다.

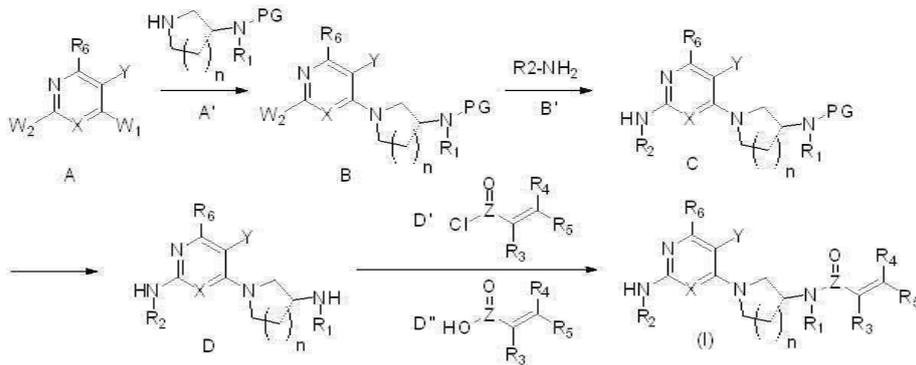
[0147] 상기 약학적 조성물은 TAK1 키나아제의 활성을 저해함으로써, 암 또는 종양을 예방 또는 치료한다.

[0148] 또한, 상기 암 또는 종양의 구체적인 예로는 간암(liver cancer), 간세포암(hepatocellular carcinoma), 갑상선암(thyroid cancer), 결장암(colorectal cancer), 고환암(testicular cancer), 골암(bone cancer), 구강암

(oral cancer), 기저세포암(basal cell carcinoma), 난소암(ovarian cancer), 뇌종양(brain tumor), 담낭암(gallbladder carcinoma), 담도암(biliary tract cancer), 두경부암(head and neck cancer), 대장암(colorectal cancer), 방광암(vesical carcinoma), 설암(tongue cancer), 식도암(esophageal cancer), 신경교종(glioma), 신경교아종(glioblastoma), 신장암(renal cancer), 악성흑색종(malignant melanoma), 위암(gastric cancer), 유방암(breast cancer), 육종(sarcoma), 인두암(pharynx carcinoma), 자궁암(uterine cancer), 자궁경부암(cervical cancer), 전립선암(prostate cancer), 직장암(rectal cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 폐암(lung cancer), 또는 피부암(skin cancer)을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않으며 기타 고형암 등도 포함한다.

- [0149] 한편, 본 발명은 전술한 약학적 조성물을 포함하는 약학적 제제를 제공한다.
- [0150] 상기 약학적 제제는 유효성분 외에 통상의 무독성의 약학적으로 허용가능한 첨가제, 예를 들면 담체, 보강제 및 부형제 등이 첨가되어 통상적인 방법에 따라 제제화될 수 있다.
- [0151] 본 발명의 약학적 제제는 정제, 환제, 산제, 캡슐제, 시럽 또는 에멀전 등의 다양한 경구 투여 형태 또는 주사제 등의 근육내, 정맥내 또는 피하 투여와 같은 비경구 투여 형태일 수 있으며, 바람직하게는 경구 투여 형태일 수 있다.
- [0152] 본 발명의 약학적 제제에 사용될 수 있는 부형제로는 감미제, 결합제, 용해제, 용해보조제, 습윤제, 유화제, 등장화제, 흡착제, 붕해제, 산화방지제, 방부제, 활택제, 충전제, 방향제 등이 포함될 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 예를 들면 부형제로서 락토스, 텍스트로스, 슈크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로오스, 글라이신, 실리카, 탈크, 스테아린산, 스테린, 마그네슘 스테아린산염, 마그네슘 알루미늄 규산염, 녹말, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 알지닌산, 소듐 알진산염, 메틸셀룰로오스, 소듐 카복실메틸셀룰로오스, 아가, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼슘, 오렌지 엷센스, 딸기 엷센스, 바닐라 향 등이 사용될 수 있다.
- [0153] 본 발명의 약학적 제제가 경구 투여 형태인 경우, 사용되는 담체의 예로는 셀룰로오스, 규산칼슘, 옥수수전분, 락토오스, 슈크로스, 텍스트로스, 인산칼슘, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 젤라틴, 탈크 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0154] 본 발명의 약학적 제제가 주사제 형태인 경우 상기 담체로는 물, 식염수, 포도당 수용액, 유사 당수용액, 알콜, 글리콜, 에테르, 오일, 지방산, 지방산에스테르, 글리세라이드 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0155] 본 발명에 따른 약학적 제제는 암 또는 종양을 치료하기 위한 다른 항암제와 함께 병용 투여됨으로써, 병용 투여된 항암제의 치료효과를 강화시킬 수 있다.
- [0156] 상기 암 또는 종양을 치료하기 위한 다른 항암제의 예로는 세포 신호 전달 억제제(이매티닙, 게피티닙, 볼테조립, 엘로티닙, 소라페닙, 수니티닙, 다사티닙, 보리노스타트, 라파티닙, 템시로리무스, 닐로티닙, 에버롤리무스, 파조파닙, 트라스투주맵, 베바시주맵, 세톡시맵, 라니비주맵, 폐갑타닙 및 파니투무맵 등), 유사분열 억제제(파클리탁셀, 빈크리스틴 및 빈블라스틴 등), 알킬화제(시스플라틴, 사이클로포스파마이드, 크로마부실 및 카무스틴 등), 항-대사제(메소트렉세이트 및 5-FU 등), 삼입 항암제(액티노마이신, 안트라사이클린, 블레오마이신 및 마이토마이신-C 등), 토포아이스머라제 억제제(이리노테칸, 토포테칸 및 테니포사이드 등), 면역요법제(인터루킨 및 인터페론 등) 및 항-호르몬제(타목시펜 및 랄록시펜 등) 계열의 약물을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않으며, 이들 중에서 선택된 1개 이상의 약제가 본 발명의 약학적 제제와 복합 제제화되거나 또는 병용 처방될 수 있다. 따라서, 본 발명의 약학적 제제는 이들 약제들을 유효성분으로서 추가로 포함할 수 있다.
- [0157] 본 발명에 따른 화합물의 인체에 대한 투여용량은 일반적으로 몸무게가 70 kg인 성인환자를 기준으로 할 때 1 mg/일 내지 1,000 mg/일의 범위인 것이 바람직하다. 본 발명에 따른 화합물은 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수 있다. 상기 투여용량은 환자의 건강상태, 나이, 몸무게 및 성별과, 투여형태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 이에 따라 본 발명의 범주는 상기 제시한 투여용량에 국한되지는 않는다.
- [0158] 이하, 본 발명의 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 구체적으로 설명한다.
- [0159] 본 발명의 화학식 1의 화합물 중 일부 화합물은 하기 반응식 1과 같이 제조될 수 있다.

[0160] [반응식 1]



[0161]

[0162]

상기 화학식 A의 화합물을 화학식 A'의 화합물과 아민치환반응시켜 화학식 B의 화합물을 제조한다. 이때 상기 반응은 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘 등의 유기염기; 또는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수소화나트륨 등의 무기염기를 반응액에 첨가하거나 또는 비첨가하여 수행될 수 있고, 이때 바람직한 염기의 당량은 화학식 A의 화합물 1 당량을 기준으로 1 내지 5 당량이다. 반응에 사용되는 용매는 디메틸설폭사이드, N,N-디메틸 포름아미드, 아세트ونی트릴, 테트라하이드로퓨란 등의 극성 비양성자성 용매; 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 2-부탄올 등의 극성 양성자성 용매; 또는 톨루엔, 1,4-디옥산 등의 비극성 비양성자성 용매를 사용할 수 있다. 반응온도는 0 내지 150℃일 수 있으며, 바람직하게는 상온 내지 100℃이다.

[0163]

이후, 상기 화학식 B의 화합물을 화학식 B'의 화합물과 반응시켜 화학식 C의 화합물을 제조한다. 이때 상기 반응은 반응액에 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘 등의 유기염기; 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수소화나트륨 등의 무기염기; 트리플루오로아세트산, 톨루엔설폰산 등의 유기산; 또는 염산, 황산, 인산 등의 무기산을 첨가하거나 또는 비첨가하여 수행될 수 있고, 이때 바람직한 염기 또는 산의 당량은 화학식 B의 화합물 1 당량을 기준으로 0.1 내지 5 당량이다. 반응에 사용되는 용매는 디메틸설폭사이드, N,N-디메틸 포름아미드, 아세트ونی트릴, 테트라하이드로퓨란 등의 극성 비양성자성 용매; 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 2-부탄올 등의 극성 양성자성 용매; 또는 톨루엔, 1,4-디옥산 등의 비극성 비양성자성 용매를 사용할 수 있다. 반응온도는 0℃ 내지 150℃일 수 있으며, 바람직하게는 50℃ 내지 100℃이다.

[0164]

이후, 상기 화학식 C의 화합물로부터 탈보호반응을 통해 상기 화학식 D의 화합물을 제조한다. 이때 보호기 PG는 t-부톡시카보닐(Boc), 카보벤질옥시(CBz) 등일 수 있다. 탈보호반응을 위한 반응시약으로는 염산, 트리플루오로아세트산을 염화메틸렌, 테트라하이드로퓨란, 1,4-디옥산 등의 용매와 혼합 또는 단독으로 사용할 수 있다.

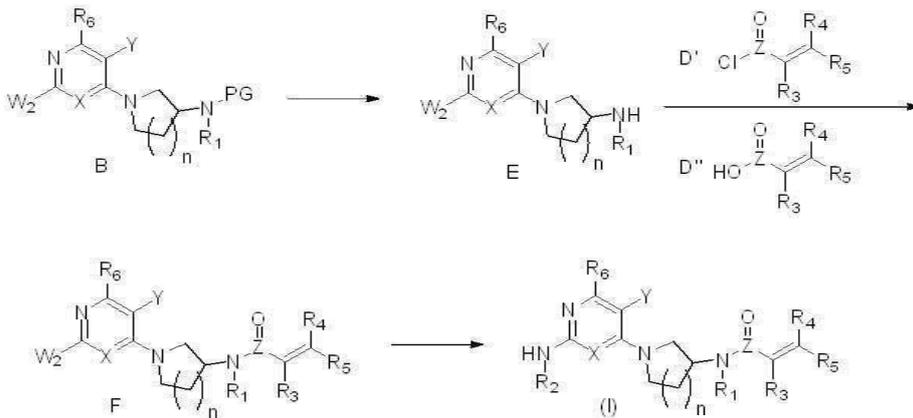
[0165]

이후, 상기 화학식 D의 화합물을 상기 화학식 D' 또는 D''의 화합물과 축합반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 제조한다. 화학식 D''의 화합물을 이용하는 경우, 축합반응용 시약을 첨가하여 제조할 수 있고, 이때 축합반응용 시약은 EDCI(1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드), HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) 등을 사용할 수 있고, 사용량은 화학식 D의 화합물 1 당량을 기준으로 1 내지 10 당량이며, 바람직하게는 1 내지 3 당량이다. 화학식 (I)을 제조하기 위한 축합반응은 반응액에 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘 등의 유기염기; 또는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소나트륨 등의 무기염기를 첨가하거나 또는 비첨가하여 수행할 수 있고, 이때 바람직한 염기의 당량은 화학식 D의 화합물 1 당량을 기준으로 1 내지 5 당량이다. 촉매로는 N,N-디메틸피리딘, 히드록시벤조트리아졸(HOBT) 등을 첨가하거나 비첨가하여 반응할 수 있고, 이때 바람직한 촉매량은 화학식 D의 화합물 1 당량을 기준으로 0.1 내지 1당량이다. 반응용매는 N,N-디메틸 포름아미드, 아세트ونی트릴, 테트라하이드로퓨란, 염화메틸렌, 1,4-디옥산 등의 비양성자성 용매를 사용할 수 있다. 반응온도는 0℃ 내지 150℃일 수 있으며, 바람직하게는 0℃ 내지 50℃이다.

[0166]

또한, 본 발명의 화학식 1의 화합물 중 일부 화합물은 하기 반응식 2와 같이 제조될 수 있다.

[0167] [반응식 2]



[0168]

[0169]

상기 화학식 B의 화합물로부터 탈보호반응을 통해 상기 화학식 E의 화합물을 제조한다. 이때 보호기 PG는 t-부톡시카보닐 (Boc), 카보벤질옥시(CBz) 등일 수 있다. 탈보호반응을 위한 반응시약으로는 염산, 트리플루오로아세트산을 염화메틸렌, 테트라하이드로퓨란, 1,4-디옥산 등의 용매와 혼합 또는 단독으로 사용할 수 있다.

[0170]

상기 화학식 E의 화합물을 **D'** 및 **D''**와 축합반응시켜 화학식 F의 화합물을 제조한다. 화학식 **D''**의 화합물을 이용하는 경우, 축합반응 시약을 첨가하여 제조할 수 있고, 이때 축합반응 시약은 EDCI(1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드), HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 엑사플루오로포스페이트) 등을 사용할 수 있고, 사용량은 화학식 E의 화합물 1 당량을 기준으로 1 내지 10 당량이며, 바람직하게는 1 내지 3 당량이다. 화학식 F의 화합물을 제조하기 위한 축합반응은 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘 등의 유기염기; 또는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소나트륨 등의 무기염기를 첨가하거나 또는 비첨가하여 수행할 수 있고, 이때 바람직한 염기의 당량은 화학식 E의 화합물 1 당량을 기준으로 1 내지 5 당량이다. 촉매로는 N,N-디메틸피리딘, 히드록시벤조트리아졸(HOBt) 등을 첨가하거나 비첨가하여 반응할 수 있고, 이때 바람직한 촉매량은 화학식 E의 화합물 1 당량을 기준으로 0.1 내지 1 당량이다. 반응용매는 N,N-디메틸 포름아미드, 아세트니트릴, 테트라하이드로퓨란, 염화메틸렌, 1,4-디옥산 등의 비양성자성 용매를 사용할 수 있다. 반응온도는 0℃ 내지 150℃일 수 있으며, 바람직하게는 0℃ 내지 50℃이다.

[0171]

이후, 상기 화학식 F의 화합물로부터 반응식 1에 도시된 화학식 B'의 화합물과의 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 제조한다. 이때 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘 등의 유기염기; 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수소화나트륨 등의 무기염기; 트리플루오로아세트산, 톨루엔설폰산 등의 유기산; 또는 염산, 황산, 인산 등의 무기산을 반응액에 첨가하거나 또는 비첨가하여 수행할 수 있고, 이때 바람직한 염기 또는 산의 사용량은 화학식 F의 화합물 1 당량을 기준으로 0.1 내지 5 당량이다. 반응에 사용되는 용매는 디메틸설폭사이드, N,N-디메틸 포름아미드, 아세트니트릴, 테트라하이드로퓨란 등의 극성 비양성자성 용매; 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 2-부탄올 등의 극성 양성자성 용매; 또는 톨루엔, 1,4-디옥산 등의 비극성 비양성자성 용매를 사용할 수 있다. 반응온도는 0℃ 내지 150℃일 수 있으며, 바람직하게는 50℃ 내지 100℃이다.

[0172]

상기 반응식 1 및 2에서 X, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆는 본원에 정의된 바와 같으며, W1 및 W2는 바람직하게는 할로젠이다.

[0173]

이하, 본 발명을 하기 제조예 및 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하지만, 이는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

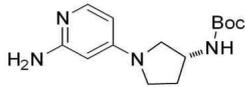
[0174]

실시예

[0175]

실시예 1: (R)-N-(1-(2-아미노피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조

[0176] 단계 1) (R)-tert-부틸 (1-(2-아미노피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)카바메이트의 제조

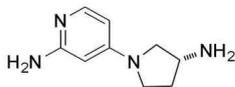


[0177]

[0178] 4-클로로피리딘-2-아민(0.50 g, 3.89 mmol)을 디메틸설폭사이드(7 ml)에 용해시킨 다음, (R)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트(0.72 g, 3.89 mmol)를 첨가하고 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액에 물을 첨가하고 클로로포름/2-프로판올 용액으로 추출하였다. 모아진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 농축하여 목적화합물(0.57 mg, 2.06 mmol; 53% 수율)을 수득하였다.

[0179] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50(d, 1H), 7.17(m, 1H), 5.75(m, 1H), 5.44(d, 1H), 5.32(s, 2H), 4.04(m, 1H), 3.31(m, 2H), 3.16(m, 1H), 2.97(m, 1H), 2.07(m, 1H), 1.82(m, 1H), 1.37(s, 9H).

[0180] 단계 2) (R)-4-(3-아미노피롤리딘-1-일)피리딘-2-아민의 제조

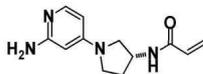


[0181]

[0182] 단계 1)에서 수득한 (R)-tert-부틸 (1-(2-아미노피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)카바메이트(2.0 g, 7.18 mmol)를 염화메틸렌(20 ml)에 용해시킨 다음, 트리플루오로아세트산(10 ml)을 첨가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 농축하여 목적화합물(1.15 g, 6.46 mmol; 90% 수율)을 수득하였다.

[0183] MS : [M+H]⁺ m/z 178.2

[0184] 단계 3) (R)-N-(1-(2-아미노피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조



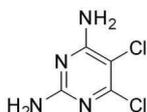
[0185]

[0186] 단계 2)에서 수득한 (R)-4-(3-아미노피롤리딘-1-일)피리딘-2-아민(50 mg, 0.28 mmol)을 테트라하이드로퓨란/물 (3:1(v/v), 2 ml)에 용해시킨 다음, 탄산수소 나트륨(118 mg, 1.40 mmol)을 첨가하고 0℃로 냉각하였다. 상기 반응 용액에 아크릴로일 클로라이드(acryloyl chloride; 25 mg, 0.28 mmol)를 첨가하고, 0℃에서 30분간 교반하였다. 상기 반응 용액에 물을 첨가하고, 클로로포름/2-프로판올(3:1) 용액으로 추출하였다. 모아진 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올 = 7:1(v/v))로 정제하여 목적화합물(114 mg, 0.49 mmol; 35% 수율)을 수득하였다.

[0187] MS : [M+H]⁺ m/z 233.1

[0188] **실시예 2: (R)-N-(1-(2,6-디아미노-5-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**

[0189] 단계 1) 5,6-디클로로피리미딘-2,4-디아민의 제조

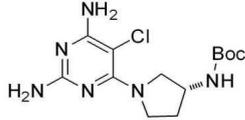


[0190]

[0191] 6-클로로피리미딘-2,4-디아민(0.30 g, 2.08 mmol)을 디메틸포름아미드(2 ml)에 용해시킨 다음, N-클로로석신이미드(0.28 g, 2.08 mmol)를 첨가하여 상온에서 48시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액에 에틸아세테이트(50 ml)를 첨가하고 물(총 250 ml)로 5회 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후 감압여과하고 농축하여 목적화합물(0.29 g, 2.0 mmol; 96% 수율)을 수득하였다.

[0192] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.97(s, 1H), 6.48(s, 2H).

[0193] 단계 2) (R)-tert-부틸 (1-(2,6-디아미노-5-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)카바메이트의 제조

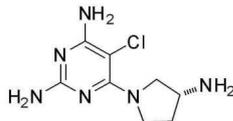


[0194]

[0195] 단계 1)에서 수득한 5,6-디클로로피리미딘-2,4-디아민(0.10 g, 0.559 mmol)을 디메틸아세트아미드(3 ml)에 용해시킨 다음, 트리에틸아민(0.16 ml, 1.12 mmol)과 (R)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트(0.114 mg, 0.615 mmol)를 첨가하고, 90°C에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 상온으로 냉각한 후, 물을 첨가하였다. 상기 반응 용액을 에틸아세테이트로 3회 추출하고 모아진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올 = 20:1(v/v))로 정제하여 목적화합물(0.118 g, 0.40 mmol; 72% 수율)을 수득하였다.

[0196] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.12(s, 1H), 5.98(s, 2H), 5.60(s, 2H), 3.92(m, 1H), 3.69(m, 2H), 3.55(m, 1H), 3.40(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.74(m, 1H), 1.39(s, 9H).

[0197] 단계 3) (R)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-2,4-디아민의 제조

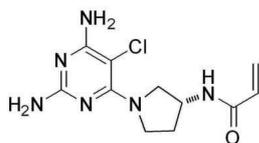


[0198]

[0199] 단계 2)에서 수득한 (R)-tert-부틸 (1-(2,6-디아미노-5-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)카바메이트(1.0 g, 7.18 mmol)를 염화메틸렌(20 ml)에 용해시킨 다음, 트리플루오로아세트산(10 ml)을 첨가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 농축하여 목적화합물(1.15 g, 6.46 mmol; 90% 수율)을 수득하였다.

[0200] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.90(s, 2H), 5.52(s, 2H), 4.10(s, 2H), 3.92(m, 1H), 3.71(m, 2H), 3.61(m, 2H), 1.86(m, 2H).

[0201] 단계 4) (R)-N-(1-(2,6-디아미노-5-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조



[0202]

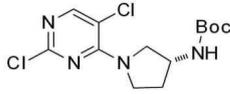
[0203] 단계 3)에서 수득한 (R)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-2,4-디아민(50 mg, 0.22 mmol)을 테트라하이드로퓨란/물 (3:1(v/v), 2 ml)에 용해시킨 다음, 탄산수소 나트륨(92 mg, 1.09 mmol)을 첨가하고 0°C로 냉각하였다. 상기 반응 용액에 아크릴로일 클로라이드(acryloyl chloride; 20 mg, 0.22 mmol)를 첨가하고, 0°C에서 30분간 교반하였다. 상기 반응 용액에 물을 첨가하고, 클로로포름/2-프로판올 (3:1) 용액으로 추출하였다. 모아진 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름:메탄올 = 7:1(v/v))로 정제하여 목적화합물(17 mg, 0.06 mmol; 28% 수율)을 수득하였다.

[0204] MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 283.1

[0205] 실시예 3: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아

마이드의 제조

[0206] 단계 1) (R)-tert-부틸 (1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)카바메이트의 제조

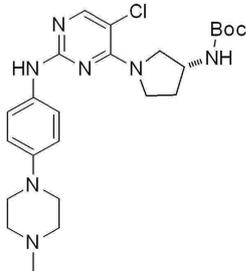


[0207]

[0208] 2,4,5-트리클로로피리미딘(10.0 g, 54.5 Mmol)을 아세트니트릴(50 ml)에 용해시킨 다음, 탄산칼륨(15.0 g, 109 mmol)과 (R)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트(10.0 g, 53.7 mmol)를 순차적으로 첨가하고, 상온에서 30분간 교반하였다. 상기 반응 용액에 물(500 ml)을 첨가하고 상온에서 6시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 감압 하에 여과하고 상온에서 건조하여 목적화합물(16.3g, 48.9 mmol; 90% 수율)을 수득하였다.

[0209] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00(s, 1H), 4.65(m, 1H), 4.28(m, 1H), 4.10-4.04(m, 1H), 3.94-3.88(m, 2H), 3.74-3.69(m, 1H), 2.23-2.17(m, 1H), 1.96-1.90(m, 1H), 1.45(s, 9H).

[0210] 단계 2) (R)-tert-부틸 (1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)카바메이트의 제조

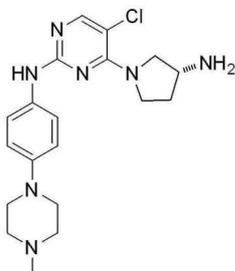


[0211]

[0212] 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린(0.57 g, 3.00 mmol)을 2-부탄올(10 ml)에 용해시킨 다음, 트리플루오로아세트산(0.23 ml, 3.00 mmol)과 단계 1)에서 수득한 (R)-tert-부틸 (1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)카바메이트(1.00 g, 3.00 mmol)를 순차적으로 첨가하고, 120℃에서 2시간 동안 교반한 후, 상온으로 냉각하였다. 상기 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 용액(100 ml)을 첨가하고 상온에서 15시간 동안 교반한다. 생성된 고체를 여과하고 물로 세척하여 목적화합물(1.2 g, 2.46 mmol; 82% 수율)을 수득하였다.

[0213] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87(s, 1H), 7.42-7.38(m, 2H), 6.92-6.89(m, 2H), 6.68(bs, 1H), 4.66(m, 1H), 4.27(m, 1H), 4.04-3.98(m, 1H), 3.90-3.85(m, 2H), 3.72-3.66(m, 1H), 3.17-3.14(m, 4H), 2.60-2.56(m, 4H), 2.35(s, 3H), 2.18-2.12(m, 1H), 1.92-1.89(m, 1H), 1.45(s, 9H).

[0214] 단계 3) (R)-4-(3-아미노피롤리딘-1-일)-5-클로로-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민의 제조

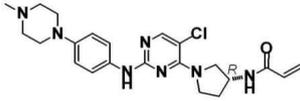


[0215]

[0216] 단계 2)에서 수득한 (R)-tert-부틸 (1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)카바메이트(1.00 g, 2.04 mmol)를 1,4-디옥산(5 ml)에 용해시킨 다음, 4N 염산 디옥산 용액(5 ml, 20 mmol)을 첨가하고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 감압 하에 농축하여 목적화합물(0.76 g, 19.6 mmol; 96% 수율)을 수득하였다.

[0217] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86(s, 1H), 7.46-7.39(m, 2H), 6.93-6.89(m, 2H), 6.83(bs, 1H), 4.05-3.96(m, 3H), 3.87(m, 1H), 3.68-3.65(m, 1H), 3.58-3.54(m, 1H), 3.22-3.18(m, 4H), 2.70(m, 4H), 2.43(s, 3H), 2.13-2.10(m, 1H), 1.80-1.72(m, 1H).

[0218] 단계 4) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조



[0219]

[0220] 단계 3)에서 수득한 (R)-4-(3-아미노피롤리딘-1-일)-5-클로로-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민 (50 mg, 0.13 mmol)을 테트라하이드로퓨란/물 (3:1, 2 ml)에 용해시킨 다음, 탄산수소 나트륨(54 mg, 0.64 mmol)을 첨가하고 0°C로 냉각하였다. 상기 반응 용액에 아크릴로일 클로라이드(acryloyl chloride; 10.5 μl , 0.13 mmol)를 첨가하고, 0°C에서 30분간 교반하였다. 상기 반응 용액에 물을 첨가하고, 클로로포름/2-프로판올(3:1) 용액으로 추출하였다. 모아진 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올 = 7:1(v/v))로 정제하여 목적화합물(22 mg, 0.05 mmol; 38% 수율)을 수득하였다.

[0221] MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 442.2

[0222] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00(bs, 1H), 8.39(d, 1H), 7.89(s, 1H), 7.52(d, 2H), 6.83(d, 2H), 6.22-6.16(m, 1H), 6.12-6.06(m, 1H), 5.61-5.57(m, 1H), 4.36(m, 1H), 3.94-3.91(m, 1H), 3.84-3.79(m, 2H), 3.66-3.62(m, 1H), 3.03-2.99(m, 4H), 2.43-2.40(m, 4H), 2.19(s, 3H), 2.11-2.07(m, 1H), 1.90(m, 1H).

[0223] 실시예 4: (R)-N-(1-(5-클로로-2-(사이클로프로필아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조

[0224] 실시예 3의 단계 2)에서 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 사이클로프로필아민을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(15 mg, 0.05 mmol; 45% 수율)을 수득하였다.

[0225] MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 308.1

[0226] 실시예 5: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-메틸사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조

[0227] 실시예 3의 단계 2)에서 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 4-메틸사이클로헥산아미드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(10 mg, 0.03 mmol; 30% 수율)을 수득하였다.

[0228] MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 364.2

[0229] 실시예 6: N-((R)-1-(5-클로로-2-((1R,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조

[0230] 실시예 3의 단계 2)에서 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 trans-4-아미노사이클로헥산을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(12 mg, 0.03 mmol; 33% 수율)을 수득하였다.

[0231] MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 366.2

[0232] 실시예 7: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(디메틸아미노)사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴

아마이드의 제조

[0233] 실시예 3의 단계 2)에서 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 N,N-디메틸사이클로헥산-1,4-디아민을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(15 mg, 0.04 mmol; 40% 수율)을 수득하였다.

[0234] MS : [M+H]⁺ m/z 393.2

[0235] **실시예 8: (R)-N-(1-(2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**

[0236] 실시예 3의 단계 1)에서 2,4,5-트리클로로피리미딘 대신에 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(19 mg, 0.05 mmol; 50% 수율)을 수득하였다.

[0237] MS : [M+H]⁺ m/z 408.2

[0238] **실시예 9: (R)-N-(1-(5-플루오로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**

[0239] 실시예 3의 단계 1)에서 2,4,5-트리클로로피리미딘 대신에 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(17 mg, 0.04 mmol; 40% 수율)을 수득하였다.

[0240] MS : [M+H]⁺ m/z 426.2

[0241] **실시예 10: (R)-N-(1-(5-브로모-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**

[0242] 실시예 3의 단계 1)에서 2,4,5-트리클로로피리미딘 대신에 5-브로모-2,4-디클로로피리미딘을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(16 mg, 0.03 mmol; 35% 수율)을 수득하였다.

[0243] MS : [M+H]⁺ m/z 486.2

[0244] **실시예 11: (R)-N-(1-(5-메틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**

[0245] 실시예 3의 단계 1)에서 2,4,5-트리클로로피리미딘 대신에 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(10 mg, 0.02 mmol; 25% 수율)을 수득하였다.

[0246] MS : [M+H]⁺ m/z 422.3

[0247] **실시예 12: (R)-N-(1-(5-사이클로프로필-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**

[0248] 실시예 3의 단계 1)에서 2,4,5-트리클로로피리미딘 대신에 2,4-디클로로-5-사이클로프로필피리미딘을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(9 mg, 0.02 mmol; 25% 수율)을 수득하였다.

[0249] MS : [M+H]⁺ m/z 448.3

[0250] **실시예 13: (R)-N-(1-(2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**

[0251] 실시예 3의 단계 1)에서 2,4,5-트리클로로피리미딘 대신에 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(10 mg, 0.02 mmol; 25% 수율)을 수득하였다.

하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(7 mg, 0.01 mmol; 15% 수율)을 수득하였다.

[0252]

MS : [M+H]⁺ m/z 476.2

[0253]

실시예 14: (S)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조

[0254]

실시예 3의 단계 1)에서 (R)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(12 mg, 0.03 mmol; 30% 수율)을 수득하였다.

[0255]

MS : [M+H]⁺ m/z 442.2

[0256]

실시예 15: N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)아제티딘-3-일)아크릴아마이드의 제조

[0257]

실시예 3의 단계 1)에서 (R)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 아제티딘-3-일카바메이트를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(15 mg, 0.04 mmol; 40% 수율)을 수득하였다.

[0258]

MS : [M+H]⁺ m/z 428.2

[0259]

실시예 16: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조

[0260]

실시예 3의 단계 1)에서 (R)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (R)-tert-부틸 피페리딘-3-일카바메이트를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(10 mg, 0.02 mmol; 25% 수율)을 수득하였다.

[0261]

MS : [M+H]⁺ m/z 456.2

[0262]

실시예 17: N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)아크릴아마이드의 제조

[0263]

실시예 3의 단계 1)에서 (R)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(12 mg, 0.03 mmol; 35% 수율)을 수득하였다.

[0264]

MS : [M+H]⁺ m/z 456.2

[0265]

실시예 18: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)부트-2-인아마이드의 제조

[0266]

실시예 3의 단계 4)에서 아크릴로일 클로라이드 대신에 부트-2-이노일 클로라이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(15 mg, 0.03 mmol; 35% 수율)을 수득하였다.

[0267]

MS : [M+H]⁺ m/z 454.2

[0268]

실시예 19: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-((디메틸아미노)메틸)아크릴아마이드의 제조

[0269]

실시예 3의 단계 4)에서 아크릴로일 클로라이드 대신에 2-((디메틸아미노)메틸)아크릴산을 이용하는 것을 제외

하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(10 mg, 0.04 mmol; 45% 수율)을 수득하였다.

[0270]

MS : [M+H]⁺ m/z 499.3

[0271]

실시예 20: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아마이드의 제조

[0272]

실시예 3의 단계 4)에서 아크릴로일 클로라이드 대신에 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔오익산을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(17 mg, 0.03 mmol; 34% 수율)을 수득하였다.

[0273]

MS : [M+H]⁺ m/z 499.3

[0274]

실시예 21: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-페닐에텐설폰아마이드의 제조

[0275]

실시예 3의 단계 4)에서 아크릴로일 클로라이드 대신에 (E)-2-페닐에텐설폰일 클로라이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(16 mg, 0.03 mmol; 29% 수율)을 수득하였다.

[0276]

MS : [M+H]⁺ m/z 554.2

[0277]

실시예 22: (R,Z)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-3-페닐아크릴아마이드의 제조

[0278]

실시예 3의 단계 4)에서 아크릴로일 클로라이드 대신에 (Z)-2-플루오로-3-페닐아크릴산을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(10 mg, 0.02 mmol; 19% 수율)을 수득하였다.

[0279]

MS : [M+H]⁺ m/z 536.2

[0280]

실시예 23: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드의 제조

[0281]

실시예 3의 단계 4)에서 아크릴로일 클로라이드 대신에 (E)-3-(피리딘-2-일)아크릴산을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(9 mg, 0.02 mmol; 17% 수율)을 수득하였다.

[0282]

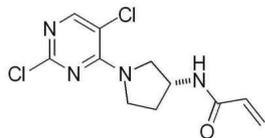
MS : [M+H]⁺ m/z 519.2

[0283]

실시예 24: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조

[0284]

단계 1) (R)-N-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조



[0285]

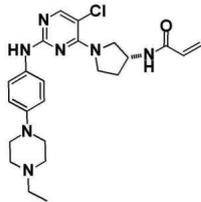
[0286]

실시예 3의 단계 1)에서 수득한 (R)-tert-부틸 (1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)카바메이트(2.0 g, 6.0 mmol)를 염화메틸렌(10 ml)에 용해시킨 다음, 트리플루오로아세트산(10 ml)을 첨가하고, 상온에서 1시간 동안 교반한 후, 감압 하에 휘발성 물질을 제거하여 농축하였다. 잔사를 테트라하이드로퓨란/물(3:1(v/v), 40 ml)에 용해시키고 0℃로 냉각한 후, 탄산수소 나트륨(5.04 g, 60.0 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 용액에 아크릴로일 클로라이드(acryloyl chloride; 0.536 ml, 6.6 mmol)를 첨가하고, 0℃에서 30분간 교반하였다. 상기 반응

용액에 물을 첨가하고, 염화메틸렌으로 3회 추출하였다. 모아진 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올 = 20:1(v/v))로 정제하여 목적화합물(1.09 g, 3.78 mmol; 63% 수율)을 수득하였다.

[0287] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41(d, 1H), 6.25(m, 2H), 5.62(m, 1H), 4.38(m, 1H), 4.01(m, 1H), 3.82(m, 2H), 3.64(m, 1H), 2.14(m, 1H), 1.88(m, 1H).

[0288] 단계 2) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조



[0289]

[0290] 단계 1)에서 수득한 (R)-N-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드(0.10 g, 0.348 mmol)를 2-부탄올(3 ml)에 용해시킨 다음, 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린(71 mg, 0.348 mmol)과 트리플루오로아세트산(26 μl, 0.348 mmol)을 첨가하고, 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 상온으로 냉각한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고 물층을 염화메틸렌으로 3회 추출하였다. 모아진 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(염화메틸렌:메탄올 = 20:1 ~ 10:1(v/v))로 정제하여 목적화합물(63.5 mg, 0.14 mmol; 40% 수율)을 수득하였다.

[0291] MS : [M+H]⁺ m/z 456.2

[0292] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.89(d, 1H), 7.51(d, 2H), 6.82(d, 2H), 6.12(m, 2H), 5.57(m, 1H), 4.34(m, 2H), 3.79(m, 1H), 3.15(m, 4H), 3.02(m, 4H), 2.35(m, 2H), 2.02(m, 1H), 1.81(m, 1H), 1.02(t, 3H).

[0293] 실시예 25: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-(사이클로프로필메틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조

[0294] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 4-(4-(사이클로프로필메틸)피페라진-1-일)아닐린을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(12 mg, 0.02 mmol; 25% 수율)을 수득하였다.

[0295] MS : [M+H]⁺ m/z 482.2

[0296] 실시예 26: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조

[0297] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 4-(4-이소프로필피페라진-1-일)아닐린을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(15 mg, 0.03 mmol; 32% 수율)을 수득하였다.

[0298] MS : [M+H]⁺ m/z 470.2

[0299] 실시예 27: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조

[0300] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 2-(4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)에탄올을

이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(10 mg, 0.02 mmol; 21% 수율)을 수득하였다.

[0301]

MS : [M+H]⁺ m/z 472.2

[0302]

실시예 28: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조

[0303]

실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 4-(1-메틸피페리딘-4-일)아닐린을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(12 mg, 0.03 mmol; 27% 수율)을 수득하였다.

[0304]

MS : [M+H]⁺ m/z 441.2

[0305]

실시예 29: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조

[0306]

실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 N1-(2-(디메틸아미노)에틸)-N1-메틸벤젠-1,4-디아민을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(15 mg, 0.03 mmol; 34% 수율)을 수득하였다.

[0307]

MS : [M+H]⁺ m/z 444.2

[0308]

실시예 30: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조

[0309]

실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 1-(4-아미노페닐)-N,N-디메틸피페리딘-4-아민을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(19 mg, 0.04 mmol; 40% 수율)을 수득하였다.

[0310]

MS : [M+H]⁺ m/z 470.2

[0311]

실시예 31: N-((R)-1-(5-클로로-2-((4-((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조

[0312]

실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 (R)-1-(4-아미노페닐)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(17 mg, 0.04 mmol; 37% 수율)을 수득하였다.

[0313]

MS : [M+H]⁺ m/z 444.2

[0314]

실시예 32: N-((R)-1-(5-클로로-2-((4-((4aR, 7aR)-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조

[0315]

실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 4-((4aR, 7aR)-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)아닐린을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(16 mg, 0.03 mmol; 34% 수율)을 수득하였다.

[0316]

MS : [M+H]⁺ m/z 467.2

[0317]

실시예 33: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((3-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴

아마이드의 제조

[0318] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 3-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(10 mg, 0.02 mmol; 23% 수율)을 수득하였다.

[0319] MS : [M+H]⁺ m/z 456.2

[0320] **실시예 34: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(2-모폴리노에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**

[0321] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 4-(2-모폴리노에톡시)아닐린을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(9 mg, 0.02 mmol; 19% 수율)을 수득하였다.

[0322] MS : [M+H]⁺ m/z 473.2

[0323] **실시예 35: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((3-(2-모폴리노에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**

[0324] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 3-(2-모폴리노에톡시)아닐린을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(7 mg, 0.01 mmol; 15% 수율)을 수득하였다.

[0325] MS : [M+H]⁺ m/z 473.2

[0326] **실시예 36: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-모폴리노페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**

[0327] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 4-모폴리노아닐린을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(12 mg, 0.03 mmol; 28% 수율)을 수득하였다.

[0328] MS : [M+H]⁺ m/z 429.2

[0329] **실시예 37: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**

[0330] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(20 mg, 0.04 mmol; 43% 수율)을 수득하였다.

[0331] MS : [M+H]⁺ m/z 460.2

[0332] **실시예 38: (R)-4-((4-(3-아크릴아마이드피롤리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시-N-(1-메틸피페리딘-4-일)벤즈아마이드의 제조**

[0333] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 4-아미노-3-메톡시-N-(1-메틸피페리딘-4-일)벤즈아마이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(18 mg, 0.04 mmol; 435% 수율)을 수득하였다.

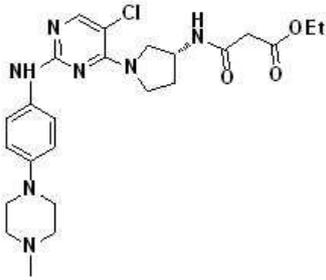
[0334] MS : [M+H]⁺ m/z 514.2

[0335] **실시예 39: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-에틸피페라진-1-카보닐)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**

- [0336] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 (4-아미노페닐)(4-에틸피페라진-1-일)메탄올을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(15 mg, 0.03 mmol; 31% 수율)을 수득하였다.
- [0337] MS : [M+H]⁺ m/z 484.2
- [0338] **실시예 40: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((3-(4-에틸피페라진-1-카보닐)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**
- [0339] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 (3-아미노페닐)(4-에틸피페라진-1-일)(13 mg, 0.03 mmol; 27% 수율)메탄올을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.
- [0340] MS : [M+H]⁺ m/z 484.2
- [0341] **실시예 41: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(N,N-디메틸설폰아모일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**
- [0342] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 4-아미노-N,N-디메틸벤젠설폰아(1510 mg, 0.02 mmol; 22% 수율)마이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.
- [0343] MS : [M+H]⁺ m/z 451.1
- [0344] **실시예 42: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**
- [0345] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(10 mg, 0.02 mmol; 20% 수율)을 수득하였다.
- [0346] MS : [M+H]⁺ m/z 510.2
- [0347] **실시예 43: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((1-(2-모폴리노에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**
- [0348] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 1-(2-모폴리노에틸)-1H-피라졸-4-아민을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(12 mg, 0.03 mmol; 27% 수율)을 수득하였다.
- [0349] MS : [M+H]⁺ m/z 447.2
- [0350] **실시예 44: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**
- [0351] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-아민을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(13 mg, 0.03 mmol; 30% 수율)을 수득하였다.
- [0352] MS : [M+H]⁺ m/z 431.2
- [0353] **실시예 45: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**

- [0354] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(9 mg, 0.02 mmol; 20% 수율)을 수득하였다.
- [0355] MS : $[M+H]^+$ m/z 457.2
- [0356] **실시예 46: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((6-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조**
- [0357] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 6-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-3-아민을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(10 mg, 0.02 mmol; 22% 수율)을 수득하였다.
- [0358] MS : $[M+H]^+$ m/z 457.2
- [0359] **실시예 47: (R)-2-((4-(3-아크릴아마이드피롤리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-N-(2-모폴리노에틸)티아졸-4-카복사마이드의 제조**
- [0360] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 2-아미노-N-(2-모폴리노에틸)티아졸-4-카복사마이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(8 mg, 0.02 mmol; 16% 수율)을 수득하였다.
- [0361] MS : $[M+H]^+$ m/z 507.2
- [0362] **실시예 48: (R)-2-((4-(3-아크릴아마이드피롤리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-N-(2-모폴리노에틸)티아졸-5-카복사마이드의 제조**
- [0363] 실시예 24의 단계 2)에서 4-(4-에틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 2-아미노-N-(2-모폴리노에틸)티아졸-5-카복사마이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 24의 과정을 반복하여 목적화합물(12 mg, 0.02 mmol; 24% 수율)을 수득하였다.
- [0364] MS : $[M+H]^+$ m/z 507.2
- [0365] **실시예 49: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-5-메틸헥스-2-엔아마이드의 제조**
- [0366] 실시예 3의 단계 4)에서 아크릴로일 클로라이드 대신에 (E)-2-시아노-5-메틸헥스-2-에노익산을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(15 mg, 0.03 mmol; 29% 수율)을 수득하였다.
- [0367] MS : $[M+H]^+$ m/z 523.3
- [0368] **실시예 50: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-사이클로프로필아크릴아마이드의 제조**
- [0369] 실시예 3의 단계 4)에서 아크릴로일 클로라이드 대신에 (E)-2-시아노-3-사이클로프로필아크릴산을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(20 mg, 0.04 mmol; 39% 수율)을 수득하였다.
- [0370] MS : $[M+H]^+$ m/z 507.2
- [0371] **실시예 51: (R, Z)-에틸-2-((1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)카바모일)-3-페닐아크릴레이트의 제조**

[0372] 단계 1) (R)-에틸-3-((1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-3-옥소프로파노에이트의 제조

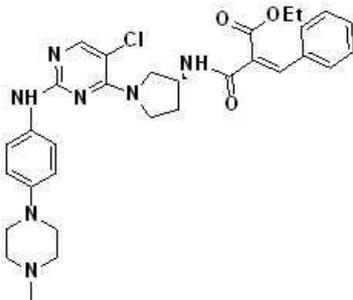


[0373]

[0374] (R)-4-(3-아미노피롤리딘-1-일)-5-클로로-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민 (152 mg, 0.39 mmol)과 3-에톡시-3-옥소프로파노익산 (78 mg, 0.59 mmol)을 N,N-디메틸 포름아마이드에 녹이고, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 (113 mg, 0.59 mmol), 하이드록시벤조트리아졸 (16 mg, 0.12 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (205 μ L, 1.18 mmol)을 첨가한 후, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 묶힌 뒤 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올 = 10:1(v/v))로 정제하여 목적화합물을 수득하였다.

[0375] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (s, 1H), 7.64-7.62 (d, 1H), 7.43-7.40 (d, 2H), 6.91-6.88 (d, 2H), 6.83 (bs, 1H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.23-4.16 (q, 2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.17-3.14 (m, 4H), 2.60-2.57 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.31-1.26 (t, 3H).

[0376] 단계 2) (R, Z)-에틸-2-((1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)카바모일)-3-페닐아크릴레이트의 제조



[0377]

[0378] 단계 1)에서 수득한 (R)-에틸-3-((1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-3-옥소프로파노에이트 (100 mg, 0.20 mmol)과 벤즈알데하이드 (22 mg, 0.20 mmol)를 2-프로판올에 녹이고 피페리딘 (2~3 방울, 촉매량)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 교반한 후, 상온으로 냉각하였다. 상기 반응 혼합물을 클로로포름으로 묶힌 뒤 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올 = 20:1(v/v))로 정제하여 목적화합물 (44 mg, 0.07 mmol; 37% 수율)을 수득하였다.

[0379] MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 590.3

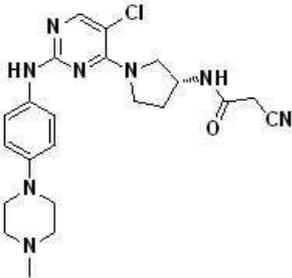
[0380] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.96 (bs, 1H), 8.77-8.74 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59-7.49 (m, 5H), 7.37-7.31 (m, 2H), 6.82-6.79 (d, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.19-4.12 (q, 2H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 3H), 3.02-2.99 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.21-1.16 (t, 3H).

[0381] 실시예 52: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-

2-시아노-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드의 제조

[0382] 단계 1) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노아세트아마이드의 제조

[0383] 피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노아세트아마이드의 제조



[0384]

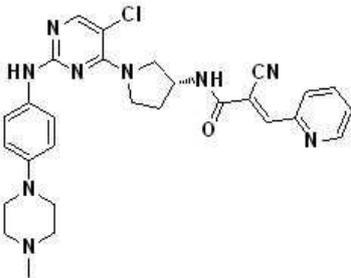
[0385] 실시예 3의 단계 4)에서 수득한 (R)-4-(3-아미노피롤리딘-1-일)-5-클로로-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민 (618 mg, 1.59 mmol)과 시아노아세트산 (204 mg, 2.39 mmol)을 N,N-디메틸 포름아마이드에 녹이고, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 (460 mg, 2.9 mmol), 하이드록시벤조트리아졸 (65 mg, 0.48 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (833 μL, 4.78 mmol)을 첨가한 후, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 묶힌 뒤 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올 = 10:1(v/v))로 정제하여 목적화합물 (514 mg, 1.13 mmol; 71% 수율)을 수득하였다.

[0386] MS : [M+H]⁺ m/z 455.2

[0387] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.75 (bs, 1H), 6.73 (bs, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.18-3.15 (m, 4H), 2.61-2.58 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H).

[0388] 단계 2) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드의 제조

[0389] 노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드의 제조



[0390]

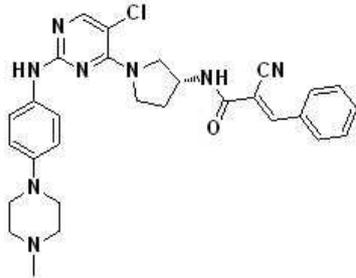
[0391] 단계 1)에서 수득한 (R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노아세트아마이드 (107 mg, 0.24 mmol)와 2-피리딘카복살데하이드 (25 mg, 0.24 mmol)를 2-프로판올에 녹이고, 피페리딘 (3.0 μL, 0.03 mmol)을 첨가한 후, 60°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 상온으로 냉각하였다. 상기 반응 혼합물을 클로로포름으로 묶힌 뒤 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올 = 20:1(v/v))로 정제하여 목적화합물 (53 mg, 0.10 mmol; 42% 수율)을 수득하였다.

[0392] MS : [M+H]⁺ m/z 544.2

[0393] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99 (bs, 1H), 8.82-8.80 (m, 1H), 8.75-8.74 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 3H), 6.84-6.81 (d, 2H), 4.46-4.45 (m, 1H), 4.02-4.01 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 3H), 3.03-3.00 (m, 4H), 2.43-2.41 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.14-

2.12 (m, 1H), 2.02 (m, 1H).

[0394] 실시예 53: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-페닐아크릴아마이드의 제조



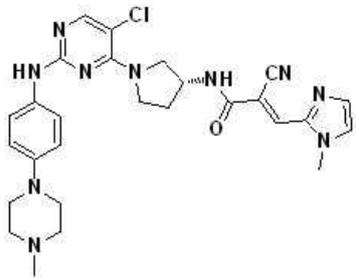
[0395]

[0396] 실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 벤즈알데하이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(58 mg, 0.11 mmol; 48% 수율)을 수득하였다.

[0397] MS : [M+H]⁺ m/z 543.2

[0398] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.98 (bs, 1H), 8.75-8.73 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 3H), 7.57-7.51 (m, 5H), 6.85-6.81 (m, 2H), 4.46-4.43 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 3H), 3.03-3.00 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H).

[0399] 실시예 54: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴아마이드의 제조



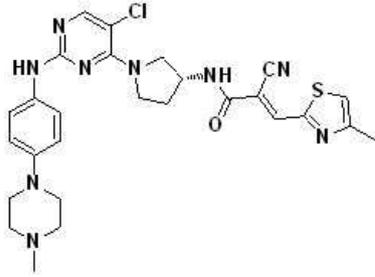
[0400]

[0401] 실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 1-메틸-2-이미다졸-카복스알데하이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(40 mg, 0.07 mmol; 56% 수율)을 수득하였다.

[0402] MS : [M+H]⁺ m/z 547.2

[0403] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99 (bs, 1H), 8.62-8.60 (d, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 6.91-6.84 (d, 2H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 6H), 3.03-3.00 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.02 (m, 1H).

[0404] 실시예 55: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(4-메틸싸이아졸-2-일)아크릴아마이드의 제조



[0405]

[0406]

실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 4-메틸-2-티아졸카복스알데하이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물 목적화합물(46 mg, 0.08 mmol; 62% 수율) 을 획득하였다.

[0407]

MS : $[M+H]^+$ m/z 564.2

[0408]

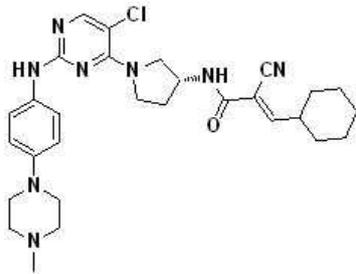
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.99 (bs, 1H), 8.83-8.81 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.54-7.51 (d, 2H), 6.84-6.81 (d, 2H), 4.45-4.43 (m, 1H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 3H), 3.03-3.00 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.43-2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.97 (m, 1H).

[0409]

실시예 56: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미

[0410]

노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-사이클로헥실아크릴아마이드의 제조



[0411]

[0412]

실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 사이클로헥산카복스알데하이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(33 mg, 0.06 mmol; 55% 수율) 을 획득하였다.

[0413]

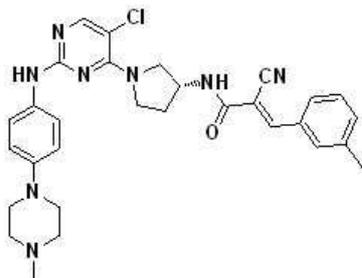
MS : $[M+H]^+$ m/z 549.3

[0414]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.19 (m, 4H), 2.58 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.75 (m, 6H), 1.32 (m, 6H).

[0415]

실시예 57: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(*m*-톨일)아크릴아마이드의 제조



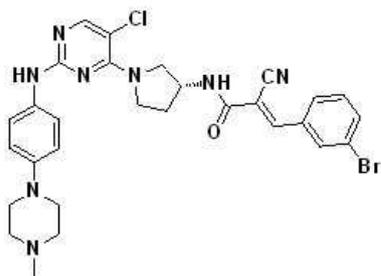
[0416]

[0417] 실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 3-메틸벤즈알데하이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(58 mg, 0.10 mmol; 95% 수율) 을 수득하였다.

[0418] MS : [M+H]⁺ m/z 557.3

[0419] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.96 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.79 (m, 3H), 3.00 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.18 (m, 1H).

[0420] 실시예 58: (R,E)-3-(3-브로모페닐)-N-1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노아크릴아마이드의 제조



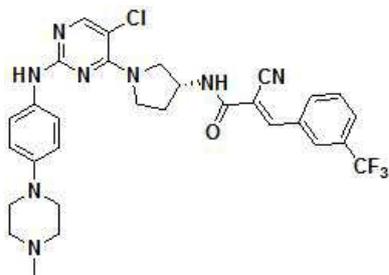
[0421]

[0422] 실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 3-브로모벤즈알데하이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(55 mg, 0.09 mmol; 80% 수율) 을 수득하였다.

[0423] MS : [M+H]⁺ m/z 621.1

[0424] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.73 (m, 3H), 6.83 (d, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.81(m, 3H), 3.00 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.17 (m, 1H).

[0425] 실시예 59: (R,E)-N-1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아크릴아마이드의 제조



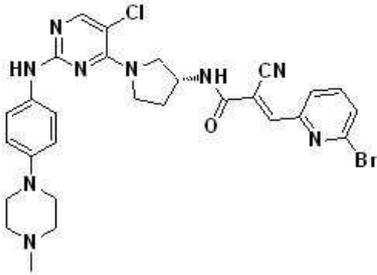
[0426]

[0427] 실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 3-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(27 mg, 0.04 mmol; 40% 수율)을 수득하였다.

[0428] MS : [M+H]⁺ m/z 611.1

[0429] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.24 (m, 3H), 7.94 (m, 2H), 7.90 (t, 1H), 7.77 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.02 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.17 (m, 1H).

[0430] 실시예 60: (*R,E*)-3-(6-브로모피리딘-2-일)-*N*-1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노아크릴아마이드의 제조



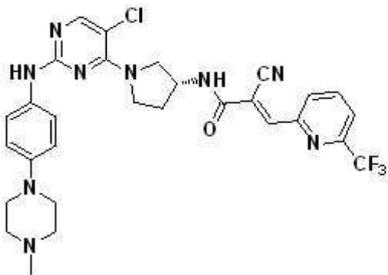
[0431]

[0432] 실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 6-브로모피롤린알데하이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(24 mg, 0.04 mmol; 35% 수율)을 수득하였다.

[0433] MS : [M+H]⁺ m/z 622.1

[0434] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.01 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.17 (m, 1H).

[0435] 실시예 61: (*R,E*)-*N*-1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아크릴아마이드의 제조



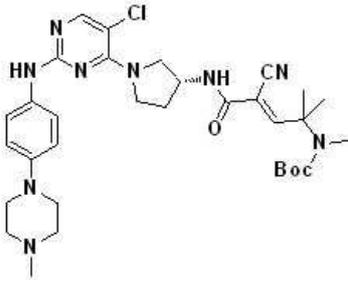
[0436]

[0437] 실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 6-(트리플루오로메틸)피롤린알데하이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(31 mg, 0.05 mmol; 46% 수율)을 수득하였다.

[0438] MS : [M+H]⁺ m/z 612.2

[0439] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.97 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.83 (m, 3H), 3.00 (m, 4H), 2.39 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.95 (m, 1H).

[0440] 실시예 62: (*R,E*)-*tert*-부틸-(5-((1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노-4-시아노-2-메틸-5-옥소펜트-3-엔-2-일)(메틸)카바메이트의 제조



[0441]

[0442]

실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복살데하이드 대신에 tert-부틸 메틸(2-메틸-1-옥소프로판-2-일)카바메이트 (제 W02013/191965호 참조)를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(22 mg, 0.03 mmol; 19% 수율)을 수득하였다.

[0443]

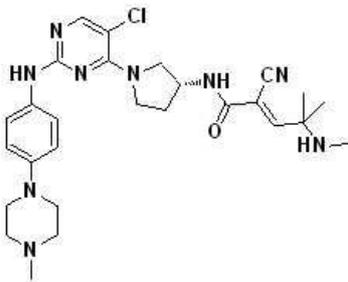
MS : [M+H]⁺ m/z 638.3

[0444]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, 2H), 7.87 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 6.93 (m, 4H), 6.29 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.16 (m, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.19 (m, 3H), 2.64 (m, 4H), 1.86 (s, 9H), 1.52 (s, 12H).

[0445]

실시예 63: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-4-메틸-4-(메틸아미노)펜트-2-엔아미드의 제조



[0446]

[0447]

실시예 62에서 수득한 (R,E)-tert-부틸-(5-((1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노-4-시아노-2-메틸-5-옥소펜트-3-엔-2-일)(메틸)카바메이트를 디클로로메탄에 녹이고, 트리플루오로아세트산을 첨가한 후, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 풀린 뒤 포화탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름:메탄올 = 8:1 (v/v))로 정제하여 목적 화합물 (7.5 mg)을 수득하였다.

[0448]

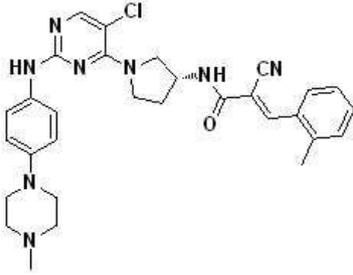
MS : [M+H]⁺ m/z 538.3

[0449]

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.80 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (m, 3H), 6.83 (d, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.37 (m, 3H), 3.01 (m, 4H), 2.58 (s, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.18 (m, 4H), 1.96 (m, 1H), 1.19 (m, 9H).

[0450]

실시예 64: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(σ-톨일)아크릴아미드의 제조



[0451]

[0452]

실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 2-메틸벤즈알데하이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(76 mg, 0.14 mmol; 100% 수율)을 수득하였다.

[0453]

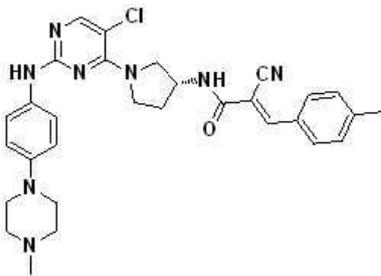
MS : $[M+H]^+$ m/z 557.2

[0454]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.98 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.83 (m, 3H), 3.00 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.96 (m, 1H).

[0455]

실시예 65: (*R,E*)-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(*p*-톨일)아크릴아마이드의 제조



[0456]

[0457]

실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 4-메틸벤즈알데하이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(54 mg, 0.10 mmol; 88% 수율)을 수득하였다.

[0458]

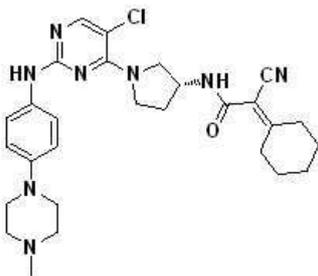
MS : $[M+H]^+$ m/z 557.2

[0459]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.79 (m, 3H), 3.00 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.15 (m, 1H).

[0460]

실시예 66: (*R*)-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-2-사이클로헥실리텐아세트아마이드의 제조



[0461]

[0462]

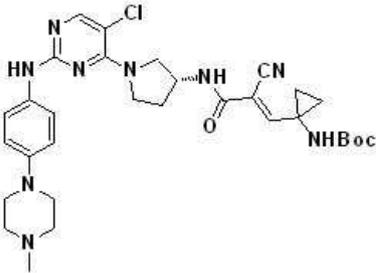
실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 사이클로헥사논을 이용하는 것을 제외하고, 실시예

52의 과정을 반복하여 목적화합물(15 mg, 0.03 mmol; 26% 수율)을 수득하였다.

[0463] MS : $[M+H]^+$ m/z 535.3

[0464] 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.97 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.83 (d, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 2.99 (m, 4H), 2.46 (m, 6H), 2.18 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.68 (m, 6H), 1.24 (m, 5H).

[0465] 실시예 67: (*R,E*)-tert-부틸-(1-(3-((1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-2-시아노-3-옥소프로프-1-엔-1-일)사이클로프로필)카바메이트의 제조



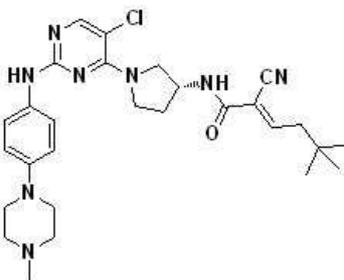
[0466]

[0467] 실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 tert-부틸 (1-포밀사이클로프로필)카바메이트 (제 WO2013/191965호 참조)를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(10 mg, 0.02 mmol; 7% 수율)을 수득하였다.

[0468] MS : $[M+H]^+$ m/z 622.3

[0469] 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.96 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 6.82 (m, 3H), 4.35 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 3.01 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.28 (m, 4H).

[0470] 실시예 68: (*R,E*)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-2-시아노-5,5-디메틸헥스-2-엔아미드의 제조



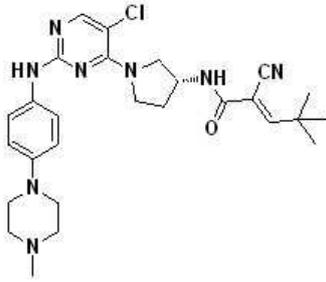
[0471]

[0472] 실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 3,3-디메틸부탄알을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(28 mg, 0.05 mmol; 40% 수율)을 수득하였다.

[0473] MS : $[M+H]^+$ m/z 537.3

[0474] 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.98 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 6.83 (d, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 3.02 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.15 (m, 9H).

[0475] 실시예 69: (*R,E*)-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-2-시아노-4,4-디메틸펜트-2-엔아마이드의 제조



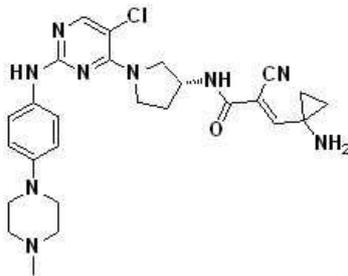
[0476]

[0477] 실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 피발알데하이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(17 mg, 0.03 mmol; 25% 수율)을 수득하였다.

[0478] MS : $[M+H]^+$ m/z 523.3

[0479] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.99 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.83 (d, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 3.00 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.21(s, 9H).

[0480] 실시예 70: (*R,E*)-3-(1-아미노사이클로프로필)-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노아크릴아마이드의 제조

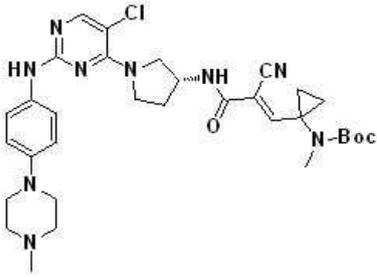


[0481]

[0482] 실시예 67에서 수득한 (*R,E*)-*tert*-부틸-(1-(3-((1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-2-시아노-3-옥소프로프-1-엔-1-일)사이클로프로필)카바메이트(20 mg, 0.032 mmol)를 디클로로메탄(2 ml)에 녹이고, 트리플루오로아세트산(2 ml)을 첨가한 후, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 묽힌 뒤 포화탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름:메탄올 = 8:1 (v/v))로 정제하여 목적 화합물(5 mg)을 수득하였다.

[0483] MS : $[M+H]^+$ m/z 522.2

[0484] 실시예 71: (*R,E*)-*tert*-부틸-(1-(3-((1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-2-시아노-3-옥소프로프-1-엔-1-일)사이클로프로필)(메틸)카바메이트의 제조



[0485]

[0486]

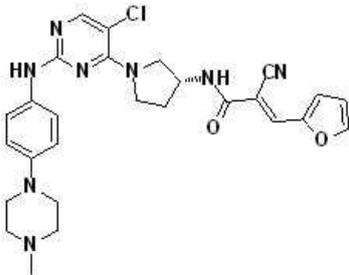
실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 tert-부틸 (1-포밀사이클로프로필)(메틸)카바메이트를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(64 mg, 0.01 mmol; 30% 수율)을 수득하였다.

[0487]

MS : $[M+H]^+$ m/z 636.3

[0488]

실시예 72: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(퓨란-2-일)아크릴아마이드의 제조



[0489]

[0490]

실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 퓨란-2-카브알데하이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(32 mg, 0.06 mmol; 46% 수율)을 수득하였다.

[0491]

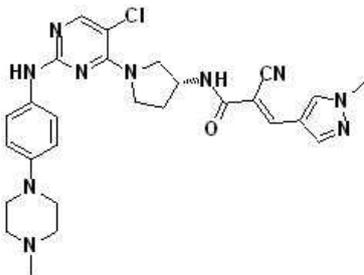
MS : $[M+H]^+$ m/z 533.2

[0492]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.97 (bs, 1H), 8.60-8.58 (d, 1H), 2.11-8.10 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54-7.51 (d, 2H), 7.35-7.34 (d, 1H), 6.84-6.79 (m, 3H), 4.44-4.42 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 3H), 3.03-3.00 (m, 4H), 2.44-2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H).

[0493]

실시예 73: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아마이드의 제조



[0494]

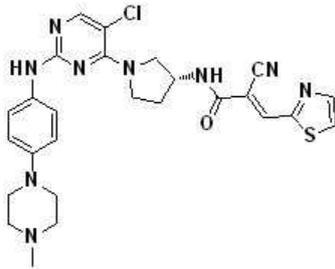
[0495]

실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(54 mg, 0.10 mmol; 74% 수율)을 수득하였다.

[0496] MS : [M+H]⁺ m/z 547.2

[0497] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.96 (bs, 1H), 8.51-8.49 (d, 1H), 8.11-8.10 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54-7.51 (d, 2H), 7.35-7.34 (d, 1H), 6.84-6.79 (m, 3H), 4.44-4.42 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 3H), 3.03-3.00 (m, 4H), 2.44-2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H).

[0498] 실시예 74: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(싸이아졸-2-일)아크릴아마이드의 제조



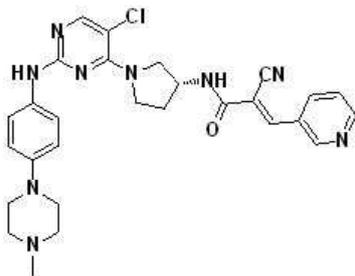
[0499]

[0500] 실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 2-포름일티아졸을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(71 mg, 0.13 mmol; 73% 수율)을 수득하였다.

[0501] MS : [M+H]⁺ m/z 550.2

[0502] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.00 (bs, 1H), 8.88-8.86 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 3H), 3.09 (m, 4H), 2.64 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

[0503] 실시예 75: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(피리딘-3-일)아크릴아마이드의 제조



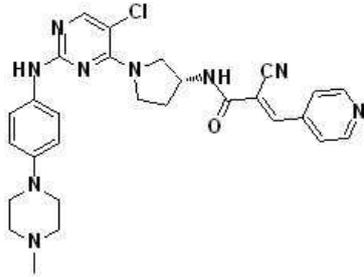
[0504]

[0505] 실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 3-피리딘카복스알데하이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(48 mg, 0.09 mmol; 67% 수율)을 수득하였다.

[0506] MS : [M+H]⁺ m/z 544.2

[0507] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99 (bs, 1H), 8.96 (m, 1H), 8.83-8.81 (d, 1H), 8.72-8.70 (m, 1H), 8.37-8.34 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 2H), 4.47-4.45 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 3H), 3.04-3.01 (m, 4H), 2.48-2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H).

[0508] 실시예 76: (*R,E*)-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(피리딘-4-일)아크릴아마이드의 제조



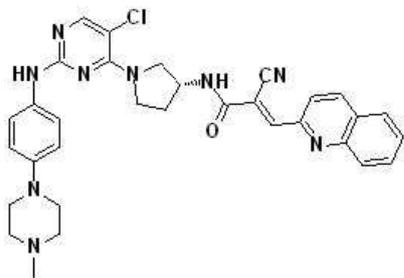
[0509]

[0510] 실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 4-피리딘카복스알데하이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(31 mg, 0.06 mmol; 44% 수율)을 수득하였다.

[0511] MS : [M+H]⁺ m/z 544.2

[0512] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.00 (bs, 1H), 8.90-8.88 (d, 1H), 8.78-8.76 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 2H), 4.46-4.45 (m, 1H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 3H), 3.03 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

[0513] 실시예 77: (*R,E*)-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(퀴놀린-2-일)아크릴아마이드의 제조



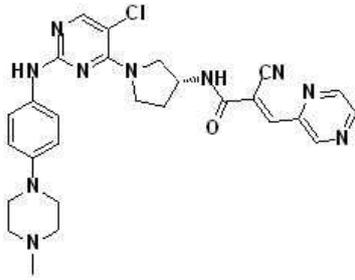
[0514]

[0515] 실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 2-퀴놀린카복스알데하이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(30 mg, 0.05 mmol; 38% 수율)을 수득하였다.

[0516] MS : [M+H]⁺ m/z 594.2

[0517] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.00 (bs, 1H), 8.93-8.91 (d, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 2H), 4.49-4.48 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 3H), 3.05 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

[0518] 실시예 78: (*R,E*)-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(피라진-2-일)아크릴아마이드의 제조



[0519]

[0520]

실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 피라진-2-카브알데하이드 (제 W02005/040159호 참조)를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(36 mg, 0.07 mmol; 43% 수율)을 수득하였다.

[0521]

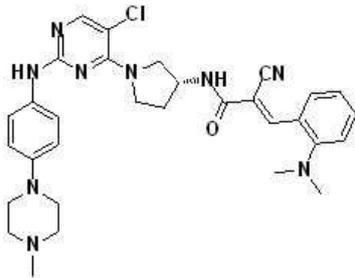
MS : $[M+H]^+$ m/z 545.2

[0522]

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.99 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.89-8.88 (m, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.76-8.75 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 6.84-6.81 (m, 2H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 3H), 3.03-3.00 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 4H), 2.19-2.15 (m, 4H), 2.03 (m, 1H).

[0523]

실시예 79: (*R,E*)-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(2-(디메틸아미노)페닐)아크릴아마이드의 제조



[0524]

[0525]

실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 2-(디메틸아미노)벤즈알데하이드 (제 W02008/066151호 참조)를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(75 mg, 0.13 mmol; 83% 수율)을 수득하였다.

[0526]

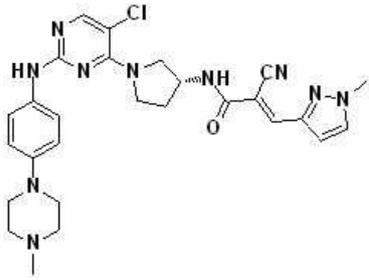
MS : $[M+H]^+$ m/z 586.3

[0527]

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.98 (bs, 1H), 8.68-8.65 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.50-7.44 (t, 1H), 7.16-7.16 (m, 1H), 7.11-7.06 (t, 1H), 6.84-6.81 (m, 2H), 4.46-4.45 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 3H), 3.03-3.00 (m, 4H), 2.70 (s, 6H), 2.43-2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H).

[0528]

실시예 80: (*R,E*)-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아크릴아마이드의 제조



[0529]

[0530]

실시예 52의 단계 2)에서 2-피리딘카복스알데하이드 대신에 1-메틸-1*H*-피라졸-3-카르보알데하이드를 이용하는 것을 제외하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(71 mg, 0.13 mmol; 84% 수율)을 수득하였다.

[0531]

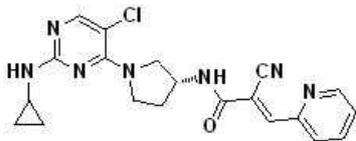
MS : $[M+H]^+$ m/z 547.2

[0532]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.97 (bs, 1H), 8.69-8.67 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91-7.90 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.02-7.01 (d, 1H), 6.84-6.81 (m, 2H), 4.43-4.42 (m, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84-3.74 (m, 3H), 3.03-3.00 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

[0533]

실시예 81: (*R,E*)-*N*-(1-(5-클로로-2-(사이클로프로필아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드의 제조



[0534]

[0535]

실시예 3에서 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 사이클로프로필아민을 이용하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(72 mg, 0.18 mmol; 38% 수율)을 수득하였다.

[0536]

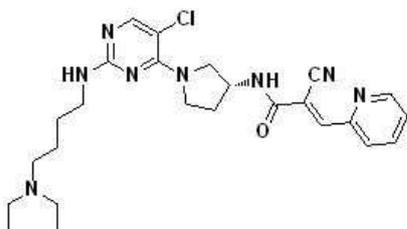
MS : $[M+H]^+$ m/z 410.1

[0537]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.83-8.81 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 6.65-6.63 (d, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.65-4.63 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.70-2.69 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.04-2.02 (m, 1H), 0.76-0.73 (m, 2H), 0.54-0.50 (m, 2H).

[0538]

실시예 82: (*R,E*)-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-디에틸아미노)부틸)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드의 제조



[0539]

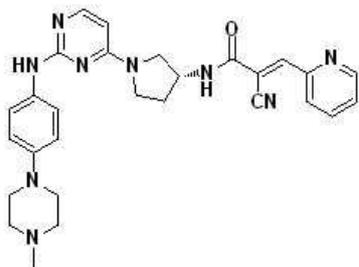
[0540]

실시예 3에서 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 *N,N'*-디에틸부탄-1,4-디아민을 이용하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(15 mg, 0.03 mmol; 20% 수율)을 수득하였다.

[0541] MS : [M+H]⁺ m/z 497.3

[0542] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.83-8.81 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 6.67-6.65 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.56-2.47 (m, 6H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.66 (m, 4H), 1.05-1.01 (t, 6H).

[0543] 실시예 83: (R,E)-2-시아노-N-(1-(2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드의 제조

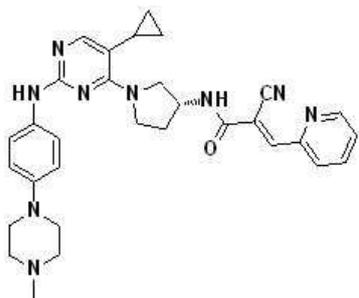


[0544] 실시예 3에서 2,4,5-트리클로로피리미딘 대신에 2,4-디클로로피리미딘을 이용하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(15 mg, 0.029 mmol; 41% 수율)을 수득하였다.

[0546] MS : [M+H]⁺ m/z 510.3

[0547] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.81 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.47 (d, 3H), 7.40 (m, 1H), 6.92 (d, 3H), 6.68 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.63-3.44 (m, 3H), 3.15 (s, 4H), 2.71 (s, 4H), 2.41 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.11 (m, 1H).

[0548] 실시예 84: (R,E)-2-시아노-N-(1-(5-사이클로프로필-2-((4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드의 제조



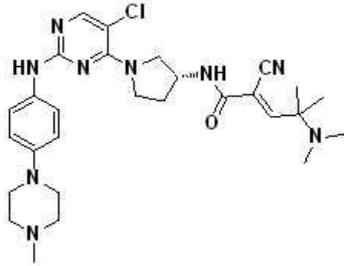
[0550] 실시예 3에서 2,4,5-트리클로로피리미딘 대신에 2,4-디클로로-5-사이클로피리미딘(제 2011/090760 호 참조)을 이용하고, 실시예 52의 과정을 반복하여 목적화합물(13 mg, 0.024 mmol; 32% 수율)을 수득하였다.

[0551] MS : [M+H]⁺ m/z 550.3

[0552] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.87 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.52-7.32 (m, 3H), 6.99 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 3H), 3.22 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.68 (m, 2H).

[0553] 실시예 85: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아

노-4-(디메틸아미노)-4-메틸펜트-2-엔아미드의 제조



[0554]

[0555]

실시예 52의 단계 1)에서 수득한 *N*-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노아세트아미드 (200 mg, 0.44 mmol)과 2-(디메틸아미노)-2-메틸프로판알 (제 WO2014/036016; 102 mg, 0.88 mmol)를 디클로로메탄에 녹이고, 0°C에서 클로로트리메틸실레인 (224 μ L, 1.76 mmol)과 피롤리딘 (217 μ L, 2.64 mmol)을 첨가한 후, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 묶힌 뒤 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올 = 20:1(v/v))로 정제하여 목적화합물 (89 mg, 0.16 mmol; 37% 수율)을 수득하였다.

[0556]

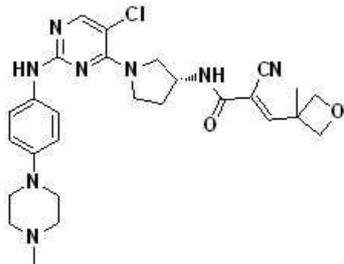
MS : $[M+H]^+$ m/z 552.3

[0557]

1 H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.00 (bs, 1H), 8.53-8.51 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.53-7.50 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.84-6.81 (d, 2H), 4.38-4.36 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.81-3.80 (m, 2H), 3.74-3.73 (m, 1H), 3.03-3.00 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.21 (s, 6H).

[0558]

실시예 86: (*R,E*)-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크릴아미드의 제조



[0559]

[0560]

실시예 85에서 2-(디메틸아미노)-2-메틸프로판알 대신에 3-메틸옥세탄-3-카르보알데하이드를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 85의 과정을 반복하여 목적화합물(19 mg, 0.04 mmol; 15% 수율)을 수득하였다.

[0561]

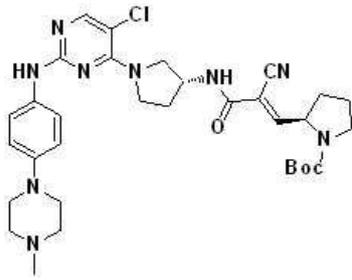
MS : $[M+H]^+$ m/z 537.2

[0562]

1 H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.00 (bs, 1H), 8.65-8.63 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54-7.51 (d, 2H), 6.84-6.81 (d, 2H), 4.76-4.74 (m, 2H), 4.39-4.37 (m, 3H), 3.97 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.03-3.00 (m, 4H), 2.43-2.42 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.56 (s, 3H).

[0563]

실시예 87: (*R*)-*tert*-부틸-2-((*E*)-3-(((*R*)-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-2-시아노-3-옥소프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조



[0564]

[0565]

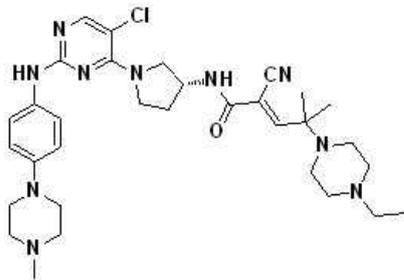
실시예 85에서 2-(디메틸아미노)-2-메틸프로판알 대신에 (S)-tert-부틸 2-포밀피롤리딘-1-카복실레이트를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 85의 과정을 반복하여 목적화합물(39 mg, 0.06 mmol; 56% 수율)을 수득하였다.

[0566]

MS : $[M+H]^+$ m/z 636.3

[0567]

실시예 88: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-4-(4-에틸피페라진-1-일)-4-메틸펜트-2-엔아미이드의 제조



[0568]

[0569]

실시예 85에서 2-(디메틸아미노)-2-메틸프로판알 대신에 2-(4-에틸피페라진-1-일)-2-메틸프로판알을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 85의 과정을 반복하여 목적화합물(21 mg, 0.03 mmol; 24% 수율)을 수득하였다.

[0570]

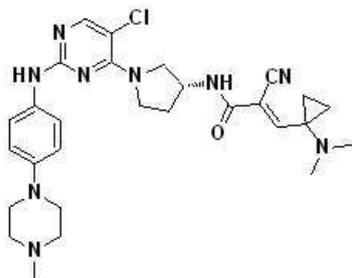
MS : $[M+H]^+$ m/z 621.3

[0571]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.97 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.84 (d, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 3.00 (m, 4H), 2.47 (m, 10H), 2.40 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.16 (s, 6H), 0.97 (m, 3H).

[0572]

실시예 89: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(1-(디메틸아미노)사이클로프로필)아크릴아미이드의 제조



[0573]

[0574]

실시예 85에서 2-(디메틸아미노)-2-메틸프로판알 대신에 1-(디메틸아미노)사이클로프로판카브알데하이드를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 85의 과정을 반복하여 목적화합물(3.6 mg, 0.01 mmol; 6% 수율)을 수득하였다.

[0575]

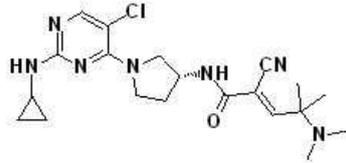
MS : $[M+H]^+$ m/z 550.3

[0576]

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.97 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.83 (d, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.72 (m, 3H), 3.03 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.24 (s, 9H), 2.19 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.13 (m, 4H).

[0577]

실시예 90: (*R,E*)-*N*-(1-(5-클로로-2-(사이클로프로필아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-4-(디메틸아미노)4-메틸펜트-2-엔아미드의 제조



[0578]

[0579]

실시예 3에서 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 사이클로프로필 아민을 이용하는 것을 제외하고, 실시예 85의 과정을 반복하여 목적화합물(43 mg, 0.01 mmol; 66% 수율)을 수득하였다.

[0580]

MS : [M+H]⁺ m/z 418.2

[0581]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (s, 1H), 7.00-6.90 (m, 3H), 4.54 (m, 1H), 3.88-3.56 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.27-2.02 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.58 (m, 2H), 0.42 (m, 2H).

[0582]

실시예 91: (*R,E*)-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-(디메틸아미노)사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-4-메틸-4-(메틸아미노)펜트-2-엔아미드의 제조

[0583]

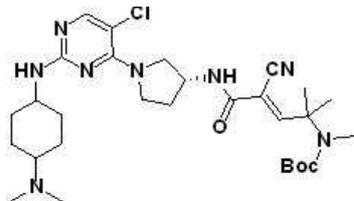
단계 1) tert-부틸 (*R,E*)-(5-((1-(5-클로로-2-((4-(디메틸아미노)사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)4-시아노-2-메틸-5-옥소펜트-3-엔-2-일)(메틸)카바메이트의 제조

[0584]

단계 1) tert-부틸 (*R,E*)-(5-((1-(5-클로로-2-((4-(디메틸아미노)사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)4-시아노-2-메틸-5-옥소펜트-3-엔-2-일)(메틸)카바메이트의 제조

[0585]

단계 1) tert-부틸 (*R,E*)-(5-((1-(5-클로로-2-((4-(디메틸아미노)사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)4-시아노-2-메틸-5-옥소펜트-3-엔-2-일)(메틸)카바메이트의 제조



[0586]

[0587]

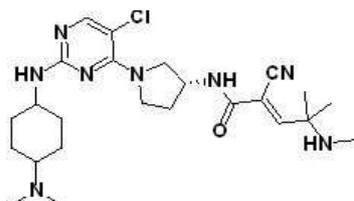
실시예 3에서 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린 대신에 *N,N*-디메틸사이클로헥산-1,4-디아민을 이용하는 것을 제외하고 실시예 52의 과정을 반복하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0588]

단계 2) (*R,E*)-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-(디메틸아미노)사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-4-메틸-4-(메틸아미노)펜트-2-엔아미드의 제조

[0589]

단계 2) (*R,E*)-*N*-(1-(5-클로로-2-((4-(디메틸아미노)사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-4-메틸-4-(메틸아미노)펜트-2-엔아미드의 제조



[0590]

[0591]

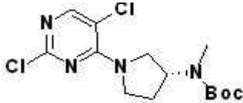
단계 1)에서 수득한 tert-부틸 (*R,E*)-(5-((1-(5-클로로-2-((4-(디메틸아미노)사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)4-시아노-2-메틸-5-옥소펜트-3-엔-2-일)(메틸)카바메이트 (5 mg, 0.01 mmol)를 1,4-

디옥산에 녹이고, 4N-염산 (1,4-디옥산 용액; 1mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하여 목적화합물(4.0 mg, 89% 수율)을 수득하였다.

[0592] MS : [M+H]⁺ m/z 489.3

[0593] 실시예 92: (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-N-메틸-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드의 제조

[0594] 단계 1) tert-부틸 (R)-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일(메틸)카바메이트의 제조

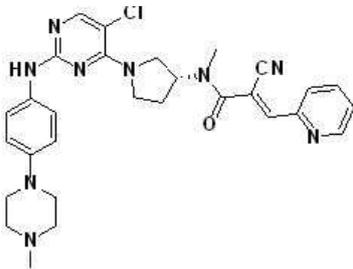


[0595]

[0596] 포타슘 하이드록사이드 (105mg, 1.88mmol)을 디메틸설폭사이드 녹이고 상온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 실시예 3에서 얻어진 (R)-tert-부틸 (1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)카바메이트 (125 mg, 0.38 mmol)와 요오드화메탄 (95 μL, 1.52 mmol)을 순차적으로 첨가하고, 상온에서 24시간 교반하였다. 상기 반응 용액에 물을 첨가하고, 에틸아세테이트 용액으로 추출하였다. 모아진 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 하에 농축하여 목적 화합물(117 mg, 0.34 mmol; 89% 수율)을 수득하였다.

[0597] 단계 2) (R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)

[0598] 피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-N-메틸-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드의 제조



[0599]

[0600] 실시예 3의 단계 2)에서 (R)-tert-부틸 (1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)카바메이트 대신 tert-부틸 (R)-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일(메틸)카바메이트를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 목적화합물(11 mg, 0.02 mmol; 33% 수율)을 수득하였다.

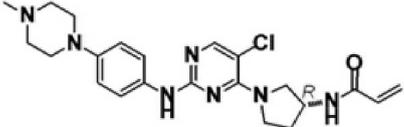
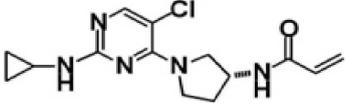
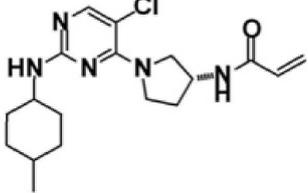
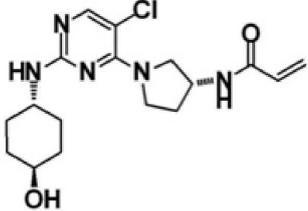
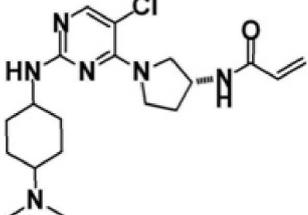
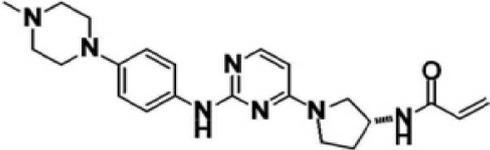
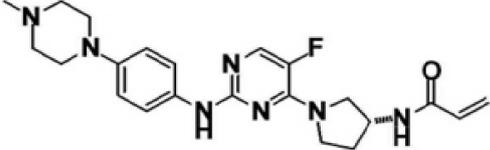
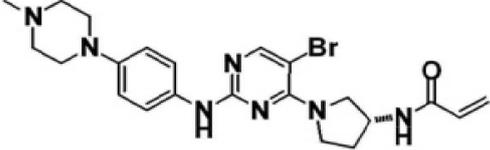
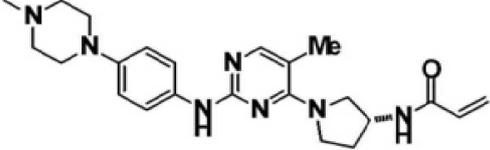
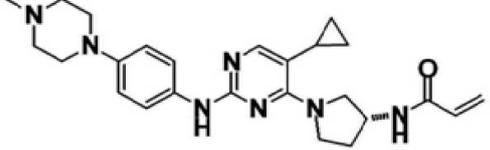
[0601] MS : [M+H]⁺ m/z 558.2

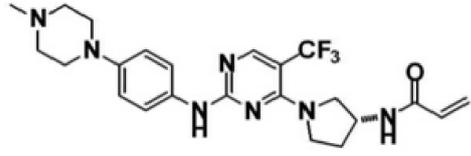
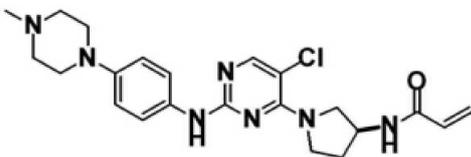
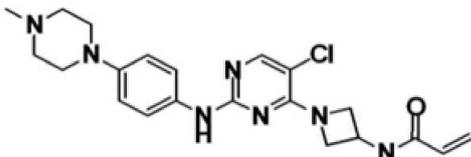
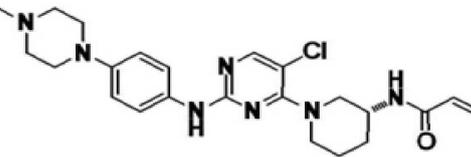
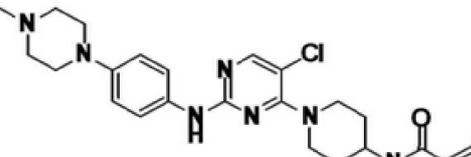
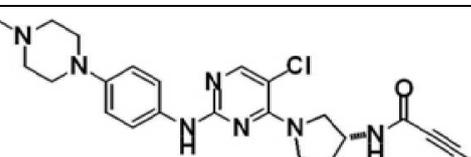
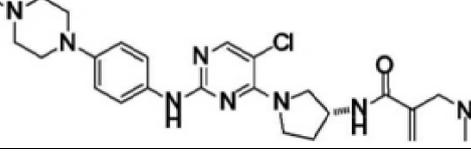
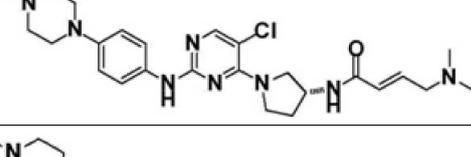
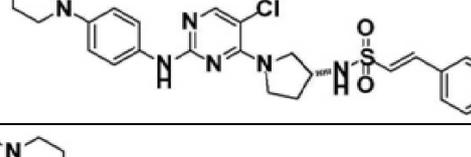
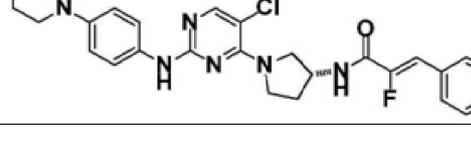
[0602] 상기 제조된 화합물을 하기 표 1에 정리하였다.

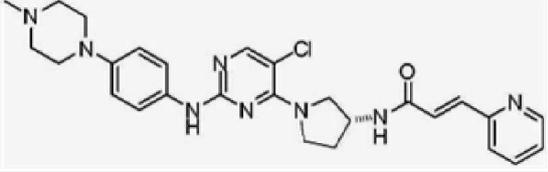
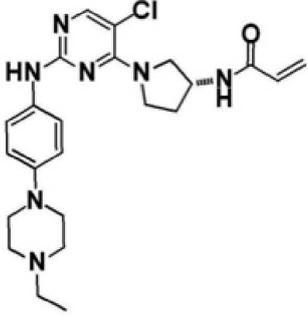
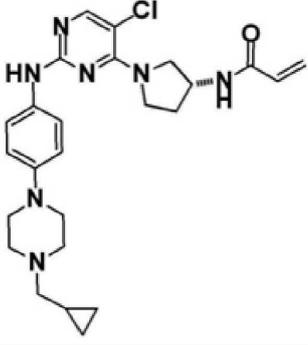
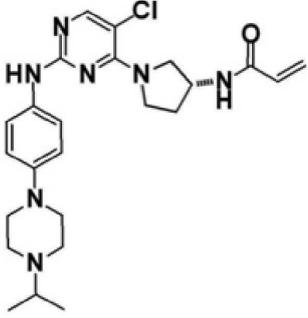
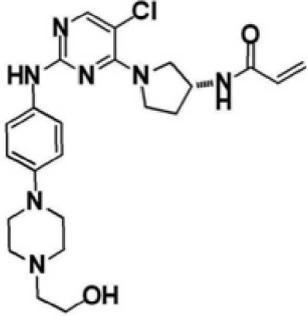
표 1

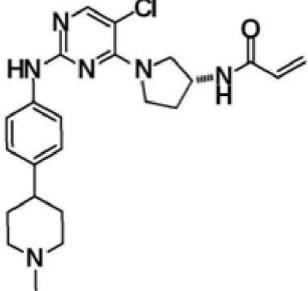
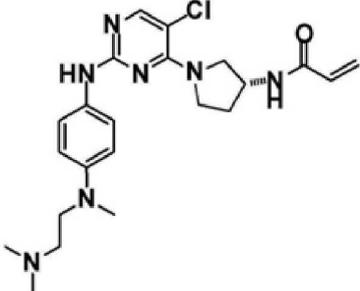
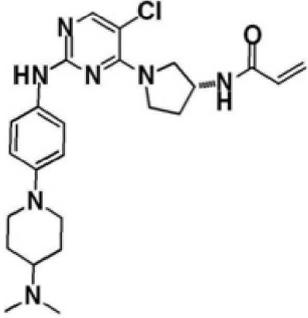
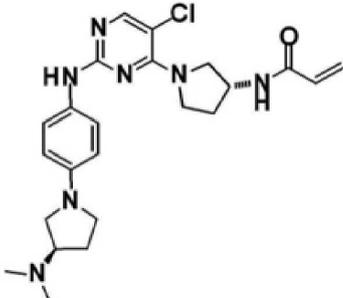
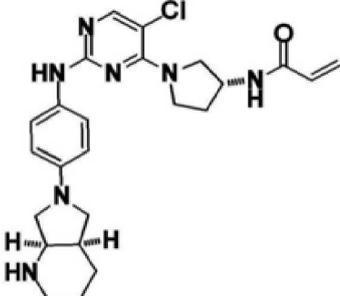
[0603]

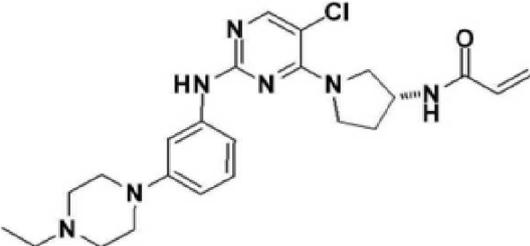
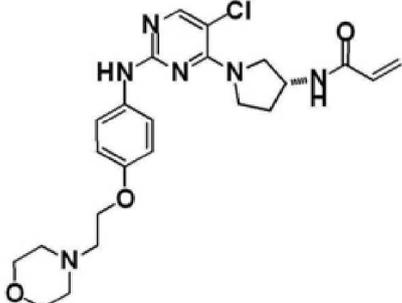
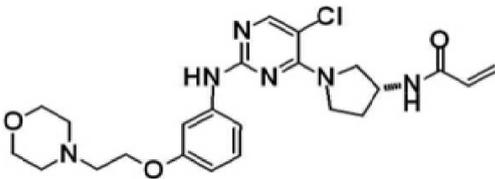
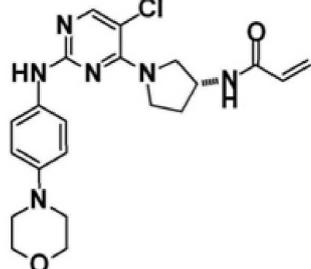
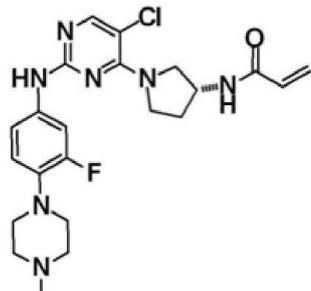
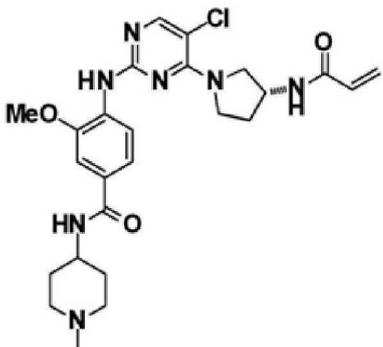
번호	화학구조	화합물명
1		(R)-N-(1-(2-아미노피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드
2		(R)-N-(1-(2,6-디아미노-5-클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드

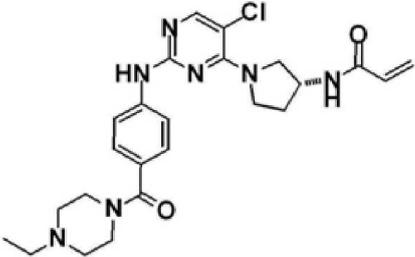
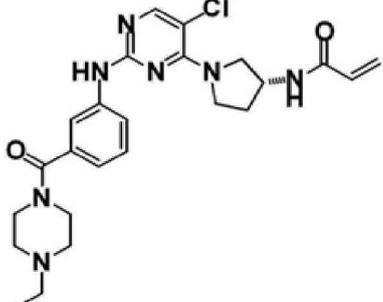
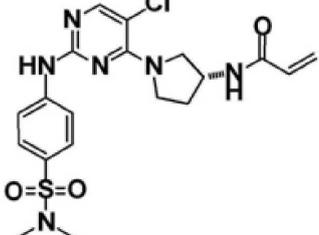
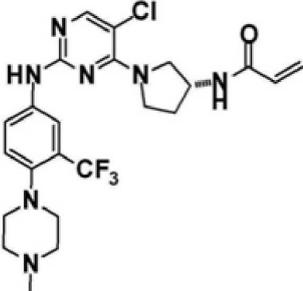
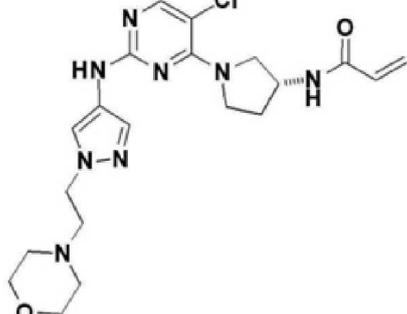
3		(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드
4		(R)-N-(1-(5-클로로-2-(사이클로프로필아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드
5		(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-메틸사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드
6		N-((R)-1-(5-클로로-2-((1R,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드
7		(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(디메틸아미노)사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드
8		(R)-N-(1-(2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드
9		(R)-N-(1-(5-플루오로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드
10		(R)-N-(1-(5-브로모-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드
11		(R)-N-(1-(5-메틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드
12		(R)-N-(1-(5-사이클로프로필-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드

13		(R)-N-(1-(2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드
14		(S)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드
15		N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)아제티딘-3-일)아크릴아마이드
16		(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)아크릴아마이드
17		N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)아크릴아마이드
18		(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)부트-2-인아마이드
19		(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-((디메틸아미노)메틸)아크릴아마이드
20		(R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아마이드
21		(R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-페닐에텐설폰아마이드
22		(R,Z)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-3-페닐아크릴아마이드

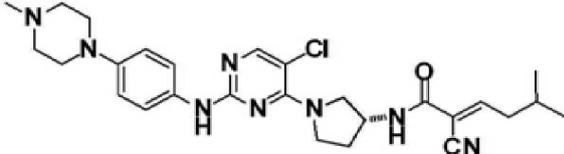
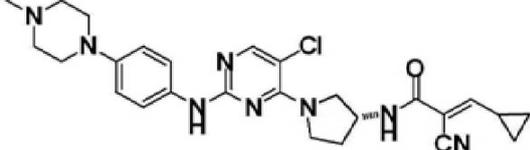
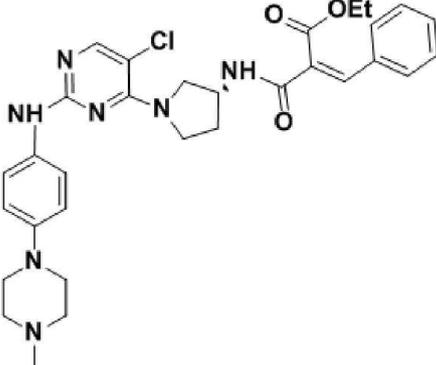
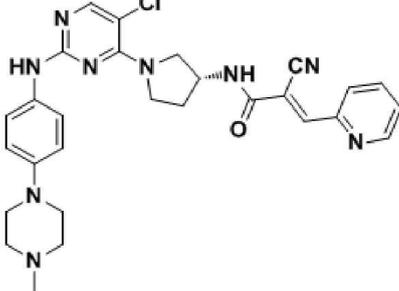
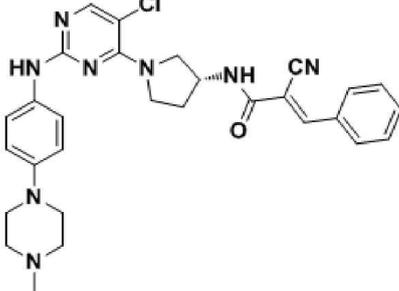
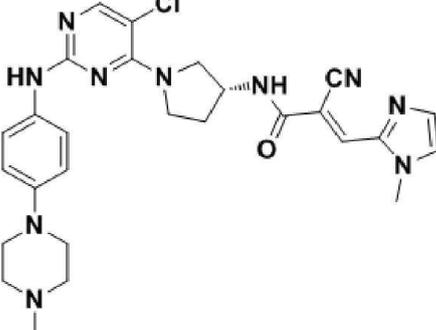
23		<p>(R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드</p>
24		<p>(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드</p>
25		<p>(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드</p>
26		<p>(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드</p>
27		<p>(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드</p>

<p>28</p>		<p>(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드</p>
<p>29</p>		<p>(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드</p>
<p>30</p>		<p>(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드</p>
<p>31</p>		<p>N-((R)-1-(5-클로로-2-((4-((R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드</p>
<p>32</p>		<p>N-((R)-1-(5-클로로-2-((4-((4aR, 7aR)-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드</p>

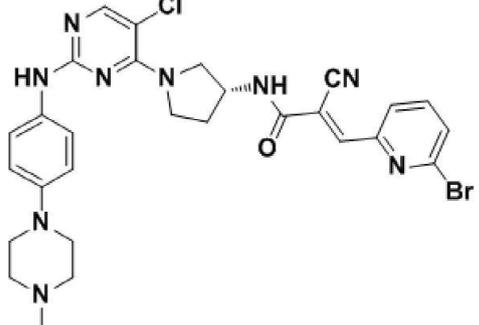
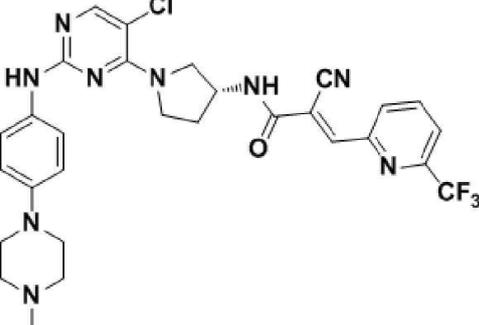
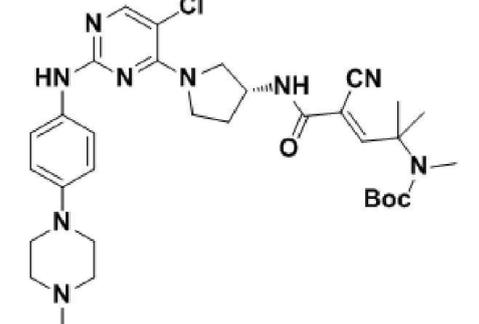
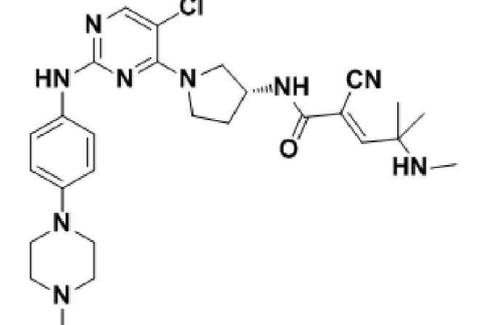
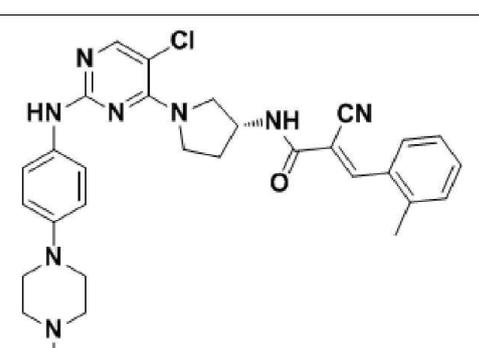
33		(R)-N-(1-(5-클로로-2-((3-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드
34		(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(2-모폴리노에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드
35		(R)-N-(1-(5-클로로-2-((3-(2-모폴리노에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드
36		(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-모폴리노페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드
37		(R)-N-(1-(5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드
38		(R)-4-((4-(3-아크릴아마이드피롤리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시-N-(1-메틸피페리딘-4-일)벤즈아마이드

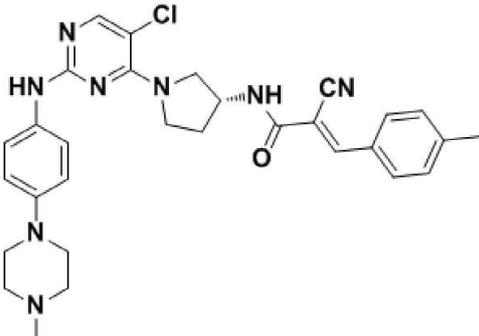
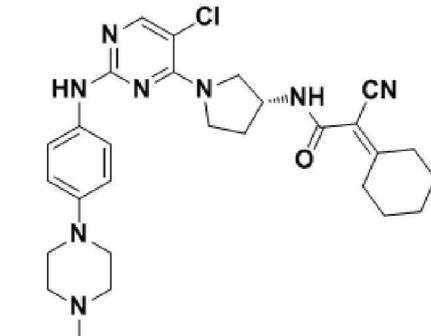
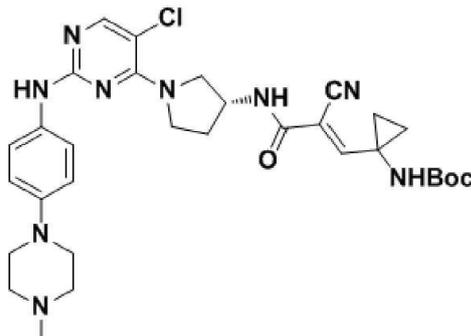
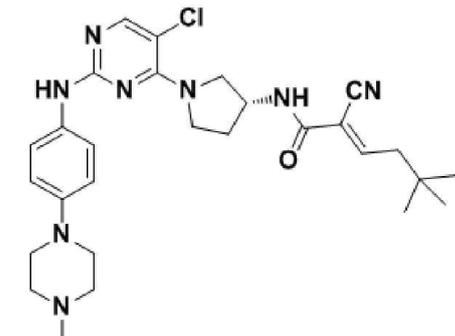
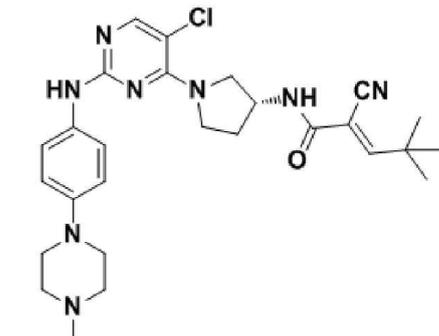
<p>39</p>		<p>(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-에틸피페라진-1-카보닐)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드</p>
<p>40</p>		<p>(R)-N-(1-(5-클로로-2-((3-(4-에틸피페라진-1-카보닐)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드</p>
<p>41</p>		<p>(R)-N-(1-(5-클로로-2-((3-(4-(N,N-디메틸설파모일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드</p>
<p>42</p>		<p>(R)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드</p>
<p>43</p>		<p>(R)-N-(1-(5-클로로-2-((1-(2-모폴리노에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드</p>

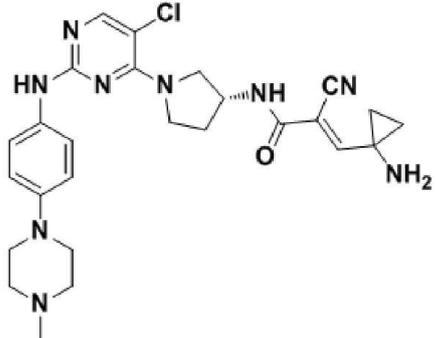
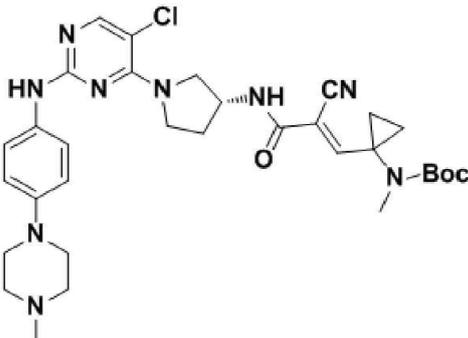
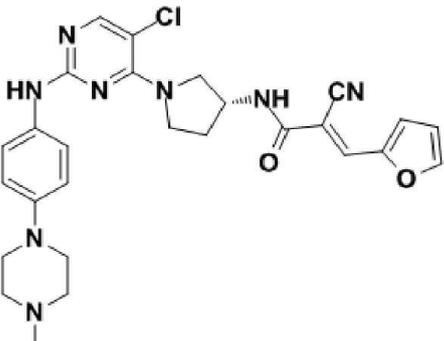
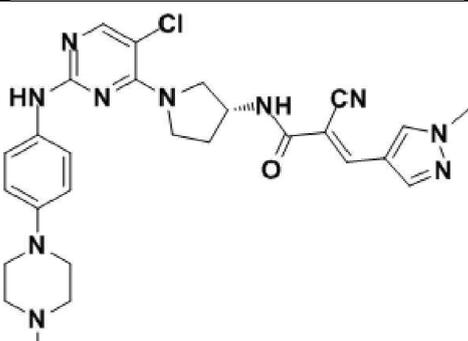
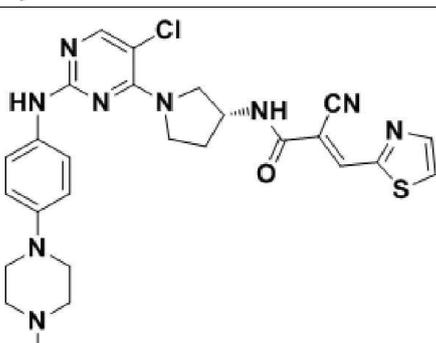
<p>44</p>		<p>(R)-N-(1-(5-클로로-2-((1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드</p>
<p>45</p>		<p>(R)-N-(1-(5-클로로-2-((5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드</p>
<p>46</p>		<p>(R)-N-(1-(5-클로로-2-((6-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아크릴아마이드</p>
<p>47</p>		<p>(R)-2-((4-(3-아크릴아미도피롤리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-N-(2-모폴리노에틸)티아졸-4-카복스아마이드</p>
<p>48</p>		<p>(R)-2-((4-(3-아크릴아미도피롤리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-N-(2-모폴리노에틸)티아졸-5-카복스아마이드</p>

49		(R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-5-메틸헥스-2-엔아마이드
50		(R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-사이클로프로필아크릴아마이드
51		(R,Z)-에틸-2-((1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)카바모일)-3-페닐아크릴레이트
52		(R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드
53		(R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-페닐아크릴아마이드
54		(R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴아마이드

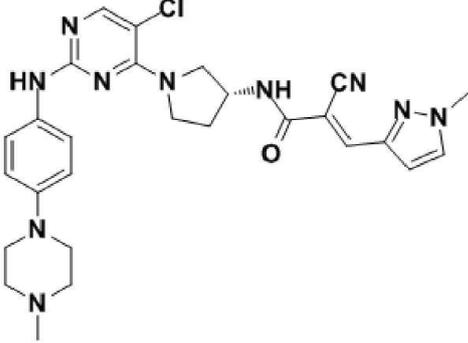
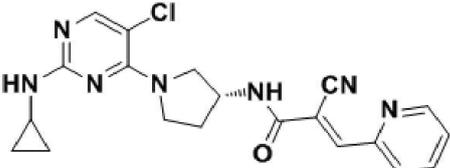
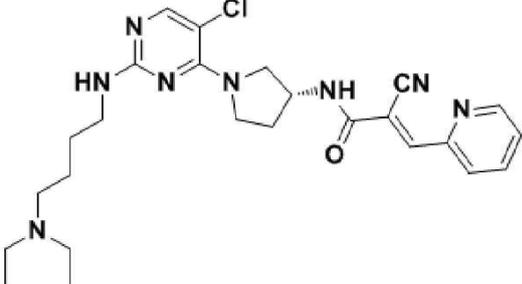
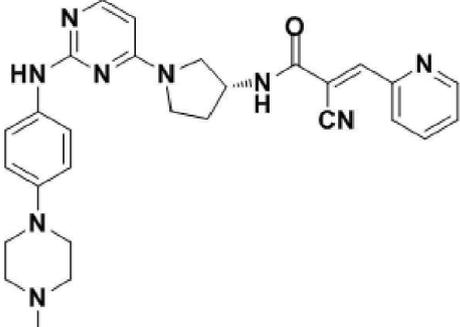
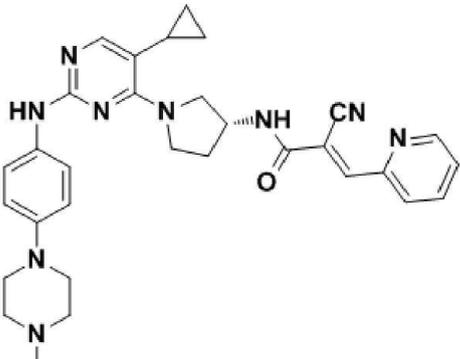
<p>55</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(4-메틸싸이아졸-2-일)아크릴아마이드</p>
<p>56</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-사이클로헥실아크릴아마이드</p>
<p>57</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(<i>m</i>-톨일)아크릴아마이드</p>
<p>58</p>		<p>(<i>R,E</i>)-3-(3-브로모페닐)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노아크릴아마이드</p>
<p>59</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(3-트리플루오로메틸)페닐)아크릴아마이드</p>

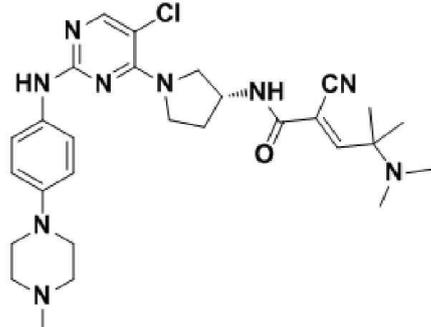
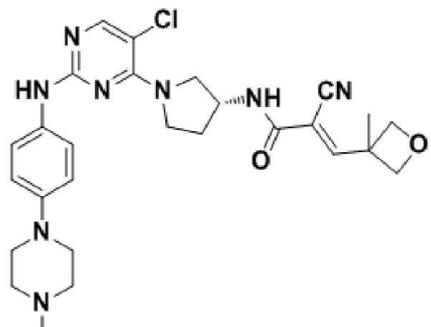
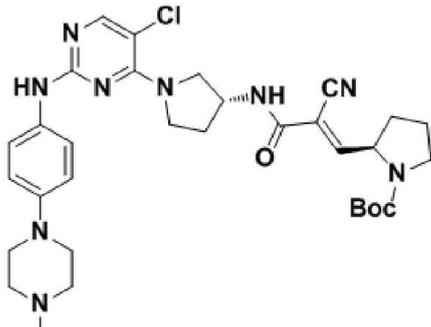
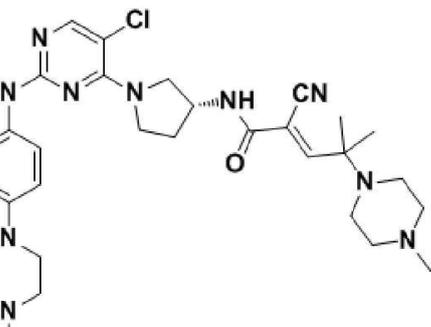
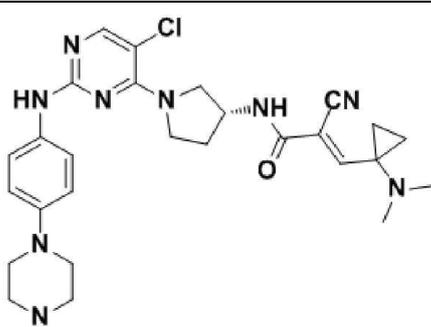
<p>60</p>		<p>(<i>R,E</i>)-3-(6-브로모피리딘-2-일)-<i>N</i>-1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노아크릴아마이드</p>
<p>61</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아크릴아마이드</p>
<p>62</p>		<p>(<i>R,E</i>)-tert-부틸-(5-((1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노-4-시아노-2-메틸-5-옥소헵트-3-엔-2-일)(메틸)카바메이트</p>
<p>63</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-4-메틸-4-(메틸아미노)헵트-2-엔)아마이드</p>
<p>64</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(<i>o</i>-톨일)아크릴아마이드</p>

<p>65</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(<i>p</i>-톨일)아크릴아마이드</p>
<p>66</p>		<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-사이클로헥실리덴아세트아마이드</p>
<p>67</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>tert</i>-부틸-(1-(3-((1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-2-시아노-3-옥소프로프-1-엔-1-일)사이클로프로필)카바메이트</p>
<p>68</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-2-시아노-5,5-디메틸헥스-2-엔아마이드</p>
<p>69</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-2-시아노-4,4-디메틸펜트-2-엔아마이드</p>

<p>70</p>		<p>(<i>R,E</i>)-3-(1-아미노사이클로프로필)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노아크릴아마이드</p>
<p>71</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>tert</i>-부틸-(1-(3-((1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-2-시아노-3-옥소프-1-엔-1-일)사이클로프로필)(메틸)카바메이트</p>
<p>72</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(퓨란-2-일)아크릴아마이드</p>
<p>73</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)2-시아노-3-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)아크릴아마이드</p>
<p>74</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(싸이아졸-2-일)아크릴아마이드</p>

75		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(피리딘-3-일)아크릴아마이드</p>
76		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(피리딘-4-일)아크릴아마이드</p>
77		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(퀴놀린-2-일)아크릴아마이드</p>
78		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드</p>
79		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(2-(디메틸아미노)페닐)아크릴아마이드</p>

<p>80</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-3-일)아크릴아마이드</p>
<p>81</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-(사이클로프로필아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드</p>
<p>82</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-디에틸아미노)부틸)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드</p>
<p>83</p>		<p>(<i>R,E</i>)-2-시아노-<i>N</i>-(1-(2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드</p>
<p>84</p>		<p>(<i>R,E</i>)-2-시아노-<i>N</i>-(1-(5-사이클로프로필-2-((4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드</p>

<p>85</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-4-(디메틸아미노)-4-메틸펜트-2-엔아마이드</p>
<p>86</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크릴아마이드</p>
<p>87</p>		<p>(<i>R</i>)-tert-부틸-2-((<i>E</i>)-3-(((<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)아미노)-2-시아노-3-옥소프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트</p>
<p>88</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-4-(4-에틸피페라진-1-일)-4-메틸펜트-2-엔아마이드</p>
<p>89</p>		<p>(<i>R,E</i>)-<i>N</i>-(1-(5-클로로-2-((4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-3-(1-(디메틸아미노)사이클로프로필)아크릴아마이드</p>

90		(R,E)-N-(1-(5-클로로-2-(사이클로프로필아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-4-(디메틸아미노)4-메틸펜트-2-엔아마이드
91		(R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(디메틸아미노)사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-4-메틸-4-(메틸아미노)펜트-2-엔아마이드
92		(R,E)-N-(1-(5-클로로-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)-2-시아노-N-메틸-3-(피리딘-2-일)아크릴아마이드

[0604]

[0605]

시험예

[0606]

상기 실시예에서 제조한 화합물들에 대해 다음과 같이 효능을 평가하여 결과를 나타내었다.

[0607]

시험예 1: TAK1 키나아제 저해 활성 평가

[0608]

화합물의 TAK1 저해활성 평가는 Life Technologies사에 의해 개발된 란타스크린(LanthaScreen) 기술을 기반으로, TAK1-TAB1 단백질을 이용하였다. 이 평가법은 Alexa Fluor[®] 647-라벨된, ATP-경쟁적 키나아제 저해제(kinase tracer-236)의 TAK1-TAB1에 대한 결합(binding)을 기반으로, 유로피움-결합항체(europium-conjugated antibody)의 존재 하에 FRET(fluorescence resonance energy transfer) 신호(signal)를 측정한다. 실험은 384-웰 플레이트(well plate)에서, 20 mM HEPES pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 0.01% BSA, 0.0005% Tween-20 및 2% DMSO 조건 하에서 수행되었다. 기저신호(Background signal)를 TAK1-TAB1 단백질이 없는 상태에서 측정하고, 비저해신호로서 용매(2% DMSO)만을 첨가하여 측정한 후에, 평가하고자 하는 화합물을 설정된 농도(예를 들면, 1000 또는 100 nM) 등에서 처리하여 화합물의 TAK1-TAB1 저해활성을 %로 산출하였다.

표 2

[0609]

화합물	% 저해효과(inhibitory effect)	
	1000 nM	100nM
실시예 3	73	12
실시예 13	53	18
실시예 60	90	53
실시예 83	71	21

[0610]

상기 표 2에서 보는 바와 같이, 본원발명의 화합물은 TAK1 키나아제 저해 활성이 우수한 것으로 나타났다.

이상, 본 발명을 상기 실시예를 중심으로 하여 설명하였으나 이는 예시에 지나지 아니하며, 본 발명은 본 발명의 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명한 다양한 변형 및 균등한 기타의 실시예를 이하에 첨부한 청구범위 내에서 수행할 수 있다는 사실을 이해하여야 한다.