

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

WO 2022/211573 A1

2022년 10월 6일 (06.10.2022) WIPO | PCT

(51) 국제특허분류:
C07D 401/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2022/004702

(22) 국제출원일: 2022년 4월 1일 (01.04.2022)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2021-0042821 2021년 4월 1일 (01.04.2021) KR
10-2022-0039968 2022년 3월 30일 (30.03.2022) KR

(71) 출원인: 주식회사 테라팩스 (THERAPEX CO., LTD.)
[KR/KR]; 05835 서울시 송파구 정의로7길 6, 3층, Seoul (KR). 연세대학교 산학협력단 (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY) [KR/KR]; 03722 서울특별시 서대문구 연세로 50, Seoul (KR).

(72) 발명자: 심태보 (SIM, Tae Bo); 06635 서울특별시 서초구 사암당로17길 90, 102동 901호, Seoul (KR). 조병철 (CHO, Byoung Chul); 04425 서울특별시 용산구 이촌로 310, 102동 404호, Seoul (KR). 조한나 (CHO, Han Na); 02583 서울특별시 동대문구 왕산로 52, Seoul (KR). 센굽타산딕 (SENGUPTA, Sandip); 02793 서울특별시 성북구 화랑로 94-8, 101호, Seoul (KR). 말라 레디가나 라푸 (MALLA REDDY, Gannarapu); 03727 서울특별시 서대문구 성산로16길 3-5, 203호, Seoul (KR). 김영훈 (KIM, Young Hoon); 03724 서울특별시 서대문구 연희로18길 42-6, 409호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 한라특허법인(유한) (HALLA PATENT & LAW FIRM); 06729 서울특별시 서초구 강남대로 291, 9층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT,

AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: PYRIMIDINE DERIVATIVE HAVING PROTEIN KINASE INHIBITORY ACTIVITY, AND THERAPEUTIC PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING SAME

(54) 발명의 명칭: 단백질 키나아제 저해 활성을 갖는 피리미딘 유도체 및 이를 포함하는 치료용 약학 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for preventing and treating cancers, including lung cancer, caused by abnormal cell growth, the pharmaceutical composition containing, as active ingredients, a novel trisubstituted pyrimidine derivative having an inhibitory activity against protein kinases including EGFR, and a pharmaceutically acceptable salt thereof. The novel compound of the present invention has an excellent inhibitory activity against protein kinases. Particularly, the novel compound of the present invention has an excellent inhibitory effect on various EGFR mutant species having drug resistance (EGFR mutant species including exon 19 deletion-T790M-C797S-EGFR, L858R-T790M-C797S-EGFR, exon 19 deletion-T790M-EGFR, and L858R-T790M-EGFR), and is useful as an agent for preventing and treating cancers caused by the EGFR mutant species.

(57) 요약서: 본 발명은 EGFR을 포함한 단백질 키나아제 저해 활성을 갖는 신규 삼치환된 피리미딘 유도체와 이의 약학적으로 허용된 염을 유효성분으로 함유하는 비정상 세포 성장으로 유발되는, 폐암을 포함한 암 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 신규 화합물의 단백질 키나아제 저해 활성은 우수하다. 특히, 본 발명의 신규 화합물은 약물 내성을 갖는 다양한 EGFR 돌연변이종 (exon 19 deletion-T790M-C797S-EGFR, L858R-T790M-C797S-EGFR, exon 19 deletion-T790M-EGFR 및 L858R-T790M-EGFR을 포함하는 EGFR 돌연변이종들)들에 대하여 우수한 억제 효과를 보유하고 있으며, 이들 EGFR 돌연변이종들에 의해서 유발되는 암 질환의 예방 및 치료제로서 유용하다.

WO 2022/211573 A1

명세서

발명의 명칭: 단백질 키나아제 저해 활성을 갖는 피리미딘 유도체 및 이를 포함하는 치료용 약학 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 단백질 키나아제 저해 활성을 갖는 신규한 삼치환된 피리미딘 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물, 및 상기 화합물의 제조방법, 상기 화합물을 포함하는 유효성분으로 포함하는 비정상 세포 성장으로 유발되는 암 질환의 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 단백질 키나아제는 ATP의 감마-인산기를 단백질의 타이로신, 세린 및 트레오닌의 히드록시 그룹에 전달하는 인산화 반응을 촉매하는 효소로서, 세포의 대사, 유전자 발현, 세포 성장, 분화 및 세포 분열 작용을 담당하며 세포 신호 전달에 중요한 역할을 하고 있다. 단백질 키나아제는 진핵 생물 유전체의 약 2% 정도 되며, 사람 유전체에는 약 518 종이 존재한다. 단백질 키나아제는 타이로신을 인산화하는 타이로신 단백질 키나아제와 세린, 트레오닌을 인산화하는 세린/트레오닌 키나아제로 분류된다. 그 중 약 90 종 이상은 타이로신 키나아제이며, 수용체 타이로신 키나아제 (RTK)와 비수용체 타이로신 키나아제 (NRTK)로 나뉜다. 수용체 타이로신 키나아제는 세포 표면에 성장 인자를 수용할 수 있는 도메인을 가지고 있고, 세포질에 타이로신 잔기를 인산화할 수 있는 활성부위를 갖고 있는 막단백질이다. 단백질 키나아제는 분자 스위치로 세포 내에서 활성과 비활성 상태 사이의 전이가 원활하게 조절되어야 한다. 비정상적으로 조절되면 세포 내 신호 전달을 과도하게 활성화시켜 통제불능의 세포 분열 및 증식을 유도하게 된다. 또한, 단백질 키나아제의 유전자 변이, 증폭 및 과발현에 의한 비정상적인 활성화는 다양한 종양의 발생 및 진행과 관련이 있어 암세포의 성장과 전이에 결정적인 역할을 하게 된다.
- [3] 폐암은 호흡기관인 폐에 생긴 악성 종양으로 암세포의 크기와 형태에 따라 비소세포폐암과 소세포 폐암으로 구분되며 비소세포폐암은 전체 폐암의 80%를 차지한다. 비소세포폐암은 조기 발견하면 수술로 완치가 가능하지만, 수술 받은 환자의 20~50%가 재발을 보이며, 뇌, 뼈, 간과 다른 쪽 폐 등으로 전이가 다른 암보다 많다.
- [4] 비소세포성폐암의 가장 큰 원인은 상피세포성장인자수용체 (EGFR) 티로신키나제 유전자의 돌연변이다. 아시아의 비소세포성폐암 환자 30~40%, 미국과 유럽의 10~15%가 EGFR 유전자에 돌연변이를 가지고 있고, 아시아 비흡연 여성 환자의 경우 40~50%가 EGFR 돌연변이를 가지고 있다. EGFR 유전자에 돌연변이는 흡연 여부와 상관 없이 폐암의 원인이 된다. 전체 EGFR

돌연변이 중 90%는 상피세포성장인자 없이도 EGFR의 활성화가 가능한 activating 돌연변이 (19번 엑손 결손 돌연변이 43%, L858R 점돌연변이 41%)다.

- [5] 막 관통 티로신키나제인 EGFR은 상피세포성장인자와 같은 리간드가 결합하면 이합체를 형성하고, 티로신 잔기가 인산화되면서 활성화 된다. 활성화된 EGFR은 하위 분자들과 결합하기 쉬운 조건이 형성되고 이들을 인산화시키면서 하위 경로(RAS-mitogen-activated protein kinase(MAPK), phosphatidylinositol 3-kinase(PI3-K)-Akt, phospholipase-C γ (PLC γ)/protein kinase-C(PKC), signal transducer and activator of transcription(STAT) 등)를 활성화시켜 세포사멸을 억제, 세포 성장 및 증식 촉진, 유전자의 발현 등을 조절한다. 19번 엑손 결손 돌연변이나 L858R 점돌연변이와 같은 activating 돌연변이가 발생하면, 리간드 없이도 항상 활성화 구조를 유지하기 때문에 세포의 무한 증식을 야기하며 암을 형성한다.
- [6] 경구 투여가 가능한 1세대 EGFR 티로신키나제 억제제인 이레사 (gefitinib, Iressa®, 아스트라제네카)와 타쎌바 (erlotinib, Tarceva®, 로슈)는 기존의 항암 표준요법인 세포독성 항암제 대비 10개월 생존기간을 연장하며 우월성이 입증되었으나, 1세대 저해제 내성으로 60%의 환자에게서 T790M 돌연변이가 발생한다. T790M 돌연변이를 억제할 수 있는 2세대 EGFR 티로신키나제 억제제인 질로트리프 (afatinib, Gilotrif®, 베링거인겔하임)가 출시되어 임상에서 좋은 효과를 증명하였지만, therapeutic window를 확보하지 못하였다. 2세대 저해제는 EGFR 돌연변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암에 대한 1차 치료제로만 승인을 받아 적응증이 비교적 좁다. 3세대 EGFR 티로신키나제 억제제인 타그리소 (osimertinib, Targrisso®, 아스트라제네카)는 cysteine과 공유결합이 가능한 michael acceptor를 도입하여 3세대 EGFR 표적 항암제로는 최초로 FDA승인을 받고 출시되었으나, 약 10개월간 투약한 환자에게서 C797S 돌연변이 획득 내성이 발생하였다. C797S 돌연변이는 타그리소 결합 부위의 cysteine 잔기가 serine으로 변형된 돌연변이로 타그리소의 공유결합을 무력화시킨다. 타그리소는 1세대, 2세대 EGFR저해제로 치료 후 T790M 변이가 발생하였을 때 사용이 가능하기 때문에, 타그리소에 내성이 생기는 환자들은 EGFR activating 돌연변이 (엑손 19 결손 또는 L858R), T790M 및 C797S 세 개의 돌연변이를 모두 가지고 있다. 따라서 4세대 EGFR 저해제는 삼중 돌연변이 (엑손 19 결손/T790M/C797S 또는 L858R/T790M/C797S)는 물론, 이중 돌연변이 (엑손 19 결손/T790M 또는 L858R/T790M) 와 activating 돌연변이 (엑손 19 결손 또는 L858R) 각각에도 적당한 효능을 가지고 있어야 한다.
- [7] 타그리소와 같이 Michael acceptor를 보유하고 있는 3세대 저해제들은 심각한 부작용 (Stevens-Johnson Syndrome, 표피 발진, 심장 질환 유발 등)을 이유로 임상에서 중단되었다. 3세대 저해제 내성을 극복하면서도 부작용이 경감된 4세대 EGFR 저해제 개발이 필요하다. 부작용 경감을 위해서는 EGFR 야생형과 돌연변이의 구별이 가능해야 한다. 현재까지 개발된 약물은 EGFR 야생형과

돌연변이간의 window가 크지 않아 효능이 있는 만큼 독성도 높은 한계점이 있다.

- [8] 폐암은 연간 2만명 이상 발생하며 국내 사망률 1위로 매우 치명적인 암이다. 특히 다른 장기로 전이될 경우 5년 생존률이 8.9%로 매우 낮다. 2021년 국내 폐암 환자수는 약 3만명으로 이 가운데 30~40%가 EGFR 돌연변이 양성이다. 폐암 이외에도 교모세포종 (50%), 삼중음성유방암 (13% - 30%), 대장암 (25% - 77%) 등 여러 암종에서도 EGFR 돌연변이가 발견되고, EGFR 저해제는 폐암, 두경부암을 비롯한 광범위한 암종에 대해 임상시험이 진행되고 있다.
- [9] 이에, 본 발명자들은 3세대 EGFR 저해제의 한계를 극복 할수있는 신규 물질을 개발하기 위한 연구를 수행하여 본 발명을 완성하였다.
- [10] [선행기술문헌]
- [11] [특허문헌]
- [12] (특허문헌 1) PCT 특허공개공보 WO/2018/230934/A1
- [13] (특허문헌 2) US/2020/0207768/A1
- [14] (특허문헌 3) 한국공개특허 10-2019-0114910
- [15] (특허문헌 4) PCT 특허공개공보 WO/2019/112344/A1
- [16] (특허문헌 5) PCT 특허공개공보 WO/2020/147702/A1
- [17] [비특허문헌]
- [18] (비특허문헌 1) J. Med. Chem. 2018, 61, 4290-4300
- [19] (비특허문헌 2) J. Med. Chem. 2019, 62, 10272-10293

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [20] 따라서 본 발명의 목적은 단백질 키나아제의 저해활성을 가지는 신규의 피리미딘 유도체 화합물을 제공하는데 있다.
- [21] 또한, 본 발명의 다른 목적은 신규 피리미딘 유도체 화합물, 약학적으로 허용가능한 이의 염, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 입체 이성질체가 유효성분으로 함유되는 암질환의 치료, 예방 및 경감에 유용한 약학조성물을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.
- [22] 또한, 본 발명의 다른 목적은 신규의 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 이성질체가 유효성분으로 함유하는 EGFR 돌연변이로 유발되는 암 질환의 치료제를 제공하는 것을 그 목적으로 한다.
- [23] 또한, 본 발명의 일측면은 상기한 신규 화합물의 제조방법을 제공하고자 한다.
- [24] 또한, 본 발명의 일측면은 상기한 제조방법을 수행하는 과정에서 합성된 신규의 중간체 화합물을 제공하고자 한다.

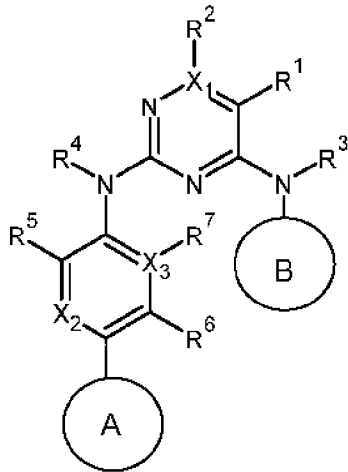
과제 해결 수단

- [25] 상기한 과제 해결을 위하여, 본 발명의 일측면은 하기 화학식 10, 11 또는 12로

표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 제공한다.

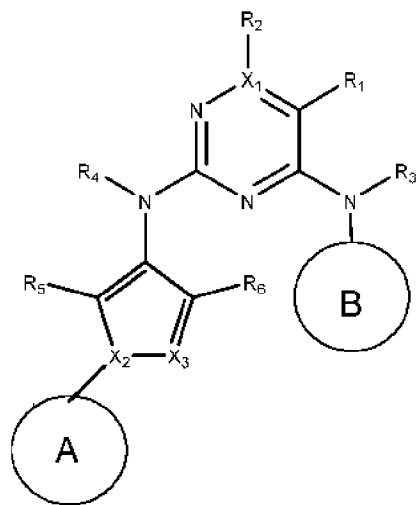
[26] [화학식 10]

[27]



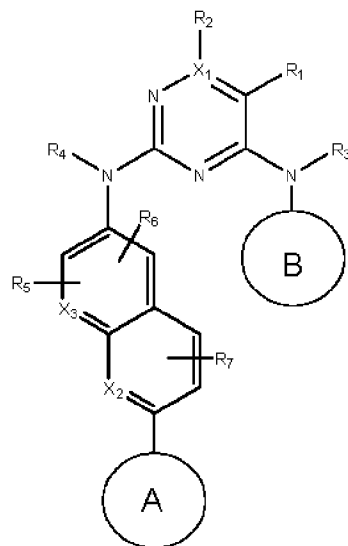
[28] [화학식 11]

[29]



[30] [화학식 12]

[31]



- [32] 상기 화학식 10 내지 12에서,
- [33] R_1 는 수소; 히드록시기; 할로젠기; C_1-C_{13} 알킬기; 또는 C_1-C_6 알콕시기;이고,
- [34] R_2 는 수소; 할로젠기; C_1-C_{13} 알킬기; C_3-C_{10} 사이클릴기; 아미노기($-NR_8R_9$); 또는 니트로기($-N(O)_2$);이고,
- [35] R_3 는 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소; C_1-C_{13} 알킬기; C_3-C_{10} 사이클릴기; 설피드기($-SR_8$); 술폰기($-S(O)_2R_8$); 또는 포스피릴기($-P(O)R_8R_9$)이고;
- [36] R_5, R_6 및 R_7 는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; C_1-C_{13} 알킬기; C_1-C_6 알콕시기; C_3-C_{10} 사이클릴기; C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기; $-C(O)-(C_1-C_{13}$ 알킬); 아미노기($-NR_8R_9$); 니트로기($-N(O)_2$); 아마이드기($-(C=O)NR_8R_9$); 카르복실산기($-C(O)OH$); 니트릴기($-CN$); 유레아기($-NR_8(C=O)NR_9-$); 술폰아미드기($-NHS(O)_2R_8$); 설피드기($-SR_8$); 술폰기($-S(O)_2R_8$); 또는 포스피릴기($-P(O)R_8R_9$)이고;
- [37] X_1, X_2 및 X_3 은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고,
- [38] A 는 C_1-C_{13} 알킬기; 아미노기($-NR_8R_9$); C_6-C_{10} 아릴기; C_3-C_{10} 사이클릴기; C_3-C_{10} 헤테로아릴기; C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기; 또는 A 는 R_6 과 연결된 탄소 원자와 함께 $N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)_2-$, 또는 SO_2 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, 수소, C_1-C_{13} 알킬기, C_6-C_{10} 아릴기, C_3-C_{10} 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 3 내지 7원(membered) 포화 고리를 형성하고;
- [39] B 는 C_6-C_{10} 아릴기; C_3-C_{10} 사이클릴기; C_3-C_{10} 헤테로아릴기; 또는 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기; 이고,
- [40] X_1 또는 X_3 가 각각 독립적으로 질소일 때, R_2 또는 R_7 은 치환되지 않으며,
- [41] 상기 C_1-C_6 알콕시기, C_1-C_{13} 알킬기 또는 C_3-C_{10} 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C_1-C_{13} 알킬기; C_1-C_6 알콕시기; 아미노기($-NR_8R_9$); 니트로기($-N(O)_2$); 아마이드기($-(C=O)NR_8R_9$); 카르복실산기($-C(O)OH$); 니트릴기($-CN$); 유레아기($-NR_8(C=O)NR_9-$); 술폰아미드기($-NHS(O)_2-$); 설피드기($-S-$); 술폰기($-S(O)_2-$); 포스피릴기($-P(O)R_8R_9$); C_6-C_{10} 아릴기; C_3-C_{10} 헤테로아릴기; 및 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,
- [42] 상기 C_6-C_{10} 아릴기, C_3-C_{10} 헤테로아릴기 또는 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기($-(C=O)R_8R_9$); 할로젠 또는 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬기; 할로젠 또는 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알콕시기; C_6-C_{10} 페녹시; 아미노기($-NR_8R_9$); 니트로기($-N(O)_2$); 아마이드기($-(C=O)NR_8R_9$); 카르복실산기($-C(O)OH$); 니트릴기($-CN$); 유레아기($-NR_8(C=O)NR_9-$); 술폰아미드기($-NHS(O)_2-$); 설피드기($-S-$); 술폰기($-S(O)_2-$); 포스피릴기($-P(O)R_8R_9$); C_6-C_{10} 아릴기; C_3-C_{10} 헤테로아릴기 및 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,

- [43] 상기 R₈ 및 R₉은 각각 독립적으로 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 또는 R₈는 R₉과 연결된 질소 또는 탄소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, 수소, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 3 내지 7원(membered) 포화 고리를 형성하고,
- [44] 상기 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함한다.
- [45]
- [46] 본 발명의 다른 측면은 상기의 화합물이 유효성분으로 포함된 EGFR 단백질 키나아제에 의해 유발되는 질환의 예방, 개선 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [47] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 EGFR 단백질 키나아제에 의해 유발되는 질환은 EGFR 단백질 키나아제에 의해 유발되는 대사성 질환; 또는 EGFR 단백질 키나아제에 의해 유발되는 비정상적 세포 성장에 의한 종양 질환; 인, 약학 조성물을 제공한다.
- [48] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 질환은 폐암, 간암, 식도암, 위암, 대장암, 소장암, 췌장암, 흑색종, 유방암, 구강암, 뇌종양, 갑상선암, 부갑상선암, 신장암, 자궁경부암, 육종, 전립선암, 요도암, 방광암, 고환암, 혈액암, 림프종, 피부암, 건선 및 섬유선종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환일 수 있다.
- [49] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 유효성분은 EGFR 키나아제 또는 EGFR 돌연변이의 활성 저해를 통해 상기 질환을 예방, 개선 또는 치료하는, 약학 조성물을 제공한다.
- [50] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 EGFR 돌연변이는, del19, L858R, T790M, C797S의 활성 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [51] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 유효성분은 세포독성치료제와 병용 투여할 수 있는, 약학 조성물을 제공한다.
- [52] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 유효성분과 세포독성치료제는 유효성분 100 중량부에 대하여 세포독성치료제 10 내지 1000 중량부로 병용 투여할 수 있는, 약학 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [53] 본 발명의 화합물은 EGFR 단백질 키나아제의 활성을 저해하는 능력이 우수하므로 비정상적인 세포 성장 및 대사로 인해 유발되는 질환의 예방 및 치료를 위한 약제조성물의 유효성분으로 사용될 수 있다.
- [54] 따라서 본 발명에 따른 화합물은 비정상적인 세포 성장 및 대사로 인해 유발되는 질환으로서 예를 들면 당뇨, 비만 등의 대사성질환 및 자궁내막암,

방광암, 위암, 폐암, 간암, 대장암, 소장암, 췌장암, 뇌암, 뼈암, 흑색종, 유방암, 경화성선종, 두경부암, 식도암, 갑상선암, 부갑상선암, 신장암, 육종, 전립선암, 요도암, 백혈병, 다발성골수종, 골수이형성증후군과 같은 혈액암, 호치킨병과 비호치킨림프종과 같은 림프종, 또는 섬유선종 등으로부터 선택된 각종 종양 질환의 예방 및 치료제로 사용될 수 있다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[55] 정의

[56] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 성분, 반응 조건, 성분의 함량을 표현하는 모든 숫자, 값 및/또는 표현은, 이러한 숫자들이 본질적으로 다른 것들 중에서 이러한 값을 얻는 데 발생하는 측정의 다양한 불확실성이 반영된 근사치들이므로, 모든 경우 "약"이라는 용어에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 기재에서 수치범위가 개시되는 경우, 이러한 범위는 연속적이며, 달리 지적되지 않는 한 이러한 범위의 최소값으로부터 최대값이 포함된 상기 최대값까지의 모든 값을 포함한다. 더 나아가, 이러한 범위가 정수를 지칭하는 경우, 달리 지적되지 않는 한 최소값으로부터 최대값이 포함된 상기 최대값까지를 포함하는 모든 정수가 포함된다.

[57] 본 명세서에 있어서, 범위가 변수에 대해 기재되는 경우, 상기 변수는 상기 범위의 기재된 종료점들을 포함하는 기재된 범위 내의 모든 값들을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들면, "5 내지 10"의 범위는 5, 6, 7, 8, 9, 및 10의 값들뿐만 아니라 6 내지 10, 7 내지 10, 6 내지 9, 7 내지 9 등의 임의의 하위 범위를 포함하고, 5.5, 6.5, 7.5, 5.5 내지 8.5 및 6.5 내지 9 등과 같은 기재된 범위의 범주에 타당한 정수들 사이의 임의의 값도 포함하는 것으로 이해될 것이다. 또한 예를 들면, "10% 내지 30%"의 범위는 10%, 11%, 12%, 13% 등의 값들과 30%까지를 포함하는 모든 정수들뿐만 아니라 10% 내지 15%, 12% 내지 18%, 20% 내지 30% 등의 임의의 하위 범위를 포함하고, 10.5%, 15.5%, 25.5% 등과 같이 기재된 범위의 범주 내의 타당한 정수들 사이의 임의의 값도 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[58] 본원에 사용된 바의, 용어 "개체(들)", "대상(들)" 및 "환자(들)"는 임의의 포유동물을 의미한다. 일부 실시 양태에서, 포유동물은 인간이다. 일부 실시 양태에서, 포유동물은 인간이 아니다. 어떤 용어도 건강 관리 종사자(예컨대, 의사, 정규 간호사, 견습 간호사, 의사 보조원, 잡역 또는 호스피스 작업자)의 감독(예컨대, 상시 또는 간헐적)에 의해 특징지어지는 상황을 필요로 하지 않고, 또는 그것으로 한정되지 않는다.

[59] "치료"는 한 질환의 병변이 발전되거나 변경되는 것을 예방하는 의도로 수행되는 시도이다. 따라서, "치료"는 치료법적 치료 및 예방적인 차원의 것들 모두를 가리킨다. 치료할 필요가 있는 것들은 이미 질환을 가지고 있는 상태뿐만 아니라 질환이 예방되어야 할 상태를 포함한다. 종양 치료에 있어서,

치료제는 종양 세포의 병리를 직접적으로 감소시키거나 종양 세포를 다른 치료제, 예를 들어 방사선 및/또는 화학 요법 및/또는 면역 요법에 의한 치료에 더욱 민감하게 하는 것을 의미할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어인 "경감" 또는 "치료됨"은 통상적인 통계 테스트로 측정된 정규화된 값에 접근하는 징후를 의미한다. 여기서 정규화된 값에 접근하는 징후는, 예를 들어, 건강한 환자 또는 개체에게서 수득된 값으로 정규화된 값과 50% 미만으로 차이를 보이는 값, 바람직하게 25% 미만으로 차이를 보이는 값, 더 바람직하게 10% 미만으로 차이를 보이는 값, 더욱 더 바람직하게 정규화된 값과 크게 차이를 보이지 않는 값일 수 있다.

- [60] "암의 치료"는 하기 효과들 중 어느 하나 이상을 의미한다; 1) i) 둔화 또는 ii) 완전한 성장 정지를 포함하는 종양 성장의 억제; 2) 종양 세포 수의 감소; 3) 종양 크기의 유지; 4) 종양 크기의 감소; 5) i) 감소 또는 ii) 둔화 또는 iii) 완전한 예방을 포함하는 말초 기관으로의 종양 세포 침윤 억제; 6) i) 감소 또는 ii) 둔화 또는 iii) 완전한 예방을 포함한 전이의 억제; 7) 항 종양 면역 반응의 향상으로, i) 종양 크기 유지 또는 ii) 종양 크기 감소 또는 iii) 종양의 성장 둔화 또는 iv) 침습의 감소, 둔화 또는 예방을 야기할 수 있는, 항-종양 면역반응의 증진.
- [61] 본 명세서에서 사용된 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 치료해야 할 질환 또는 상태(예를 들어, 암 또는 염증성 질환, 치주 질환 또는 연조직 석회화)의 증상을 어느 정도 경감시키는, 본 명세서에 개시된 화합물의 충분한 양을 의미한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 결과는 1) 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 2) 임상 환경에서 생물학적 시스템의 임의의 다른 바람직한 변경이다. 일부 구현예에 있어서, 어떤 개별 사례에 있어서 적절한 "유효"량은 용량 증가 연구와 같은 기술을 사용하여 결정된다.
- [62] 일부 구현예에서, "유효량"은 단일요법 또는 조합 요법에서 개시된 화합물의 양, 즉, 하나 이상의 용량으로 투여 될 때, 화합물로 처리하지 않은 개체에서 EGFR 활성과 비교하거나, 또는 화합물로 처리하기 전 또는 후에 개체에서 EGFR 활성과 비교하였을 때, EGFR을 약 20% (20% 억제), 적어도 약 30% (30% 억제), 적어도 약 40% (40% 억제), 적어도 약 50% (50% 억제), 약 60% 이상 (60% 억제), 약 70% 이상 (70% 억제), 약 80% 이상 (80% 억제), 약 90% 이상 (90% 억제) 만큼 억제하는 데 효과적인 양이다.
- [63] 일부 구현예에서, "치료학적 유효량"은 단일요법 또는 조합 요법에서 개시된 화합물의 양, 즉, 하나 이상의 용량으로 투여 될 때, 화합물로 치료하지 않은 객체의 종양 부담과 비교하거나, 또는 화합물로 처리하기 전 또는 후에 객체의 종양 부담과 비교하였을 때, 객체의 종양 부담을 약 20%, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상의 양만큼 감소시키기에 효과적인 양이다. 본 명세서에서 사용된 용어 "종양 부담"은 암을 가진 개체가 지니고 있는 종양 조직의 총 질량이다.
- [64] 일부 구현예에서, "치료학적 유효량"은 단일요법 또는 조합 요법에서 개시된

화합물의 양, 즉, 하나 이상의 용량으로 투여 될 때, 화합물로 치료하지 않은 객체에서 종양 수축을 관찰하기 위해 필요한 방사선 요법의 용량과 비교하여, 객체에서 종양 수축을 관찰하기 위해 필요한 방사선요법의 양을 약 20 %, 약 30 % 이상, 약 40 % 이상, 약 50 % 이상, 약 60 % 이상, 약 70 % 이상, 약 80 % 이상, 약 90 % 이상 줄이기에 효과적인 양이다.

[65] 약학 조성물

[66] 비히클, 보조제, 담체 또는 희석제와 같은 약제학적으로 허용되는 부형제는 통상의 기술자가 쉽게 이용 가능하다. pH 조절제 및 완충제, 등장성 조절제, 안정제, 습윤제 등과 같은 약제학적으로 허용되는 보조 물질은 통상의 기술자가 쉽게 이용 가능하다.

[67] 일부 구현예에서, 본원발명의 화합물은 수성 완충제로 제형화된다. 적합한 수성 완충제는 5mM 내지 1000mM의 강도가 다양한 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트 및 포스페이트 완충제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 수성 완충제는 등장 용액을 제공하는 시약을 포함한다. 이러한 시약은 염화나트륨, 당, 예를 들어 만니톨, 덱스트로스, 수크로스 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 수성 완충제는 폴리소르베이트 20 또는 80과 같은 비이온성계면활성제를 추가로 포함한다. 임의로, 제제는 보존제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 보존제는 벤질알코올, 페놀, 클로로부탄올, 벤즈알코늄클로라이드 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 다른 구체 예에서, 제형은 약 4°C로 저장된다. 제제는 또한 동결 건조될 수 있으며, 이들은 일반적으로 자당, 트레할로스, 락토스, 말토오스, 만니톨 등과 같은 동결 방지제를 포함한다. 동결 건조 제제는 상온도에서도 장기간에 걸쳐 저장될 수 있다.

[68] 본 명세서에서, 약학조성물은 본원 발명에 개시된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 이성질체, 그의 호변 이성질체를 포함하거나, 필수적으로 구성될 수 있으며, 추가적으로 약학조성물은 하나 이상의 추가의 관심있는 활성제를 포함하거나 필수적으로 구성될 수 있는 약학 조성물을 제공한다. 임의의 편리한 활성제가 본원발명 화합물과 함께 본 방법에 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 병용 요법에 대해 본원발명에 기재된 바와 같은 추가의 치료제뿐만 아니라 본원발명의 화합물 및 면역관문억제제는 경구, 피하, 근육내, 비강내, 비경구 또는 다른 경로로 투여될 수 있다. 다른 구체예에서, 본원발명의 화합물 및 화학요법제제 (특히 생체 내에서 cGAMP의 생성을 유도할 수 있는 화학요법제제), 및 병용요법을 위한 본원발명에 기재된 추가의 치료제는 경구, 피하, 근육내, 비강내, 비경구 또는 기타 경로로 투여될 수 있다. 본원발명의 화합물 및 제 2 활성제 (존재하는 경우)는 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 치료제는 영향을 받는 기관으로 경구, 직장, 코, 국소, 질, 비경구, 정맥내, 비강내, 종양 내 주사를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다.

[69] 본원발명 화합물은 단위 투여 형태로 투여될 수 있고 당 업계에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 본원발명 화합물을 하나 이상의 보조 성분 중 하나를 구성하는 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 조합하는 단계를 포함한다. 약학적으로 허용되는 담체는 선택된 투여 경로 및 표준 약학적 관행에 기초하여 선택된다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고 객체 또는 환자에 해를 끼치지 않는다는 점에서 "약학적으로 허용 가능" 해야 한다. 이 담체는 고체 또는 액체 일 수 있으며, 유형은 일반적으로 사용되는 투여 유형에 따라 선택된다.

[70] 적합한 고체 담체의 예는 락토스, 슈크로스, 젤라틴, 한천 및 벌크 분말을 포함한다. 적합한 액체 담체의 예는 물, 약학적으로 허용되는 지방 및 오일, 알코올 또는 기타 유기 용매, 예를 들어 에스테르, 에멀전, 시럽 또는 엘릭시르제(elixirs), 현탁액 및 비발포성 과립으로부터 재구성된 용액 및/또는 현탁액을 포함한다. 이러한 액체 담체는 예를 들어 적합한 용매, 보존제, 유화제, 현탁제, 희석제, 감미제, 증점제 및 용융제를 함유할 수 있다.

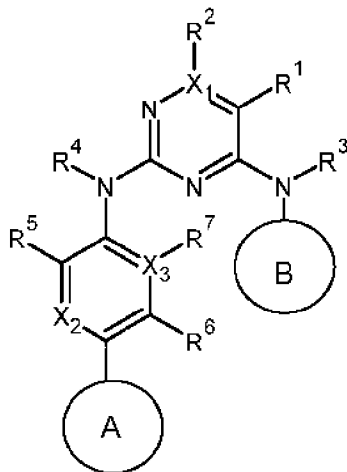
[71]

[72] 이하, 본 발명에 대하여 상세히 설명한다.

[73] 본 발명의 일 측면은 하기 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 제공한다.

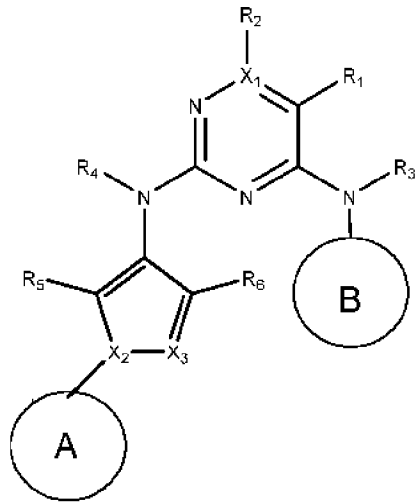
[74] [화학식 10]

[75]



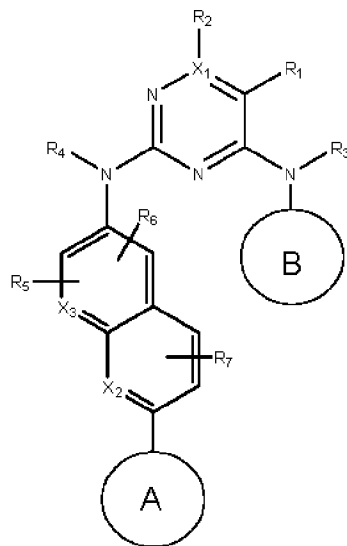
[76] [화학식 11]

[77]



[78] [화학식 12]

[79]



[80] 상기 화학식 10 내지 12에서,

[81] R_1 는 수소; 히드록시기; 할로젠기; C_1 - C_{13} 알킬기; 또는 C_1 - C_6 알콕시기;이고,[82] R_2 는 수소; 할로젠기; C_1 - C_{13} 알킬기; C_3 - C_{10} 사이클릴기; 아미노기(- NR_8R_9); 또는 니트로기(- $N(O)_2$);이고,[83] R_3 는 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소; C_1 - C_{13} 알킬기; C_3 - C_{10} 사이클릴기; 설피드기(- SR_8); 술폰기(- $S(O)_2R_8$);또는 포스피릴기(- $P(O)R_8R_9$)이고;[84] R_5 , R_6 및 R_7 는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; C_1 - C_{13} 알킬기; C_1 - C_6 알콕시기; C_3 - C_{10} 사이클릴기; C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기; - $C(O)$ -(C_1 - C_{13} 알킬); 아미노기(- NR_8R_9); 니트로기(- $N(O)_2$); 아마이드기(- $(C=O)NR_8R_9$); 카르복실산기(- $C(O)OH$); 니트릴기(- CN); 유레아기(- $NR_8(C=O)NR_9$); 술폰아미드기(- $NHS(O)_2R_8$); 설피드기(- SR_8); 술폰기(- $S(O)_2R_8$);또는 포스피릴기(- $P(O)R_8R_9$)이고;[85] X_1 , X_2 및 X_3 은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고,[86] A는 C_1 - C_{13} 알킬기; 아미노기(- NR_8R_9); C_6 - C_{10} 아릴기; C_3 - C_{10} 사이클릴기; C_3 - C_{10}

- 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 또는 A는 R₆과 연결된 탄소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, 수소, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 3 내지 7원(membered) 포화 고리를 형성하고;
- [87] B는 C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 이고,
- [88] X₁ 또는 X₃가 각각 독립적으로 질소일 때, R₂ 또는 R₇은 치환되지 않으며,
- [89] 상기 C₁-C₆ 알콕시기, C₁-C₁₃ 알킬기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₈(C=O)NR₉-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₈R₉); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,
- [90] 상기 C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-(C=O)R₈R₉); 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬기; 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알콕시기; C₆-C₁₀ 페녹시; 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₈(C=O)NR₉-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₈R₉); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,
- [91] 상기 R₈ 및 R₉은 각각 독립적으로 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 또는 R₈는 R₉과 연결된 질소 또는 탄소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, 수소, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 3 내지 7원(membered) 포화 고리를 형성하고,
- [92] 상기 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함한다.
- [93]
- [94] 본 발명에 따른 상기 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 당해 기술 분야에서 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 약학적으로 허용된 염은 인체에 독성이 낮고 모화합물의 생물학적 활성과 물리화학적 성질에 악영향을 주지 않아야 한다. 약학적으로 허용된 염

제조에 사용될 수 있는 유리산은 무기산과 유기산으로 나눌 수 있다. 무기산은 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산, 브롬산 등이 사용될 수 있다. 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(히드록시메틸)메틸아민, 디시클로헥실아민 등이다. 아미노산부가염기 제조에 사용될 수 있는 아미노산은 알라닌, 글라이신 등의 천연아미노산이다.

- [95] 본 발명에 따른 상기 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 화합물은 상기한 약학적으로 허용된 염과 더불어 모든 수화물 그리고 용매화물도 포함한다. 수화물 및 용매화물은 상기 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 화합물을 메탄올, 에탄올, 아세톤, 1,4-디옥산과 같은 물과 섞일 수 있는 용매에 녹인 다음에 유리산 또는 유리염기를 가한 후에 결정화되거나 또는 재결정화될 수 있다. 그러한 경우, 용매화물(특히 수화물)이 형성될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물로서 동결건조와 같은 방법으로 제조 가능한 다양한 양의 물 함유 화합물 이외에 수화물을 비롯한 화학 양론적 용매화물도 포함한다.
- [96]
- [97] 본 발명에 따른 화합물을 정의하기 위해 사용된 치환기에 대해 보다 상세히 설명하면 다음과 같다.
- [98] 본 발명에서 치환기에 대한 정의에서, 용어 '알킬'은 지방족 탄화수소 래디칼을 의미한다. 알킬은 알케닐이나 알키닐 부위를 포함하지 않는 "포화 알킬 (saturated alkyl)" 이거나, 적어도 하나의 알케닐 또는 알키닐 부위를 포함하는 "불포화 알킬 (unsaturated alkyl)" 일 수 있다. "알케닐 (alkenyl)"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 그룹을 의미하며, "알키닐 (alkynyl)"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중결합을 포함하는 그룹을 의미한다. 알킬은 단독으로 또는 조합하여 사용되는 경우에 각각 고리형, 분지형 또는 직쇄형일 수 있다.
- [99] 용어 '아릴'은 단독으로 또는 다른 래디칼과 조합하여, 방향족, 포화 또는 불포화될 수 있는 제2의 5 또는 6원성 카보사이클릭기와 추가로 융합될 수 있는, 탄소 원자 6개를 포함하는 카보사이클릭 방향족 단환식 기를 의미한다. 아릴의 예로는 페닐, 인다닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 테프라히아드로나프틸 등을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 아릴은 방향족 고리 상의 적정 위치에서 다른 기와 연결될 수 있다.
- [100] 용어 '알콕시'는 산소 원자를 통해 다른 기에 연결된 알킬기 (즉, -O-알킬)를 의미한다. 알콕시기는 치환되지 않거나 하나 이상의 적절한 치환기로 치환될 수 있다. 알콕시기의 예로는 (C1-C6)알콕시기, 예컨대 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필, -O-이소프로필, -O-2-메틸-1-프로필, -O-2-메틸-2-프로필, -O-2-메틸-1-부틸, -O-3-메틸-1-부틸, -O-2-메틸-3-부틸, -O-2,2-디메틸-1-프로필, -O-2-메틸-1-펜틸, 3-O-메틸-1-펜틸, -O-4-메틸-1-펜틸, -O-2-메틸-2-펜틸, -O-3-메틸-2-펜틸,

-O-4-메틸-2-펜틸, -O-2,2-디메틸-1-부틸, -O-3,3-디메틸-부틸, -O-2-에틸-1-부틸, -O-부틸, -O-이소부틸, -O-t-부틸, -O-펜틸, -O-이소펜틸, -O-네오펜틸 및 -O-헥실을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[101] 용어 '페녹시'는 산소 원자를 통해 다른 기에 연결된 페닐기 (즉, -O-아릴)를 의미한다. 페녹시기는 치환되지 않거나 하나 이상의 할로젠; 알킬기; 아릴기 및 헤테로 아릴기로 치환될 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[102] 용어 '아미노기'는 질소 원자를 통해 다른 기에 연결된 알킬기 (즉, -NH- 또는 -N-알킬)를 의미한다. 아미노기는 치환되지 않거나 하나 이상의 적절한 치환기로 치환될 수 있다. 아미노기의 예로는 (C1-C6)아미노기, 예컨대 -NH-메틸, -NH-에틸, -NH-프로필, -NH-이소프로필, -NH-2-메틸-1-프로필, -NH-2-메틸-2-프로필, -NH-2-메틸-1-부틸, -NH-3-메틸-1-부틸, -NH-2-메틸-3-부틸, -NH-2,2-디메틸-1-프로필, -NH-2-메틸-1-펜틸, 3-NH-메틸-1-펜틸, -NH-4-메틸-1-펜틸, -NH-2-메틸-2-펜틸, -NH-3-메틸-2-펜틸, -NH-4-메틸-2-펜틸, -NH-2,2-디메틸-1-부틸, -NH-3,3-디메틸-부틸, -NH-2-에틸-1-부틸, -NH-부틸, -NH-이소부틸, -NH-t-부틸, -NH-펜틸, -NH-이소펜틸, -NH-네오펜틸, -NH-헥실, -N,N-디메틸, -N-메틸-N-에틸, -N-메틸-N-프로필, -N-메틸-이소프로필, -N-메틸-N-부틸, -N-메틸-N-이소부틸, -N-메틸-N-펜틸, -N-메틸-N-이소펜틸, N-메틸-N-헥실, N-메틸-N-이소헥실, -N,N-디에틸, -N-에틸-N-프로필, -N-에틸-N-이소프로필, -N-에틸-N-부틸, -N-에틸-N-이소부틸, -N-에틸-N-펜틸, -N-에틸-N-이소펜틸, -N-에틸-N-헥실, , -N-에틸-N-이소헥실, -N,N-디프로필, -N-프로필-N-이소프로필, -N-프로필-N-부틸, -N-프로필-N-이소부틸, -N-프로필-N-펜틸, -N-프로필-N-이소펜틸, -N-프로필-N-헥실, -N-프로필-N-이소헥실, -N,N-디부틸, -N-부틸-N-이소부틸, -N-부틸-N-펜틸, -N-부틸-N-이소펜틸, -N-부틸-N-헥실, -N-부틸-N-이소헥실, -N,N-디펜틸, -N-펜틸-N-헥실, -N-펜틸-N-이소헥실, -N,N-디헥실을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[103] 용어 '할로젠기'는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[104] 용어 '헤테로사이클기'는 다른 언급이 없으면, N, O, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 헤테로방향족 화합물을 의미한다. 바람직하게는, 상기 헤테로사이클기는 피롤리딘, 퓨란기, 몰폴린기, 피페라진 및 피페리딘기를 포함할 수 있고, 더욱 바람직하게는 피롤리딘기, 피페리딘기, 피페라진기, 및 몰폴린기를 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[105] 용어 '헤테로아릴기'은 다른 언급이 없으면, N, O, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 헤테로방향족 화합물을 의미한다. 바람직하게는 상기 헤테로아릴기는, 피리딘기, 피라진기, 피리미딘기, 피리다진기, 피라졸기, 이미다졸기, 트리아졸기, 인돌기, 옥사디아졸기, 싸이아디아졸기, 퀴놀린, 이소퀴놀린기, 아이속사졸기, 옥사졸기, 싸이아졸기롤기, 피롤기를 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[106]

[107] 본 발명의 일측면에서, R_1 는 수소; 또는 할로젠기; 또는 C_1-C_3 알킬기; 이고, R_2 는 수소; C_1-C_3 알킬기; 또는 아미노기($-NR_8R_9$); 이며, R_3 는 수소; C_1-C_3 알킬기; 설피드기($-SR_8$); 또는 술폰기($-S(O)_2R_8$); 이고, R_4 는 수소; 또는 C_1-C_3 알킬기; 이며, R_5 는 수소; 히드록시기; 할로젠기; C_1-C_3 알킬기; 또는 C_1-C_6 알콕시기; 이고, R_6 는 수소; 할로젠기; 또는 C_1-C_3 알킬기; 이며, R_7 는 수소; 또는 C_1-C_3 알킬기; 인, 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 제공한다.

[108]

본 발명의 일측면에서, 상기 A는 아미노기($-NR_8R_9$); C_3-C_{10} 헤테로아릴기; C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기; 또는 A는 R_6 과 연결된 탄소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHS(O)_2-$, 또는 SO_2 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, 수소, C_1-C_{13} 알킬기, C_6-C_{10} 아릴기, C_3-C_{10} 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 3 내지 7원(membered) 포화 고리를 형성하고; 상기 B는 C_6-C_{10} 아릴기; 또는 C_3-C_{10} 헤테로아릴기; 인, 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 제공한다.

[109]

본 발명의 일측면에서, R_1 는 할로젠기; 이고, R_2 는 수소; 또는 아미노기($-NR_8R_9$); 이며, R_3 는 수소; C_1-C_3 알킬기; 또는 술폰기($-S(O)_2R_8$); 이고, R_4 는 수소; 이며, R_5 는 수소; 할로젠기; 또는 C_1-C_6 알콕시기; 이고, R_6 는 수소; 할로젠기; 또는 C_1-C_3 알킬기; 이며, R_7 는 수소; 이며, A는 피페라진, 피페리딘, 모르포린, 피롤리딘 및 이미다졸로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이며, B는 벤젠, 사이아졸, 사이오펜, 피라졸, 벤조사이오펜, 피리다진, 피라진, 이미다졸, 옥사디아졸, 트리아졸, 퓨란, 피리미딘, 옥사졸, 피롤, 피리딘, 옥사디아졸, 트리아진, 시아디아졸, 이속사졸, 및 테트라졸로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인, 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 제공한다.

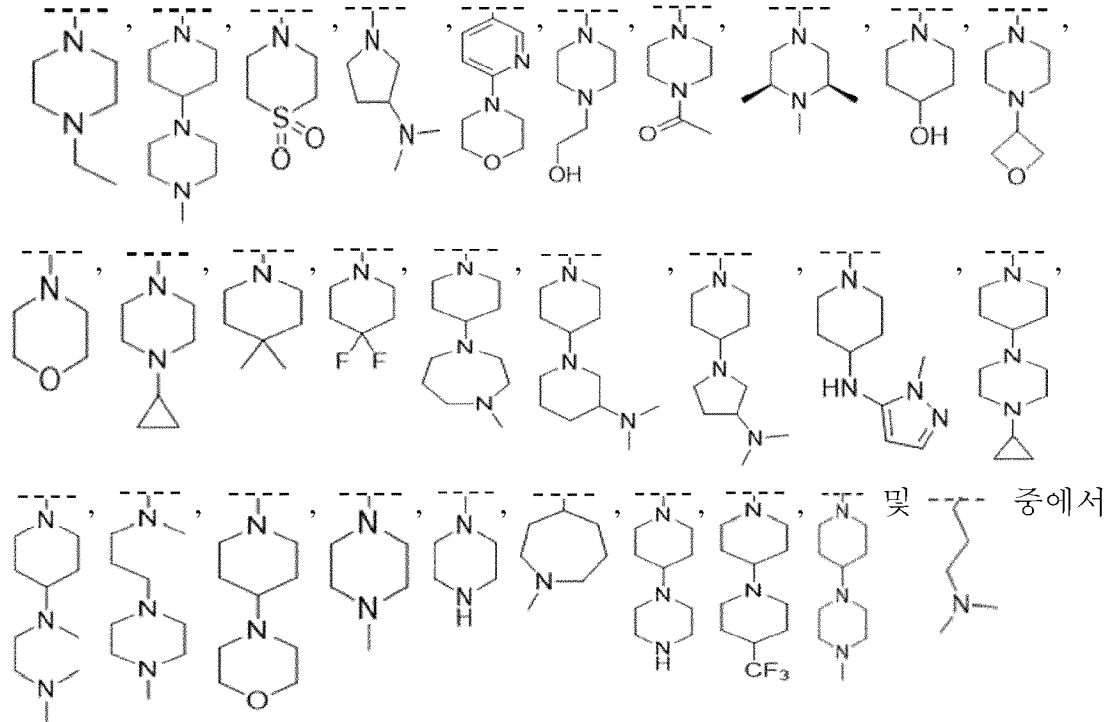
[110]

본 발명의 일측면에서, R_1 는 Cl 또는 Br 이고, R_2 는 수소 또는 $-NH_2$ 이며, R_3 는 수소; $-CH_3$; 또는 $-S(O)_2CH_3$; 이고, R_4 는 수소; 이며, R_5 는 수소; Cl; Br; $-OCH_3$; $-OCH_2CH_3$ 또는 $-OCH_2CF_3$ 이고, R_6 는 수소; Cl; Br; F; $-CH_3$; 또는 $-CF_3$; 이며, R_7 는 수소; 이며, A는 피페라진, 피페리딘, 모르포린 및 피롤리딘로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이며, B는 벤젠, 벤조사이아졸, 퀴놀린 및 퀴녹살린으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인, 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 제공한다.

[111]

본 발명의 일측면에서, 상기 A는

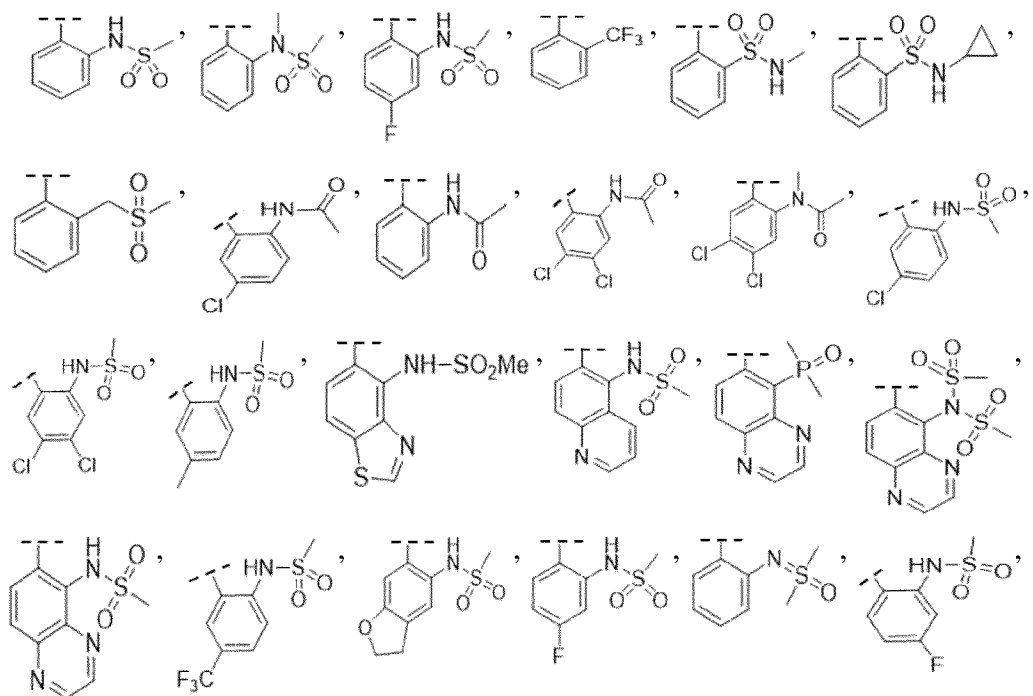
[112]

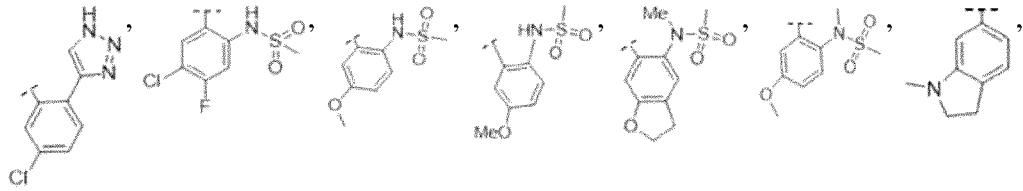


선택된 어느 하나인, 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 제공한다.

[113] 본 발명의 일측면에서, 상기 B는

[114]

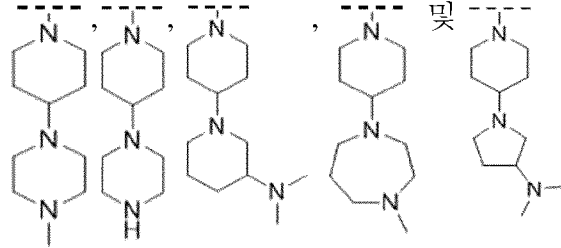




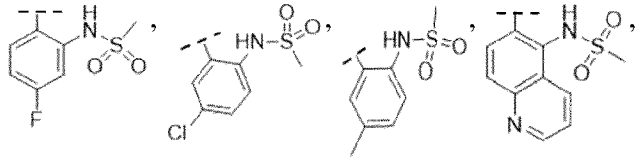
중에서 선택된 어느 하나인, 화학식 10, 11 또는 12로

표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 제공한다.

[115] 본 발명의 일 측면에서, R₁는 Cl 또는 Br 이고, R₂는 수소 또는 -NH₂ 이며, R₃는 수소; -CH₃; 또는 -S(O)₂CH₃; 이고, R₄는 수소; 이며, R₅는 수소; Cl; Br; -OCH₃; -OCH₂CH₃ 또는 -OCH₂CF₃ 이고, R₆는 수소; Cl; Br; F; -CH₃; 또는 -CF₃; 이며, R₇는 수소; 이며, A는



선택된 어느 하나이며, B는



으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인, 화학식 10, 11 또는 12로

표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 제공한다.

[116] 본 발명의 일 측면에서, 상기 화합물은 하기 화합물번호 1 내지 283로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 제공한다:

[117] 화합물번호 1: N

-(2-((5-클로로-2-((6-(4-에틸피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드;

[118] 화합물번호 2: N

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드;

[119] 화합물번호 3: N

- 2-((5-클로로-2-((6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [120] 화합물번호 4: *N*
- 2-((5-클로로-2-((6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [121] 화합물번호 5: *N*
- 2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [122] 화합물번호 6: *N*
- 2-((5-클로로-2-((6-(1,1-다이옥시싸이오몰폴리노)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [123] 화합물번호 7: *N*
- 2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [124] 화합물번호 8: *N*
- 5-클로로-2-((6-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-(2-(메틸설폰아마이드)페닐)메탄설폰아마이드;
- [125] 화합물번호 9: *N*
- 5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-(2-(메틸설폰아마이드)페닐)메탄설폰아마이드;
- [126] 화합물번호 10: *N*
- 5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-(2-(메틸설폰아마이드)페닐)메탄설폰아마이드;
- [127] 화합물번호 11: *N*
- 2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)-*N*-메틸설폰아마이드;
- [128] 화합물번호 12: *N*
- 2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아마이드)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [129] 화합물번호 13: *N*
- 2-((5-클로로-2-((6-몰폴리노피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아마이드)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [130] 화합물번호 14: *N*
- 2-((5-클로로-2-((6-(4-(4-메틸피페라진-1-yl)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아마이드)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [131] 화합물번호 15: *N*
- 2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

- [132] 화합물번호 16: *N*
 -(2-((5-클로로-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [133] 화합물번호 17: *N*
 -(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [134] 화합물번호 18: *N*
 -(2-((5-클로로-2-((6-(4-(2-하이드록시메틸)피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [135] 화합물번호 19: *N*
 -(2-((2-((6-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [136] 화합물번호 20: *N*
 -(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-((3*S*,5*R*)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [137] 화합물번호 21: *N*
 -(2-((5-클로로-((6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [138] 화합물번호 22: *N*
 -(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [139] 화합물번호 23: *N*
 -(2-((5-클로로-2-((6-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [140] 화합물번호 24: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아마이드)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [141] 화합물번호 25: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [142] 화합물번호 26: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [143] 화합물번호 27: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [144] 화합물번호 28: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-

- 일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [145] 화합물번호 29: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-몰폴리노피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [146] 화합물번호 30: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((6-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [147] 화합물번호 31: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(4-몰폴리노피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [148] 화합물번호 32: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((6-(4,4-다이메틸피페리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드 ;
- [149] 화합물번호 33: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [150] 화합물번호 34: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-클로로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [151] 화합물번호 35: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드 ;
- [152] 화합물번호 36: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [153] 화합물번호 37: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(4-(1-메틸-4-일)피페라진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [154] 화합물번호 38: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [155] 화합물번호 39: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [156] 화합물번호 40: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡

- 시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설편아마이드;
- [157] 화합물번호 41: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설편아마이드;
- [158] 화합물번호 42: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((4-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설편아마이드;
- [159] 화합물번호 43: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설편아마이드;
- [160] 화합물번호 44: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설편아마이드;
- [161] 화합물번호 45: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)플루오로페닐)메탄설편아마이드;
- [162] 화합물번호 46: 5-클로로-*N*²
 -(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*⁴-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미딘-2,4-디아민;
- [163] 화합물번호 47: 5-클로로-*N*²
 -(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*⁴-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미딘-2,4-디아민;
- [164] 화합물번호 48: 5-클로로-*N*²-(4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)-*N*⁴
 -(2-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미딘-2,4-디아민;
- [165] 화합물번호 49: 5-클로로-*N*²-(6-몰폴리노피리딘-3-일)-*N*⁴
 -(2-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미딘-2,4-디아민;
- [166] 화합물번호 50:
 2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설편아마이드;
- [167] 화합물번호 51:
 2-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설편아마이드;
- [168] 화합물번호 52:
 2-((5-클로로-2-((6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설편아마이드;
- [169] 화합물번호 53:

- 2-((5-클로로-2-((6-몰폴리노피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드;
- [170] 화합물번호 54:
2-((5-클로로-2-((6-(4-에틸피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드;
- [171] 화합물번호 55:
2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드;
- [172] 화합물번호 56:
2-((5-클로로-2-((6-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드;
- [173] 화합물번호 57:
2-((5-클로로-2-((6-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드;
- [174] 화합물번호 58:
2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드;
- [175] 화합물번호 59:
2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-사이클로프로필벤젠설포아마이드;
- [176] 화합물번호 60:
2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-사이클로프로필벤젠설포아마이드;
- [177] 화합물번호 61:
2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-사이클로프로필벤젠설포아마이드;
- [178] 화합물번호 62: 5-클로로-*N*²
-(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*⁴-(2-((메틸설포닐)메틸)페닐)피리미딘-2,4-다이아민;
- [179] 화합물번호 63: 5-클로로-*N*²
-(3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*⁴-(2-((메틸설포닐)메틸)페닐)피리미딘-2,4-다이아민;
- [180] 화합물번호 64: 5-클로로-*N*²
-(2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-*N*⁴-(2-((메틸설포닐)메틸)페닐)피리미딘-2,4-다이아민;
- [181] 화합물번호 65: *N*
-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드;

- [182] 화합물번호 66: N
-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드;
- [183] 화합물번호 67: N
-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드;
- [184] 화합물번호 68: N
-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드;
- [185] 화합물번호 69: N
-(2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드;
- [186] 화합물번호 70: N
-(2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드;
- [187] 화합물번호 71: N
-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드;
- [188] 화합물번호 72: N
-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드;
- [189] 화합물번호 73: N
-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드;
- [190] 화합물번호 74: N
-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((6-몰폴리노피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드;
- [191] 화합물번호 75: N
-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드;
- [192] 화합물번호 76: N
-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드;
- [193] 화합물번호 77: N
-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드;
- [194] 화합물번호 78: N
-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피

- 페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)-*N*-메틸아세타마이드;
- [195] 화합물번호 79: *N*
-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)-*N*-메틸아세타마이드;
- [196] 화합물번호 80: *N*
-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [197] 화합물번호 81: *N*
-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [198] 화합물번호 82: *N*
-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [199] 화합물번호 83: *N*
-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [200] 화합물번호 84: *N*
-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [201] 화합물번호 85: *N*
-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노-4-클로로)페닐)메탄설폰아마이드;
- [202] 화합물번호 86: *N*
-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로)페닐)메탄설폰아마이드;
- [203] 화합물번호 87: *N*
-(2-((5-브로모-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로)페닐)메탄설폰아마이드;
- [204] 화합물번호 88: *N*
-(2-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로)페닐)메탄설폰아마이드;
- [205] 화합물번호 89: *N*
-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로)페닐)메탄설폰아마이드;
- [206] 화합물번호 90: *N*
-(2-((5-브로모-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-

- 메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;
 [207] 화합물번호 91: N
 -(2-((5-브로모-2-((4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;
 [208] 화합물번호 92: N
 -(2-((5-브로모-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;
 [209] 화합물번호 93: N
 -(2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;
 [210] 화합물번호 94: N
 -(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;
 [211] 화합물번호 95: N
 -(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;
 [212] 화합물번호 96: N
 -(2-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;
 [213] 화합물번호 97: N
 -(2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;
 [214] 화합물번호 98: N
 -(2-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;
 [215] 화합물번호 99: N
 -(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
 [216] 화합물번호 100: N
 -(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
 [217] 화합물번호 101: N
 -(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
 [218] 화합물번호 102: N
 -(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)아민노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
 [219] 화합물번호 103: N

- (4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [220] 화합물번호 104: *N*
- (4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((4-(4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [221] 화합물번호 105: *N*
- (4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(메틸(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)아미노)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [222] 화합물번호 106: *N*
- (2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸페닐)메탄설폰아마이드;
- [223] 화합물번호 107: *N*
- (2-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸페닐)메탄설폰아마이드;
- [224] 화합물번호 108: *N*
- (2-((5-브로모-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(4-메톡시-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸페닐)메탄설폰아마이드;
- [225] 화합물번호 109: *N*
- (2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸페닐)메탄설폰아마이드;
- [226] 화합물번호 110: *N*
- (5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-(4-(메틸설폰아마이드)벤조[d]싸이아졸-5-일)메탄설폰아마이드;
- [227] 화합물번호 111: *N*
- (5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-(4-(메틸설폰아마이드)벤조[d]싸이아졸-5-일)메탄설폰아마이드;
- [228] 화합물번호 112: *N*
- (5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-(4-(메틸설폰아마이드)벤조[d]싸이아졸-5-일)메탄설폰아마이드;
- [229] 화합물번호 113: *N*
- (5-클로로-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-(4-(메틸설폰아마이드)벤조[d]싸이아졸-5-일)메탄설폰아마이드;
- [230] 화합물번호 114: *N*

- (5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-N-(4-(메틸설포아마이드)벤조[d]싸이아졸-5-일)메탄설포아마이드;
- [231] 화합물번호 115: N
 -(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀린-5-일)메탄설포아마이드;
- [232] 화합물번호 116: N
 -(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀린-5-일)메탄설포아마이드;
- [233] 화합물번호 117: N
 -(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-몰폴리노피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀린-5-일)메탄설포아마이드;
- [234] 화합물번호 118: N
 -(6-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메톡시피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀린-5-일)메탄설포아마이드;
- [235] 화합물번호 119: N
 -(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀린-5-일)메탄설포아마이드;
- [236] 화합물번호 120: N
 -(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)메탄설포아마이드;
- [237] 화합물번호 121: N
 -(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)메탄설포아마이드;
- [238] 화합물번호 122:
 (6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;
- [239] 화합물번호 123:
 (6-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;
- [240] 화합물번호 124:
 (6-((5-클로로-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;
- [241] 화합물번호 125:
 (6-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;
- [242] 화합물번호 126:

- (6-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;
- [243] 화합물번호 127:
(6-((5-클로로-2-((6-3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;
- [244] 화합물번호 128:
(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;
- [245] 화합물번호 129:
4-(5-((5-클로로-4-((5-(다이메틸포스포릴)퀴녹살린-6-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시피리딘-2-일)싸이오몰폴린 1,1-다이옥사이드;
- [246] 화합물번호 130:
(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;
- [247] 화합물번호 131: *N*
-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설폰아마이드;
- [248] 화합물번호 132: *N*
-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설폰아마이드;
- [249] 화합물번호 133: *N*
-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설폰아마이드;
- [250] 화합물번호 134: *N*
-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설폰아마이드;
- [251] 화합물번호 135: *N*
-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설폰아마이드;
- [252] 화합물번호 136: *N*
-(6-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설폰아마이드;
- [253] 화합물번호 137: *N*
-(2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄설폰아마이드;
- [254] 화합물번호 138: *N*
-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페

- 닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄설폰아마이드;
- [255] 화합물번호 139: *N*
 -(2-((5-클로로-2-((4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄설폰아마이드;
- [256] 화합물번호 140: *N*
 -(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [257] 화합물번호 141: *N*
 -(2-((6-아미노-5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [258] 화합물번호 142:
 ((2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)이미노)다이메틸- λ^6 -설파논;
- [259] 화합물번호 143:
 ((2-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)이미노)다이메틸- λ^6 -설파논;
- [260] 화합물번호 144:
 ((2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)이미노)다이메틸- λ^6 -설파논;
- [261] 화합물번호 145: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(1-메틸아제판-4-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [262] 화합물번호 146: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [263] 화합물번호 147: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [264] 화합물번호 148: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(트라이플루오로메틸)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [265] 화합물번호 149: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((5-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

- [266] 화합물번호 150: *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(트라이플루오로메틸)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;
- [267] 화합물번호 151: *N*
 -(4-클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [268] 화합물번호 152: *N*-(4-클로로-2-((6-클로로-3-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-1,2,4-트리아진-5-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [269] 화합물번호 153 :
 (4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)다이메틸포스핀 옥사이드;
- [270] 화합물번호 154 :
 (4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)다이메틸포스핀 옥사이드;
- [271] 화합물번호 155 : *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;
- [272] 화합물번호 156 : *N*
 -(2-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;
- [273] 화합물번호 157 : *N*
 -(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [274] 화합물번호 158 : *N*
 -(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [275] 화합물번호 159 : *N*
 -(4-클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [276] 화합물번호 159 : *N*
 -(4-클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [277] 화합물번호 160 : *N*
 -(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-아이소프로필페닐)메탄설폰아마이드;
- [278] 화합물번호 161 : *N*
 -(2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)

- 페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-아이소프로필페닐)메탄설폰아마이드;
 [279] 화합물번호 162 : *N*
 -(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
 [280] 화합물번호 163 : *N*
 -(4-클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
 [281] 화합물번호 164 : *N*
 -(2-((6-클로로-3-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-1,2,4-트리아진-5-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
 [282] 화합물번호 165 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
 [283] 화합물번호 166 : 5-클로로-*N*4-(5-클로로-2-(1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)-*N*2-(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민;
 [284] 화합물번호 167 : *N*-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((1-(3-(다이메틸아미노)프로필)-1-*H*-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
 [285] 화합물번호 168 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
 [286] 화합물번호 169 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
 [287] 화합물번호 170 : *N*
 -(4-클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;
 [288] 화합물번호 171 : *N*
 -(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;
 [289] 화합물번호 172 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
 [290] 화합물번호 173 : *N*

- ((6-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [291] 화합물번호 174 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [292] 화합물번호 175 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [293] 화합물번호 176 : *N*
 -(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [294] 화합물번호 177 : *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [295] 화합물번호 178 : *N*
 -(2-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [296] 화합물번호 179 : *N*
 -(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;
- [297] 화합물번호 180 : *N*
 -(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;
- [298] 화합물번호 181 : *N*
 -(4-클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [299] 화합물번호 182 : *N*
 -(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [300] 화합물번호 183 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아

마이드.

- [301] 화합물번호 184 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [302] 화합물번호 185 : 5-클로로-*N*⁴-(5-클로로-2-(1*H*-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-*N*²-2-(2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민;
- [303] 화합물번호 186 : 5-클로로-*N*⁴-(5-클로로-2-(1*H*-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-*N*²-(5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민;
- [304] 화합물번호 187 : 5-브로모-*N*⁴-(5-클로로-2-(1*H*-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-*N*²-(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민;
- [305] 화합물번호 188 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [306] 화합물번호 189 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [307] 화합물번호 190 :
 (6-((5-클로로-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;
- [308] 화합물번호 191 : *N*
 -(2-((5-브로모-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;
- [309] 화합물번호 192 :
 (6-((5-브로모-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;
- [310] 화합물번호 193 :
 (6-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;
- [311] 화합물번호 194 :
 (6-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;
- [312] 화합물번호 195 : 5-브로모-*N*⁴-(5-클로로-2-(1*H*-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-*N*²

- (5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민;
- [313] 화합물번호 196 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [314] 화합물번호 197 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [315] 화합물번호 198 : *N*
 -(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;
- [316] 화합물번호 199 : *N*
 -(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;
- [317] 화합물번호 200 : *N*
 -(2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;
- [318] 화합물번호 201 : *N*
 -(2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드.
- [319] 화합물번호 202 : *N*
 -(2-((5-클로로-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;
- [320] 화합물번호 203 : *N*
 -(2-((5-클로로-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;
- [321] 화합물번호 204 : *N*
 -(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;
- [322] 화합물번호 205 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [323] 화합물번호 206 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

- 이드;
- [324] 화합물번호 207 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [325] 화합물번호 208 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [326] 화합물번호 209 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [327] 화합물번호 210 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [328] 화합물번호 211 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [329] 화합물번호 212 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [330] 화합물번호 213 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [331] 화합물번호 214 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [332] 화합물번호 215 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [333] 화합물번호 216 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((5-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄

- 설펜아마이드;
- [334] 화합물번호 217 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설펜아마이드;
- [335] 화합물번호 218 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설펜아마이드;
- [336] 화합물번호 219 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((5-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설펜아마이드;
- [337] 화합물번호 220 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설펜아마이드;
- [338] 화합물번호 221 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설펜아마이드;
- [339] 화합물번호 222 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설펜아마이드;
- [340] 화합물번호 223 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설펜아마이드;
- [341] 화합물번호 224 : *N*-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설펜아마이드;
- [342] 화합물번호 225 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-(트라이플루오로메틸)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설펜아마이드;
- [343] 화합물번호 226 : *N*
 -(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-*N*-메틸메탄설펜아마이드;
- [344] 화합물번호 227 : *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-

- 일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;
- [345] 화합물번호 228 : *N*
 -(2-((5-브로모-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;
- [346] 화합물번호 229 : *N*
 -(2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;
- [347] 화합물번호 230 : *N*
 -(2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;
- [348] 화합물번호 231 : *N*
 -(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;
- [349] 화합물번호 232 : *N*
 -(2-((5-클로로-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;
- [350] 화합물번호 233 : *N*
 -(2-((5-클로로-2-((4-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;
- [351] 화합물번호 234 : *N*
 -(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(트라이플루오로메틸)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;
- [352] 화합물번호 235 : *N*
 -(2-((5-클로로-2-((4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;
- [353] 화합물번호 236 : *N*
 -(2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;
- [354] 화합물번호 237 : *N*
 -(2-((5-클로로-2-((5-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;
- [355] 화합물번호 238 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [356] 화합물번호 239 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아

- 마이드;
- [357] 화합물번호 240 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [358] 화합물번호 241 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [359] 화합물번호 242 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [360] 화합물번호 243 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [361] 화합물번호 244 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [362] 화합물번호 245 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-트라이플루오로메틸)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [363] 화합물번호 246 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [364] 화합물번호 247 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [365] 화합물번호 248 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;
- [366] 화합물번호 249 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;
- [367] 화합물번호 250 : *N*

- ((6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설폰아마이드;
- [368] 화합물번호 251 : N
- ((6-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설폰아마이드;
- [369] 화합물번호 252 : N
- ((6-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설폰아마이드;
- [370] 화합물번호 253 : N
- ((6-((5-브로모-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설폰아마이드;
- [371] 화합물번호 254 : N
- ((6-((5-브로모-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설폰아마이드;
- [372] 화합물번호 255 : N
- ((6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-(트라이플루오로메틸)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설폰아마이드;
- [373] 화합물번호 256 : N
- ((6-((5-브로모-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설폰아마이드;
- [374] 화합물번호 257 : N
- ((6-((5-브로모-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설폰아마이드;
- [375] 화합물번호 258 : N
- ((6-((5-브로모-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설폰아마이드;
- [376] 화합물번호 259 : N
- ((6-((5-클로로-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설폰아마이드;

- 폰아마이드;
- [377] 화합물번호 260 : *N*
 -(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;
- [378] 화합물번호 261 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((4-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;
- [379] 화합물번호 262 : *N*
 -(6-((5-브로모-2-((4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;
- [380] 화합물번호 263 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;
- [381] 화합물번호 264 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;
- [382] 화합물번호 265 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;
- [383] 화합물번호 266 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((4-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;
- [384] 화합물번호 267 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;
- [385] 화합물번호 268 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((2,5-다이플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [386] 화합물번호 269 : *N*
 -(5-((5-브로모-2-((2,5-다이플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페

- 닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-4-일)메탄설폰아마이드;
- [387] 화합물번호 270 : *N*
 -(6-((2-((5-브로모-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [388] 화합물번호 271 : *N*
 -(6-((2-((5-브로모-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [389] 화합물번호 272 : 5-클로로-*N*²
 -(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*⁴-(1-메틸인돌린-6-일)피리미딘-2,4-다이아민;
- [390] 화합물번호 273 : 5-클로로-*N*²
 -(5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*⁴-(1-메틸인돌린-6-일)피리미딘-2,4-다이아민;
- [391] 화합물번호 274 : 5-클로로-*N*²
 -(2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*⁴-(1-메틸인돌린-6-일)피리미딘-2,4-다이아민;
- [392] 화합물번호 275 : 5-클로로-*N*²
 -(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*⁴-(1-메틸인돌린-6-일)피리미딘-2,4-다이아민;
- [393] 화합물번호 276 : *N*
 -(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1-메틸인돌린-5-일)메탄설폰아마이드;
- [394] 화합물번호 277 : 5-클로로-*N*²
 -(2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*⁴-(인돌린-6-일)피리미딘-2,4-다이아민;
- [395] 화합물번호 278 : 5-클로로-*N*²
 -(5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*⁴-(인돌린-6-일)피리미딘-2,4-다이아민;
- [396] 화합물번호 279 : 5-클로로-*N*⁴-(인돌린-6-일)-*N*²
 -(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민;
- [397] 화합물번호 280 : *N*
 -(6-((2-((5-브로모-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

- [398] 화합물번호 281 : N
 -(6-((5-브로모-2-((5-브로모-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;
- [399] 화합물번호 282 : N
 -(6-((2-((5-브로모-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드; 및
- [400] 화합물번호 283 : N
 -(6-((2-((5-브로모-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드.
- [401] 본 발명의 일측면에서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 만델산, 타타르산, 시트르산, 아스코빈산, 팔미트산, 말레인산, 하이드록시말레인산, 벤조산, 하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산 및 톨루엔설폰산으로 구성된 군에서 선택되는 무기산 또는 유기산의 염인, 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 제공한다.
- [402] 본 발명의 다른 측면은 사익 본 발명의 일측면 중 어느 하나의 측면에 따른 화합물이 유효성분으로 포함되어 있는 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [403] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 암이 EGFR 돌연변이로 유발되는 것을 특징으로 하는, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [404] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 약학 조성물은 EGFR 돌연변이를 갖는 환자에 적용되는, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [405] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 암은 교모세포종, 삼중음성 유방암, 대장암, 폐암 및 두경부암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상인, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [406] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 암은 폐암인, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [407] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 약학 조성물은 EGFR 관련 돌연변이인 엑손19결손/T790M/C797S 의 삼중 돌연변이 또는 L858R/T790M/C797S 의 삼중 돌연변이를 보유한 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 암의 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [408] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 약학 조성물은 EGFR 관련 돌연변이인 엑손19결손/T790M 의 이중 돌연변이 또는 L858R/T790M 의 이중 돌연변이를

보유한 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 암의 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[409] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 약학 조성물은 EGFR 관련 돌연변이인 엑손19결손 돌연변이 또는 L858R 돌연변이를 보유한 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 암의 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[410] 상기 약학 조성물은 마우스, 토끼, 랫트, 기니피그, 또는 햄스터와 같은 실험 동물 또는 인간을 포함한 영장류 등에 적용될 수 있으나 이에 제한되지 않으며, 바람직하게는 인간을 포함한 영장류, 더욱 바람직하게는 인간에 적용될 수 있다.

[411] 본 명세서에서, '치료'는 증상의 경감 또는 개선, 질환의 범위의 감소, 질환 진행의 지연 또는 완화, 질환 상태의 개선, 경감 또는 안정화, 부분적 또는 완전한 회복, 생존의 연장 기타 다른 이로인 치료 결과 등을 모두 포함하는 의미로 사용될 수 있다.

[412] 또한 본 명세서에서 암의 치료는 모든 암세포에 대한 치료를 의미하며, 암이란, 내피 세포의 혈관신생 및 이의 유사분열 (고형 종양, 종양 전이 및 양성 종양)도 포함한다. 예를 들어, 암이란 유방암, 난소암, 자궁경부암, 전립선암, 정소암, 비뇨생식기관 암, 식도암, 후두암, 교모세포종, 위암, 피부암, 각질극세포종, 폐암, 편평세포암종, 대세포 암종, 소세포 암종, 폐선암, 골암, 결장암, 선종, 췌장암, 선암종, 갑상선암, 여포상선암, 미분화암, 유두암, 정상피종, 흑색종, 육종, 방광암, 간암 및 담즙관암, 신장암, 골수성 질환, 림프성 질환, 호지킨병, 모발세포암, 구강암, 인두(구두)암, 구순암, 설암, 소장암, 결장-직장암, 대장암, 직장암, 뇌암, 중추신경계암, 백혈병, 혈관종, 트라코마 또는 화농성 육가종을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[413] 본 발명의 약학 조성물의 사용태양 및 사용방법에 따라 유효성분인 상기 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 수화물의 함량은 당업자의 선택에 따라 적절히 조절하여 사용될 수 있다.

[414] 일례로, 상기 약학 조성물은 상기 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 수화물을 전체 조성물의 총 중량에 대하여 0.1 내지 10 중량%, 더욱 바람직하게는 0.5 내지 5 중량%의 양으로 포함할 수 있다.

[415] 상기 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 화합물 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 수화물은 상기 약학 조성물 내에 단독으로 포함될 수 있으며, 또는 그 외 약리학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 희석제 또는 부성분과 함께 포함될 수도 있다.

[416] 상기 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제의 예로는, 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘

스테아레이트 및 광물유, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유, 덱스트린, 칼슘카보네이트, 프로필렌글리콜, 리퀴드 파라핀 및 생리식염수로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며 통상의 담체, 부형제 또는 희석제 모두 사용 가능하다. 또한, 상기 약학 조성물은 통상의 충전제, 증량제, 결합제, 붕해제, 항응집제, 율활제, 습윤제, pH 조절제, 영양제, 비타민, 전해질, 알긴산 및 그의 염, 펙트산 및 그의 염, 보호성 콜로라이드, 글리세린, 향료, 유화제 또는 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

- [417] 본 발명에 따른 화학식 10, 11 또는 12의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은, 암 또는 종양을 치료하기 위한 다른 항암제와 함께 병용 투여함으로써 항암제의 치료효과를 강화시킬 수 있다.
- [418] 상기 약학 조성물의 투여방법은 경구 또는 비경구 모두 가능하며, 일 예로는 경구, 경피, 피하, 정맥 또는 근육을 포함한 여러 경로를 통해 투여될 수 있다. 또한, 상기 조성물의 제형은 사용방법에 따라 달라질 수 있으며, 포유동물에 투여된 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 본 발명이 속하는 기술분야에 잘 알려진 방법을 사용하여 제형화될 수 있다. 일반적으로는, 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제(TABLETS), 알약, 연질 또는 경질 캡슐제(CAPSULES), 환제(PILLS), 산제(POWDERS) 및 과립제(GRANULES) 등이 포함되고, 이러한 제제는 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 율활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제(SUSPENSIONS), 내용액제, 유제(EMULSIONS) 및 시럽제(SYRUPS) 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제 예를 들면, 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 형태는 크림(CREAM), 로션제(LOTIONS), 연고제(ONITMENTS), 경고제(PLASTERS), 액제(LIQUIDS AND SOLUTIONS), 에어로솔제(AEROSOLS), 유동엑스제(FRUIDEXTRACTS), 엘릭서(ELIXIR), 침제(INFUSIONS), 향낭(SACHET), 패취제(PATCH) 또는 주사제(INJECTIONS) 등의 형태일 수 있으며, 주사용 제형이 될 경우 바람직하게는 등장성 수용액 또는 현탁액의 형태가 될 수 있다.
- [419] 상기 약학 조성물은 멸균제, 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제와, 기타 치료학적으로 유용한 물질을 더 함유할 수 있으며, 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅방법에 따라 제제화할 수 있으며, 이외에도 당해 기술 분야의 공지된 적절한 방법을 사용하여 제형화할 수 있다.
- [420] 또한, 상기 약학 조성물의 투여량은 투여방법, 복용자의 연령, 성별, 환자의 중증도, 상태, 체내에서 활성 성분의 흡수도, 불활성을 및 병용되는 약물을

고려하여 결정할 수 있으며, 1회 또는 수회로 나누어 투여할 수 있다. 약학 조성물의 유효성분으로서 바람직하게는 사람을 비롯한 포유류에게 1일 기준으로 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 0.01 내지 35 mg/kg 체중의 양으로, 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구 경로로 투여될 수 있다.

[421] 본 발명의 또 다른 일 구현예는, 하기 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 수화물을 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료방법을 제공한다.

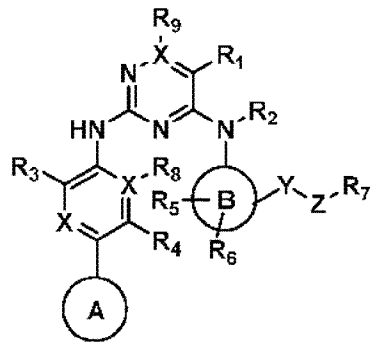
[422] 바람직하게는 상기 치료방법은 상기 투여 단계 이전에 상기 암의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자를 확인하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[423] 본 발명의 "치료학적 유효량"은 암의 예방 또는 치료에 효과적인, 포유류에 대한 유효 성분의 양을 의미하며, 상기 치료학적 유효량은 질환의 종류, 질환의 중증도, 조성물에 함유된 유효 성분 및 다른 성분의 종류 및 함량, 제형의 종류 및 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 조성물의 혈중 청소율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자에 따라 조절될 수 있으나, 바람직하게는 상술한 바와 같이, 1일 기준으로 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 0.01 내지 35 mg/kg 체중의 양으로, 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구 경로로 투여할 수 있다.

[424] 한편, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 그 특징으로 한다.

[425] [화학식 1]

[426]



[427] 상기 화학식 1에서,

[428] R¹은 수소원자, -Cl, -Br, 이고;

[429] R²는 수소원자, C₁-C₅ 알킬기, -SO₂CH₃, 또는 -SO₂CF₃ 이며;

[430] R³, R⁴, R⁸, 및 R⁹는 서로 독립적으로 수소원자, 할로젠, 아미노기, C₁-C₅ 할로알킬기, 알콕시기, C₁-C₅ 알킬기, 중 선택되는 것이며,

[431] R⁵ 및 R⁶은 서로 독립적으로 수소원자, 할로젠, -CF₃, C₁-C₅ 할로알킬기, C₁-C₅ 알킬기, 중 선택되는 것이고;

[432] R⁷은 -CF₃, C₁-C₅ 할로알킬기, C₁-C₅ 알킬기, 중 선택되는 것이고;

[433] 상기 A는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클로알킬기; 또는 C₆-C₁₃

헤테로바이사이클로알킬기; 또는 C₃-C₁₅ 선형 또는 분지형 헤테로알킬기이며,

상기 헤테로사이클로알킬기 또는 헤테로바이사이클로알킬기, 및 선형 또는 분지형 헤테로알킬기는 할로젠; 히드록시기; 알킬알코올기; C₁₋₅ 알킬기 중 선택되는 1개 이상의 치환기를 가질 수 있으며;

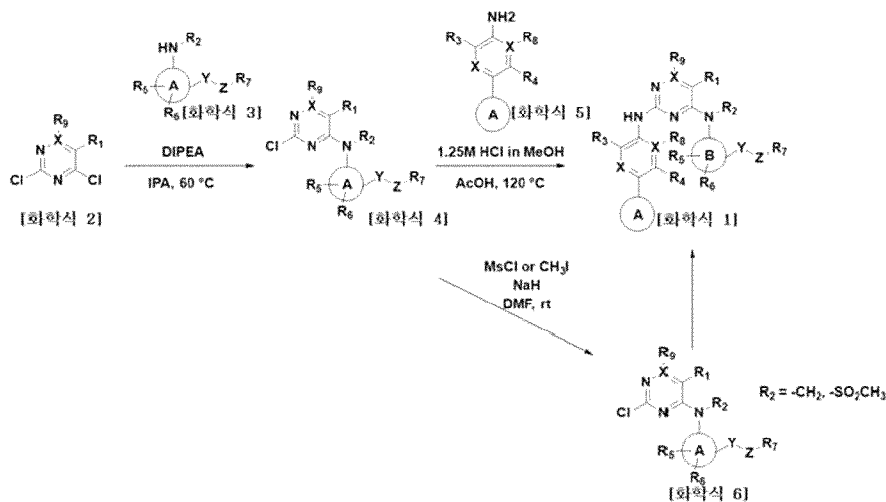
- [434] 상기 X는 탄소, 또는 질소이고,
 [435] 상기 Y는 -N-, -NH-, -CH₂-, -CO-, 중 선택되는 것이며;
 [436] 상기 Z는 -NH-, -SO₂-, -SO-(CH₃)--₂, 중 선택되는 것이고;
 [437] 상기 B는 C₆ 아릴기, 헤테로아릴기, 또는 C₃-C₁₀-헤테로바이사이클로아릴기이다.

- [438] 본 발명의 일측면에서, B는 모노사이클릭 아릴기 또는 N, S, 및 O로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 바이사이클릭의, 치환 또는 비치환될 수 있는, 방향족 그룹을 의미한다. 바이사이클릭 헤테로아릴의 예로는 인돌일, 벤조티오펜일, 벤조퓨란일, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퓨린일, 퓨로피리딘일, 옥소크로멘, 디옥소이소인돌린, 피라졸로피리디닐, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 이소퀴놀살린 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는것은 아니다.

- [439] 하기 반응식 1에 나타낸 제조방법에 의하면, 본 발명은 하기 화학식 2로 표시되는 상업적으로 입수 가능한 피리미딘 화합물과 상기 화학식 3으로 표시되는 아민을 결합반응시켜, 하기 화학식 1로 표시되는 피리미딘 화합물을 제조하는 과정을 포함한다.

- [440] [반응식 1]

- [441]



- [442] 상기 반응식 1에서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, X, Y, Z, A 및 B는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

- [443] 상기 반응식 1에 따른 제조방법은 상업적으로 입수 가능한 피리미딘 화합물 (화학식 2)로부터 상업적으로 입수 가능한 화학식 3을 결합시키는 반응으로 화학식 4를 얻을 수 있다. 60 °C 온도에서 교반하는 것을 수반하며, 이때 반응용매로서는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, N,N-디메틸포름아마이드, N,N-

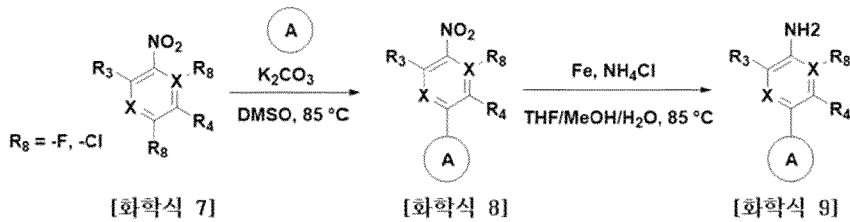
-디메틸설폭사이드, 2-부탄올, 2-펜탄올 등이 포함되는 통상의 유기용매를 사용할 수 있다.

[444] 또는 이어서 제조된 화학식 4를 상업적으로 입수 가능한 설포닐 클로라이드 또는 요오드화 메테인을 이용하여 수소화나트륨과 같은 염기조건으로 *N,N*-다이메틸포름아마이드와 같은 용매 중에서 상온에서 반응시켜 설포닐기 또는 메틸기가 치환된 화학식 6을 얻을 수 있다.

[445] 제조된 화학식 4 또는 화학식 6과 화학식 5로 표기된 아민을 1.25 M 염산 메탄올 용액과 아세트산 존재하에 120 °C 에서 교반하여 화학식 1을 얻을 수 있다.

[446] [반응식 2]

[447]



[448] 상기 반응식 2은 화학식 5 아민 중간체를 제조하기 위한 반응식이며,

[449] 상기 반응식 2에서, R_3 , R_4 , R_8 , X , 및 A 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R_8 은 플루오로기 또는 클로로기이다.

[450] 상기 반응식 2에 따른 제조방법에 의하면, 상업적으로 입수 가능한 화학식 7로 표기되는 나이트로 화합물을 A 와 결합반응을 통해 화학식 8을 얻을 수 있다.

[451] 또한 이어서 제조된 화학식 8을 철과 염화 암모니아를 테트라하이드로퓨란, 메탄올, 물의 혼합 용매 하에서 85 °C로 교반하여 나이트로기를 아미노기로 환원하여 화학식 5를 얻을 수 있다.

[452] 한편, 본 발명은 상기 화학식 1, 화학식 10, 화학식 11 또는 화학식 12로 표시되는 피리미딘 화합물, 약학적으로 허용되는 이의 염, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 광학 이성질체가 유효성분으로 포함된 약학 조성물을 제공한다.

[453] 본 발명의 화합물은 EGFR 단백질 키나아제의 활성을 저해하는 능력이 우수하므로 비정상적인 세포 대사 및 당 대사로 유발되는 질환의 예방 및 치료를 위한 약제조성물의 유효성분으로 사용될 수 있다. 따라서 본 발명에 따른 화합물은 비정상적인 세포 대사 및 당 대사로 유발되는 질환으로서 예를 들면 당뇨, 비만 등의 대사성질환 및 자궁내막암, 방광암, 위암, 폐암, 간암, 대장암, 소장암, 췌장암, 뇌암, 뼈암, 흑색종, 유방암, 경화성선종, 두경부암, 식도암, 갑상선암, 부갑상선암, 신장암, 육종, 전립선암, 요도암, 백혈병, 다발성골수종, 골수이형성증후군과 같은 혈액암, 호치킨병과 비호치킨림프종과 같은 림프종, 또는 섬유선종 등으로부터 선택된 각종 종양 질환의 예방 및 치료제로 사용될 수 있다.

[454] 따라서, 본 발명은 상기 화학식 1, 화학식 10, 화학식 11 또는 화학식 12로

표시되는 피리미딘 화합물, 약학적으로 허용되는 이의 염, 이의 용매화물, 이의 수화물을 유효성분으로 포함하는 약제조성물과, 비정상적인 세포 대사 및 당 대사로 유발되는 질환의 예방 및 치료제를 특징으로 한다.

- [455] 본 발명의 약제조성물은 상기 화학식 1, 화학식 10, 화학식 11 또는 화학식 12로 표시되는 피리미딘 화합물, 약학적으로 허용되는 이의 염, 이의 용매화물, 및 이의 수화물로부터 선택된 1종 이상을 유효성분으로 함유하고, 여기에 통상의 무독성 약제학적으로 허용 가능한 담체, 보강제 및 부형제 등을 첨가하여 약제학적 분야에서 통상적인 제제, 예를 들면 정제, 캡슐제, 트로키제, 액제, 현탁제 등의 경구투여용 제제 또는 비경구투여용 제제로 제제화할 수 있다.
- [456] 본 발명의 약제 조성물에 사용될 수 있는 부형제로는 감미제, 결합제, 용해제, 용해보조제, 습윤제, 유화제, 등장화제, 흡착제, 붕해제, 산화방지제, 방부제, 활탁제, 충전제, 방향제 등이 포함될 수 있다. 예를 들면 락토스, 덱스트로스, 슈크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로오스, 글라이신, 실리카, 탈크, 스테아린산, 스테린, 마그네슘 스테아린산염, 마그네슘 알루미늄 규산염, 녹말, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 알지닌산, 소듐 알진산염, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복실메틸셀룰로오스, 아가, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼슘, 오렌지 엷센스, 딸기 엷센스, 바닐라 향 등을 들 수 있다.
- [457] 또한, 본 발명에 따른 화합물의 인체에 대한 투여용량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환정도에 따라 달라질 수 있으며, 몸무게가 70kg인 성인환자를 기준으로 할 때 일반적으로 0.01 내지 1,000 mg/일이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

발명의 실시를 위한 형태

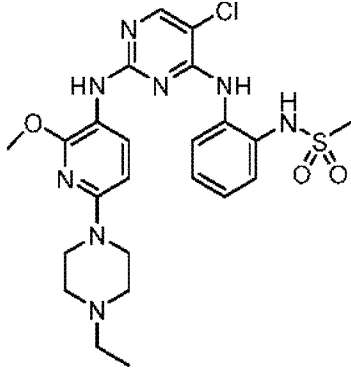
- [458] 이상에서 설명한 바와 같은 본 발명은 하기 실시예, 제제예, 및 실험예에 의거하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 하기의 실시예, 제제예, 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들에 의해 한정되는 것은 아니다.

[459] **[실시예]**

[460] 실시예 1: N

-(2-((5-클로로-2-((6-(4-에틸피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[461]



[462] 단계 1) *N*-2-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

[463] *N*-2-아미노페닐)메탄설포아마이드 5.0 g (26.9 mmol)과 2,4,5-트라이클로로피리미딘 3.37 ml (35.0 mmol)을 아이소프로필알코올 54 ml에 묽히고 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 9.3 ml (53.8 mmol)을 가한 후, 60°C에서 12 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸아세테이트로 묽힌 후 증류수 세척하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (50% 에틸 아세테이트 / 헥산)으로 분리하여 표제화합물 4.66 g (수율: 52 %)을 얻었다.

[464] 단계 2) 6-(4-에틸피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-아민의 제조

[465] 6-클로로-2-메톡시-3-나이트로피리딘 1.0 g (5.38 mmol)과 1-에틸피페라진 0.82 ml (5.38 mmol)을 DMSO 10 ml에 묽히고 탄산칼륨 1.48g (10.8 mmol)을 가한 후 85 °C에서 5시간 동안 교반시키고 반응 혼합물을 다이클로로메탄과 증류수를 이용하여 추출 후 얻은 유기층을 황상 마그네슘으로 건조시키고 별도의 정제 없이 얻어진 잔사를 10 ml 테트라하이드로퓨란 : 메탄올 : 물 = 18 : 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 철 분말 0.3 g (2.7 mmol)와 염화 암모늄 0.16 g (2.7 mmol)를 가한 후 85 °C에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후 농축하여 표제화합물 1.2 g (수율: 94%)를 얻었다.

[466] 단계 3) *N*

-2-((5-클로로-2-((6-(4-에틸피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

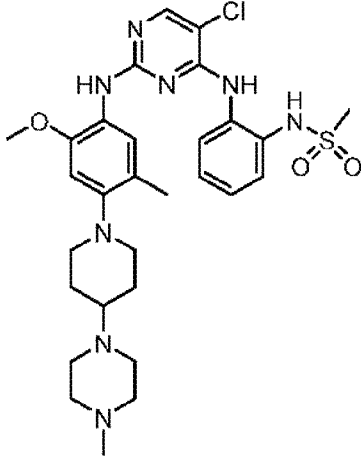
[467] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물 100 mg (0.3 mmol)과 상기 단계 3)에서 제조된 화합물 57 mg (0.24 mmol)을 1.5 ml 아세트산 : 1.25 M HCl/메탄올 용액 = 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 밀폐하여 120 °C에서 3 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (10% 메탄올/다이클로로메탄)으로 분리하여 표제화합물

30 mg (수율: 20%)을 얻었다. $[M+H]^+ = 534$.

[468] 실시예 2: N

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[469]

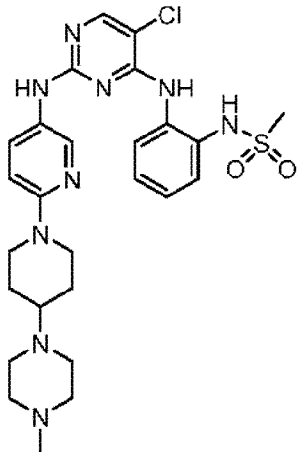


[470] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 614$.

[471] 실시예 3: N

-(2-((5-클로로-2-((6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[472]

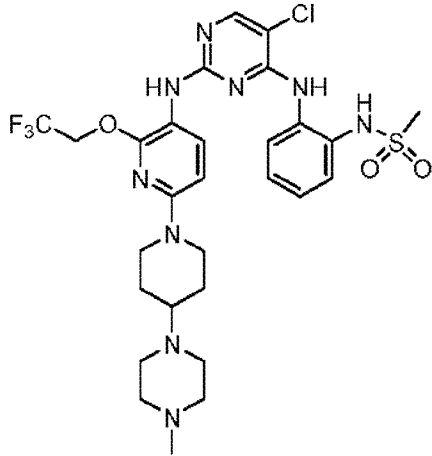


[473] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 571$.

[474] 실시예 4: N

-(2-((5-클로로-2-((6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[475]

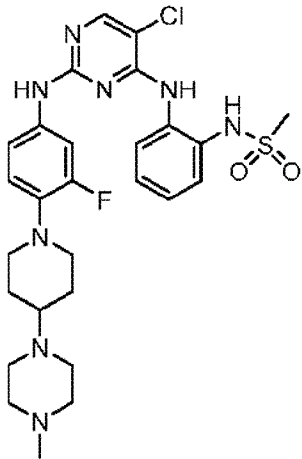


[476] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 669$.

[477]

실시예 5: N
 -(2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

[478]

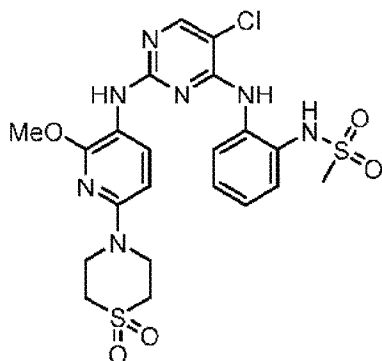


[479] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 558$.

[480]

실시예 6: N
 -(2-((5-클로로-2-((6-(1,1-다이옥시싸이오몰폴리노)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

[481]

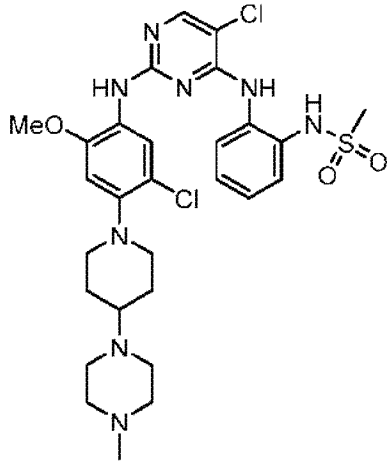


[482] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 553$.

[483] 실시예 7: *N*

-(2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메설파나마이드의 제조

[484]

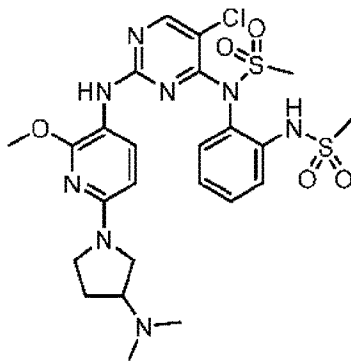


[485] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 634$.

[486] 실시예 8: *N*

-(5-클로로-2-((6-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-(2-(메틸설파나마이드)페닐)메탄설파나마이드의 제조

[487]



[488] 단계 1) *N*-(2,5-다이클로로피리미딘-4-일)-*N*

-(2-(메틸설파나마이드)페닐)메탄설파나마이드의 제조

[489] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 제조된 화합물 1.0 g (3.0 mmol)을

N,N-다이메틸포름아마이드 6 ml에 풀히고 60% 수소화나트륨 138 mg (6.0

mmol)을 0 °C에서 천천히 가한 후 상온에서 30분 교반시켰다. 여기에

메탄설파닐 클로라이드 0.27 ml (3.6 mmol)을 0 °C에서 천천히 가한 후, 상온에서

2시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 혼합물을 에틸 아세테이트에 풀힌

후 증류수 및 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을

무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진

잔사를 크로마토 그래피 (50% 에틸 아세테이트/헥산) 정제하여 표제화합물 1.95 g (수율: 65%)을 얻었다.

[490] 단계 2) *N*

-(5-클로로-2-((6-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-(2-(메틸설포아마이드)페닐)메탄설포아마이드의 제조

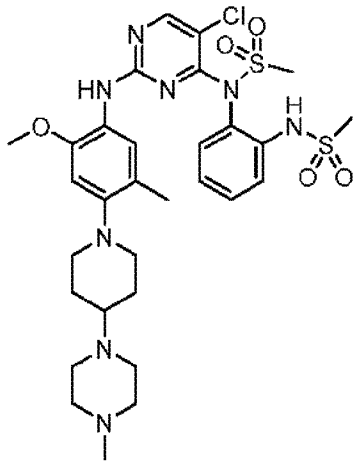
[491] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서 *N,N*

-다이메틸피롤리딘-3-아민을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 610$.

[492] 실시예 9: *N*

-(5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-(2-(메틸설포아마이드)페닐)메탄설포아마이드의 제조

[493]

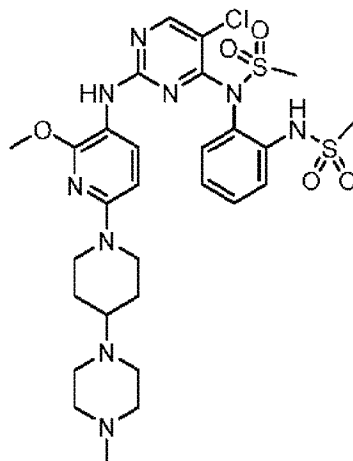


[494] 상기 실시예 8의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 692$.

[495] 실시예 10: *N*

-(5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-(2-(메틸설포아마이드)페닐)메탄설포아마이드의 제조

[496]



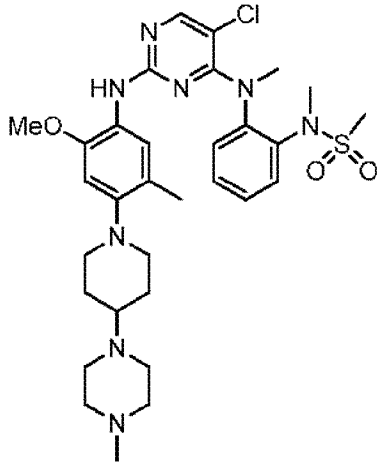
[497] 상기 실시예 8의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여

상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 679$.

[498] 실시예 11: *N*

-((2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)-*N*-메틸설포아마이드의 제조

[499]



[500] 단계 1) *N*-2-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)-*N*-메틸메탄설포아마이드의 제조

[501] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 제조된 화합물 1.0 g (3.0 mmol)을 *N,N*-다이메틸포름아마이드 6 ml에 묽히고 60% 수소화나트륨 138 mg (6.0 mmol)을 0 °C에서 천천히 가한 후 상온에서 30분 교반시켰다. 여기에 메틸아이오다이드 0.22 ml (3.6 mmol)을 0 °C에서 천천히 가한 후, 상온에서 2시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 혼합물을 에틸 아세테이트에 묽힌 후 증류수 및 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토 그래피 (50% 에틸 아세테이트/헥산) 정제하여 표제화합물 600 mg (수율: 53%)을 얻었다.

[502] 단계 2) *N*

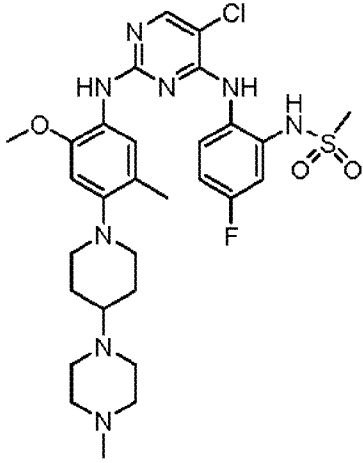
-((2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)-*N*-메틸설포아마이드의 제조

[503] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서 1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 679$.

[504] 실시예 12: *N*

-((2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아마이드)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[505]

[506] 단계 1) *N*

-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[507] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 *N*-(2-아미노-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드를 사용하여 상기 실시예 1의 단계 1)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[508] 단계 2)

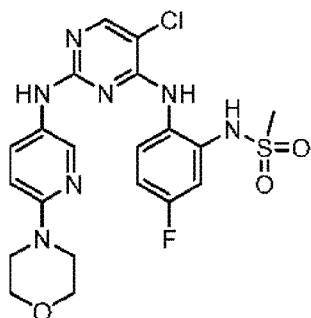
N-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[509] 상기 단계 1)에서 상기 실시예 1의 단계 2)에서 제조된 화합물과 1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[510] 실시예 13: *N*

-((2-((5-클로로-2-((6-몰폴리노피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[511]

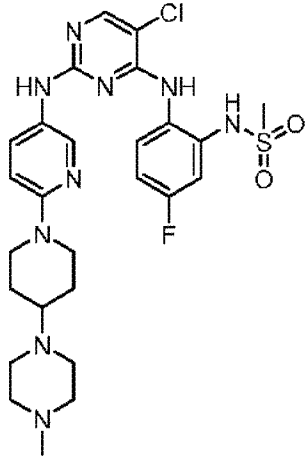


[512] 상기 실시예 12의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 493$.

[513] 실시예 14: *N*

-((2-((5-클로로-2-((6-(4-(4-메틸피페라진-1-yl)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[514]

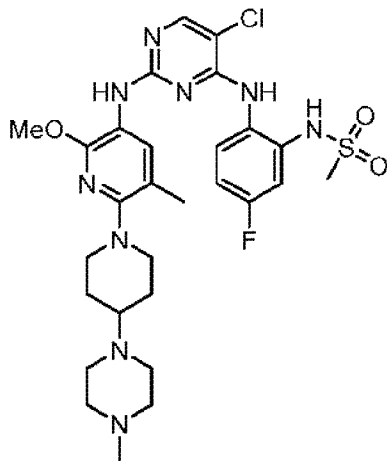


[515] 상기 실시예 12의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 589$.

[516] 실시예 15: N

-((2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[517]

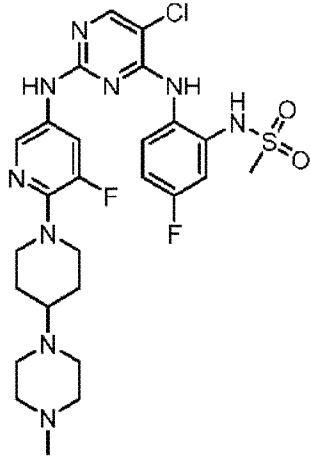


[518] 상기 실시예 12의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 633$.

[519] 실시예 16: N

-((2-((5-클로로-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[520]

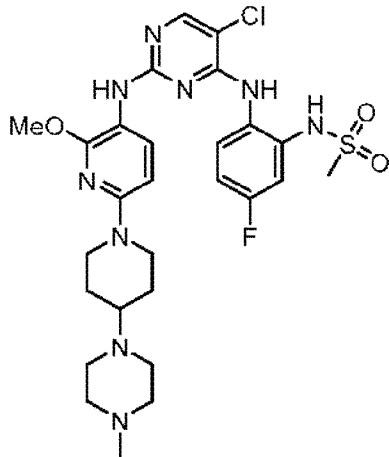


[521] 상기 실시예 12의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 607$.

[522] 실시예 17: *N*

-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[523]

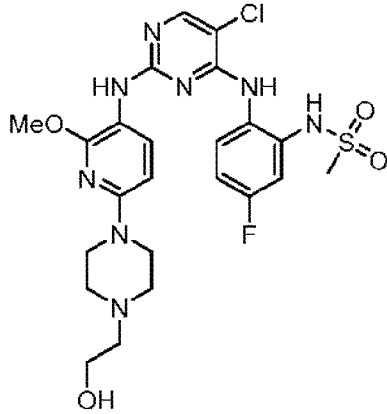


[524] 상기 실시예 12의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 619$.

[525] 실시예 18: *N*

-2-((5-클로로-2-((6-(4-(2-하이드록시메틸)피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[526]

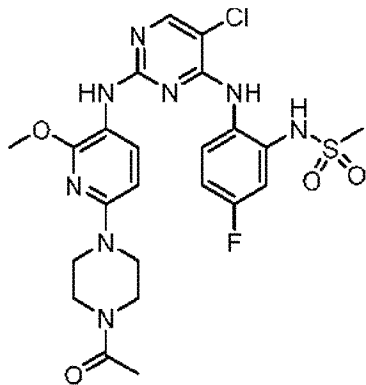


[527] 상기 실시예 13의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 566$.

[528] 실시예 19: N

-((2-((6-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[529]

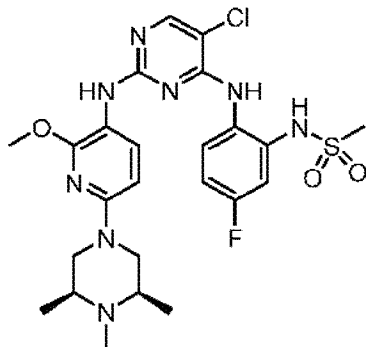


[530] 상기 실시예 12의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 565$.

[531] 실시예 20: N

-((2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[532]

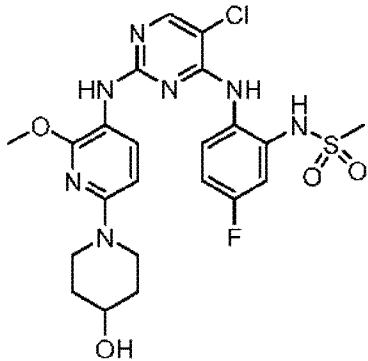


[533] 상기 실시예 12의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 565$.

[534] 실시예 21: N

-(2-((5-클로로-((6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[535]

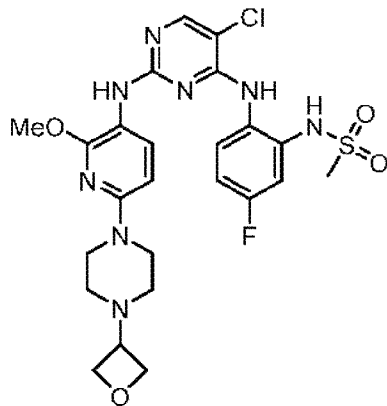


[536] 상기 실시예 12의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 538$.

[537] 실시예 22: N

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[538]

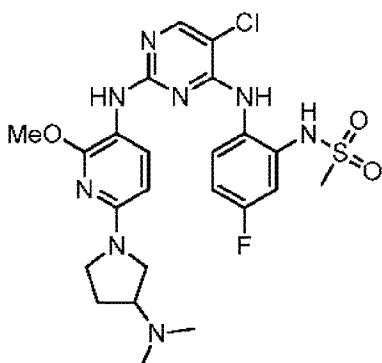


[539] 상기 실시예 12의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 578$.

[540] 실시예 23: N

-(2-((5-클로로-2-((6-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[541]

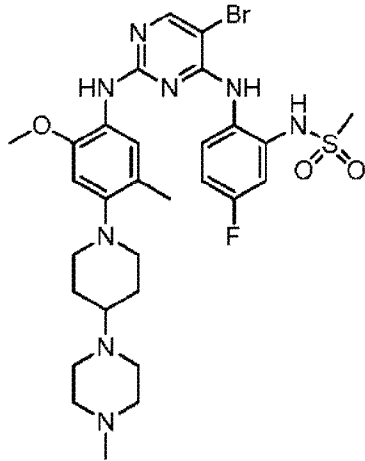


[542] 상기 실시예 12의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 550$.

[543] 실시예 24: *N*

-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미도)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[544]



[545] 단계 1) *N*

-(2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[546] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 5-브로모-2,4-다이클로로피리미딘과 *N*

-(2-아미노-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드를 사용하여 상기 실시예 1의 단계 1)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[547] 단계 2)

N-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미도)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[548] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서

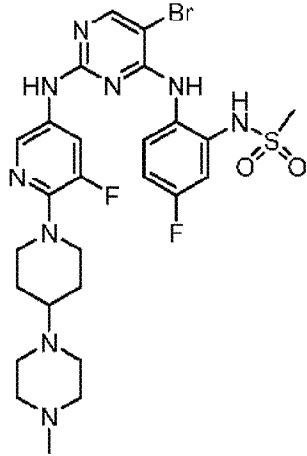
1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[549] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93-7.73 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.14 (dd, $J = 10.9, 2.8$ Hz, 1H), 6.79-6.58 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.06 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.78-2.26 (m, 14H), 2.04 (s, 3H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 2H). $[M+H]^+ = 677$.

[550] 실시예 25: *N*

-(2-((5-브로모-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[551]

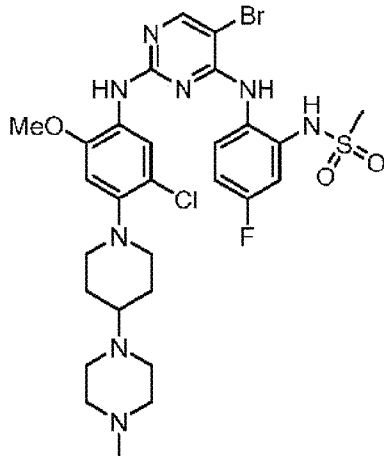


[552] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 652$.

[553] 실시예 26: *N*

-2-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[554]

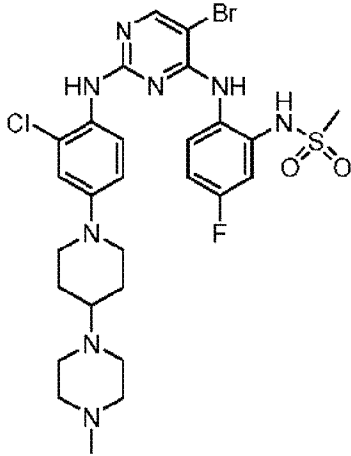


[555] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 697$.

[556] 실시예 27: *N*

-2-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[557]

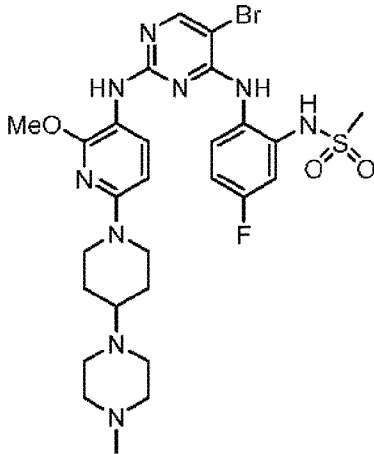


[558] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 667$.

[559] 실시예 28: N

-((2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[560]

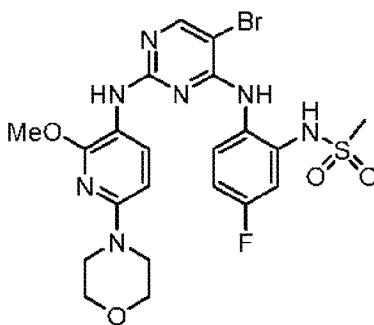


[561] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 664$.

[562] 실시예 29: N

-((2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-몰폴리노피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[563]

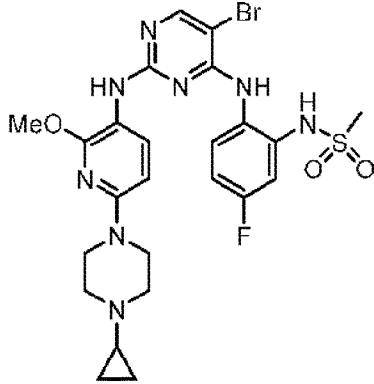


[564] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 568$.

[565] 실시예 30: *N*

-(2-((5-브로모-2-((6-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[566]

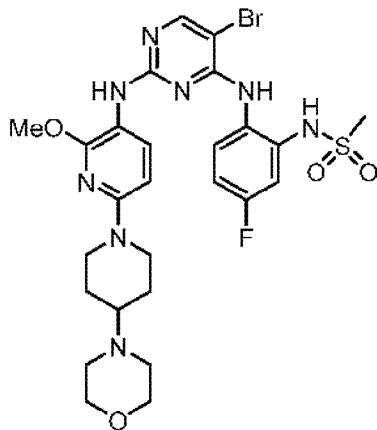


[567] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 607$.

[568] 실시예 31: *N*

-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(4-몰폴리노피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[569]

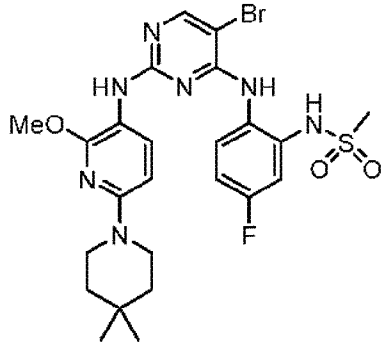


[570] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 651$.

[571] 실시예 32: *N*

-(2-((5-브로모-2-((6-(4,4-다이메틸피페리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[572]

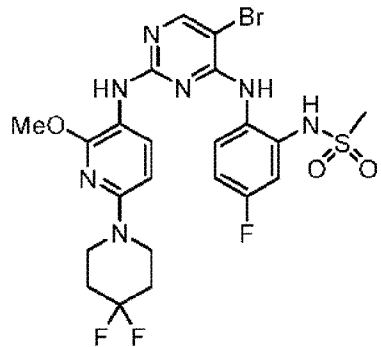


[573] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 594$.

[574] 실시예 33: N

-((2-((5-브로모-2-((6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[575]

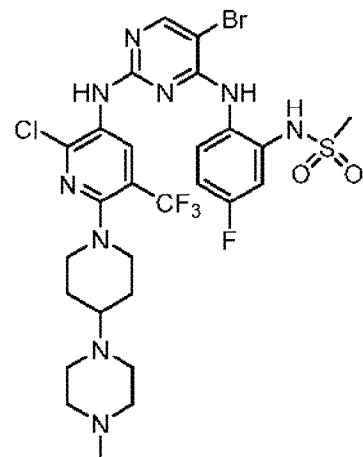


[576] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 602$.

[577] 실시예 34: N

-((2-((5-브로모-2-((2-클로로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[578]



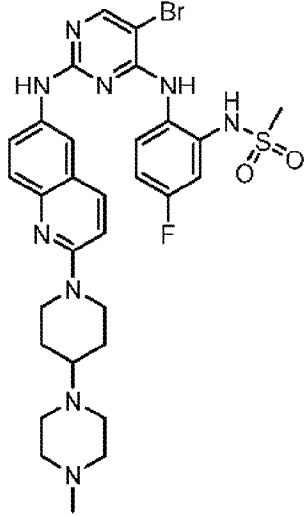
[579] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여

상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 736$.

[580] 실시예 35: N

-((2-((5-브로모-2-((2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[581]

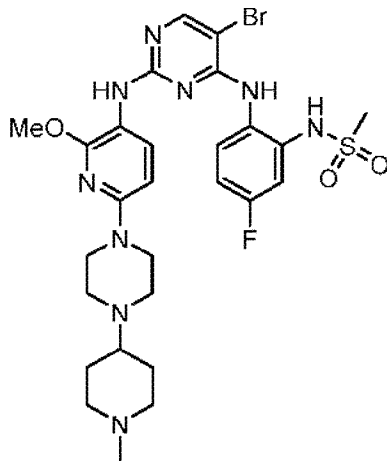


[582] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 684$.

[583] 실시예 36: N

-((2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[584]

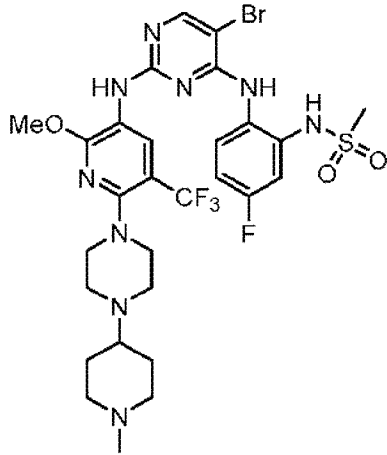


[585] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 664$.

[586] 실시예 37: N

-((2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(4-(1-메틸-4-일)피페라진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[587]

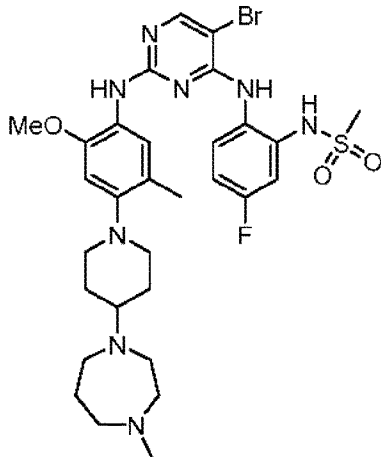


[588] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 732$.

[589] 실시예 38: N

-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이하제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[590]

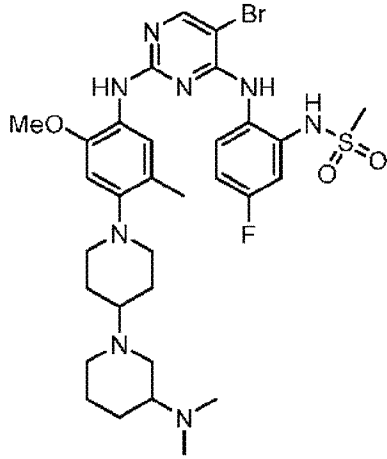


[591] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 690$.

[592] 실시예 39: N

-(2-((5-브로모-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[593]

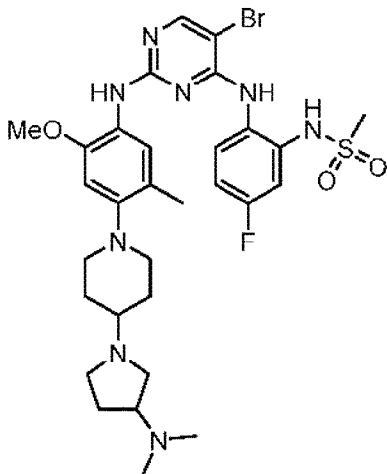


[594] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 705$.

[595] 실시예 40: N

-((2-((5-브로모-2-((4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[596]

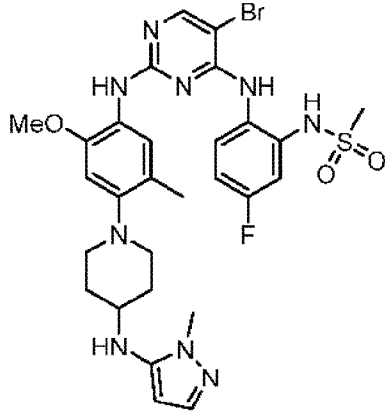


[597] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 691$.

[598] 실시예 41: N

-((2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[599]

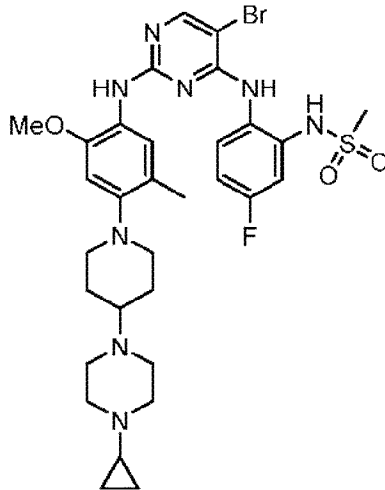


[600] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 691$.

[601] 실시예 42: N

-2-((5-브로모-2-((4-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[602]

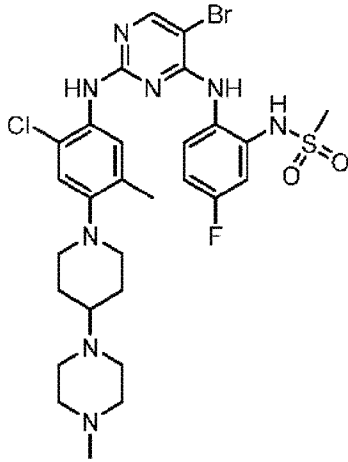


[603] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 703$.

[604] 실시예 43: N

-2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[605]

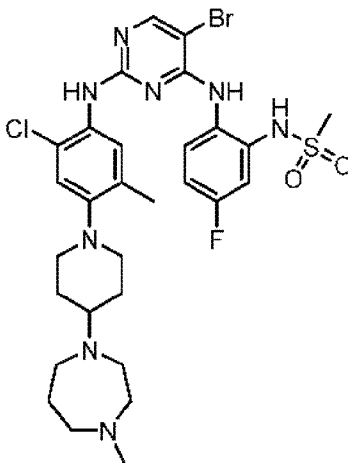


[606] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 681$.

[607] 실시예 44: N

-2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[608]

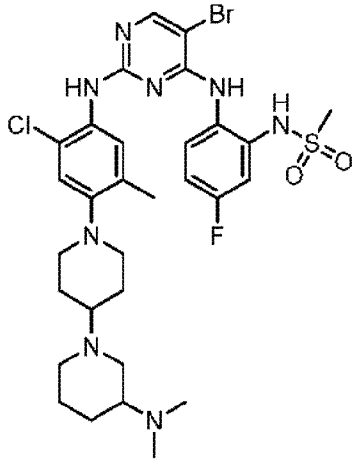


[609] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 696$.

[610] 실시예 45: N

-2-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[611]

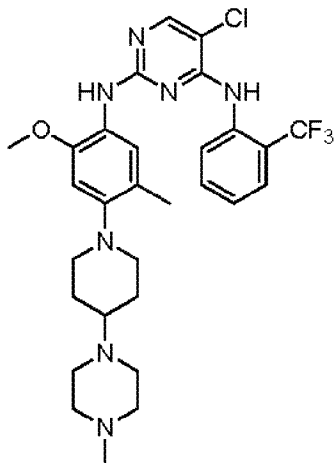


[612] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 710$.

[613]

실시예 46: 5-클로로- N^2 -(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)- N^4 -(2-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미딘-2,4-디아민의 제조

[614]



[615] 단계 1) 2,5-다이클로로- N -(2-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미딘-4-아민의 제조

[616] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 2-(트라이플루오로메틸)아닐린을 사용하여 상기 실시예 1의 단계 1)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[617]

단계 2) 5-클로로- N^2 -(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)- N^4 -(2-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미딘-2,4-디아민의 제조

[618]

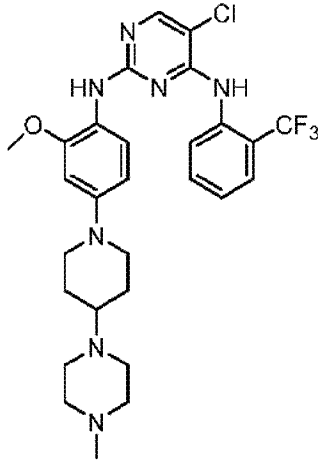
상기 단계 1)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서 1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[619]

실시예 47: 5-클로로- N^2

-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*⁴-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

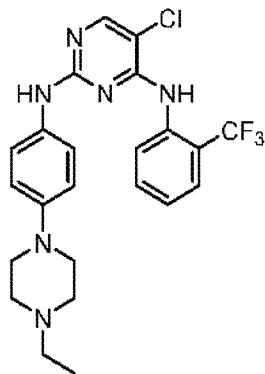
[620]



[621] 상기 실시예 46의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 576$.

[622] 실시예 48: 5-클로로-*N*²-(4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)-*N*⁴-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

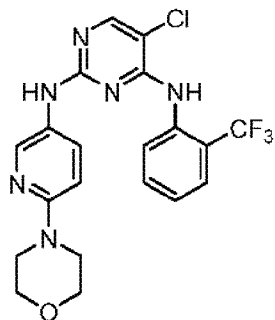
[623]



[624] 상기 실시예 46의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 477$.

[625] 실시예 49: 5-클로로-*N*²-(6-몰폴리노피리딘-3-일)-*N*⁴-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

[626]



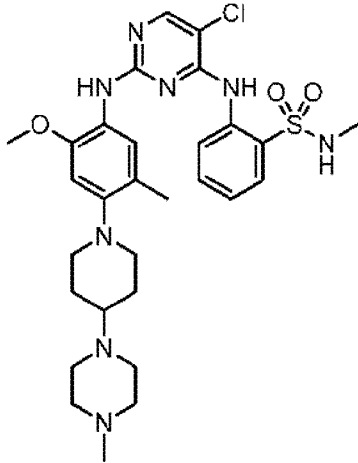
[627] 상기 실시예 46의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[628] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 6H), 6.86 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 4H), 3.52 - 3.28 (m, 4H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 451$.

[629] 실시예 50:

2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드의 제조

[630]



[631] 단계 1) 2-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드의 제조

[632] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 2-아미노-*N*-메틸벤젠설포아마이드를 사용하여 상기 실시예 1의 단계 1)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[633] 단계 2)

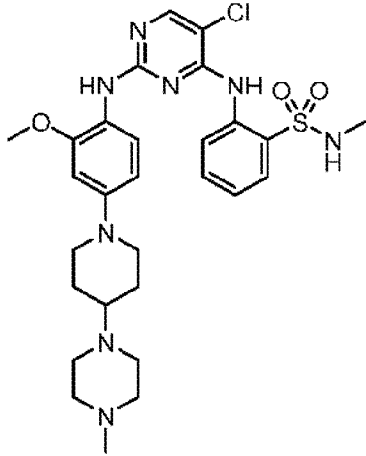
2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드의 제조

[634] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서 1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[635] 실시예 51:

2-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드의 제조

[636]

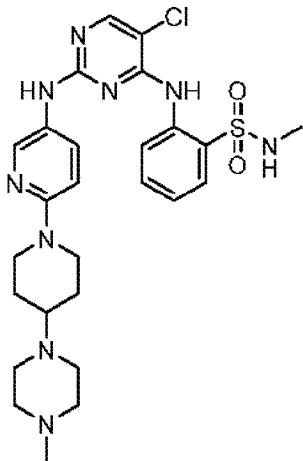


[637] 상기 실시예 50의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 601$.

[638] 실시예 52:

2-((5-클로로-2-((6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드의 제조

[639]

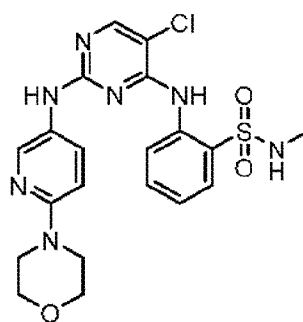


[640] 상기 실시예 50의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 572$.

[641] 실시예 53:

2-((5-클로로-2-((6-몰폴리노피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드의 제조

[642]



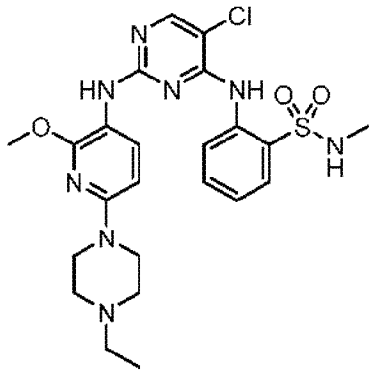
[643] 상기 실시예 50의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[644] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.28 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 12.1, 5.4 Hz, 3H), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.47 (m, 4H), 3.43 - 3.18 (m, 4H), 2.44 (s, 3H). [M+H]⁺ = 476.

[645] 실시예 54:

2-((5-클로로-2-((6-(4-에틸피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤젠설포아마이드의 제조

[646]

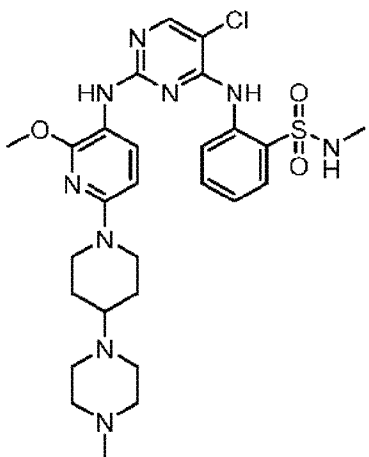


[647] 상기 실시예 50의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. [M+H]⁺ = 533.

[648] 실시예 55:

2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤젠설포아마이드의 제조

[649]

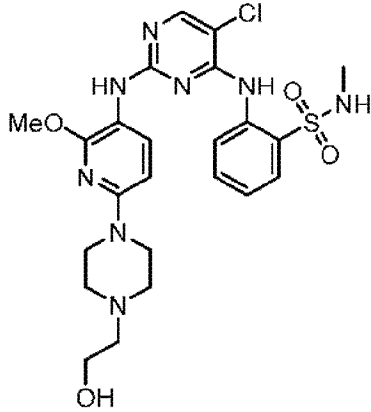


[650] 상기 실시예 50의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. [M+H]⁺ = 602.

[651] 실시예 56:

2-((5-클로로-2-((6-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤젠설포아마이드의 제조

[652]

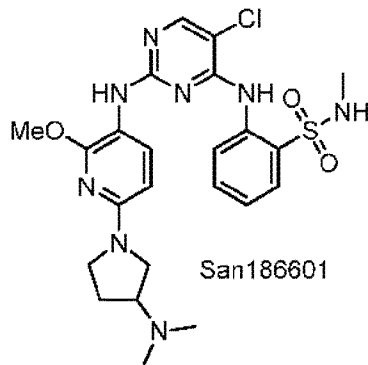


[653] 상기 실시예 50의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 549$.

[654] 실시예 57:

2-((5-클로로-2-((6-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드의 제조

[655]

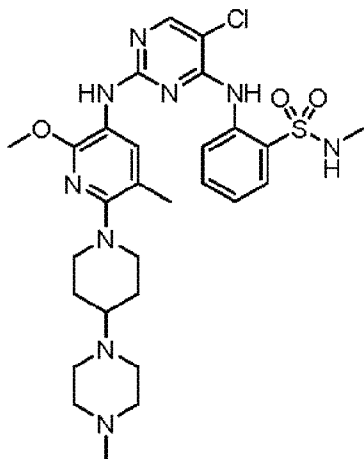


[656] 상기 실시예 50의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 533$.

[657] 실시예 58:

2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드의 제조

[658]

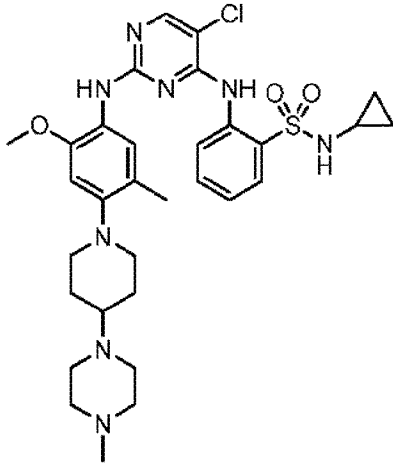


[659] 상기 실시예 50의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 616$.

[660] 실시예 59:

2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-사이클로프로필벤젠설포나마이드의 제조

[661]



[662] 단계 1) *N*

-사이클로프로필-2-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)벤젠설포나마이드의 제조

[663] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 2-아미노-*N*-사이클로프로필벤젠설포나마이드를 사용하여 상기 실시예 1의 단계 1)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[664] 단계 2)

2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-사이클로프로필벤젠설포나마이드의 제조

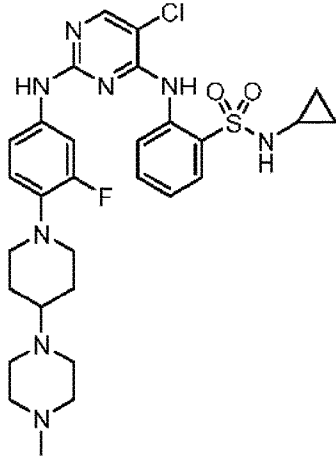
[665] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서

1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[666] 실시예 60:

2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-사이클로프로필벤젠설포나마이드의 제조

[667]

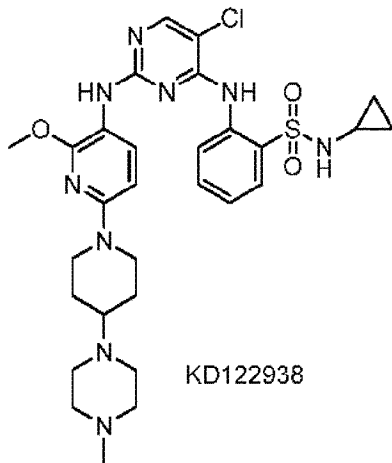


[668] 상기 실시예 59의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 615$.

[669] 실시예 61:

2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페라딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-사이클로프로필벤젠설포아마이드의 제조

[670]



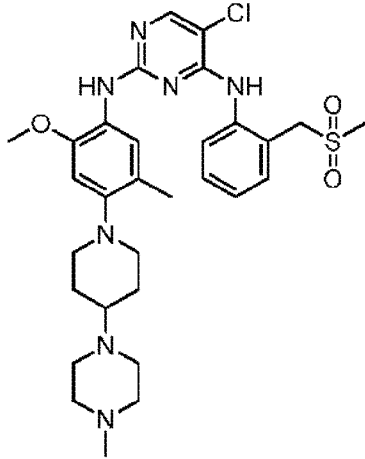
KD122938

[671] 상기 실시예 59의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 628$.

[672] 실시예 62: 5-클로로-N²

-(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페라딘-1-일)페닐)-N⁴-(2-((메틸설포닐)메틸)페닐)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

[673]



[674] 단계 1) 2,5-다이클로로-N-(2-((메틸설포닐)메틸)페닐)피리미딘-4-아민

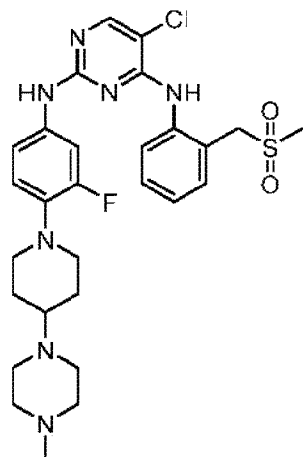
[675] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 2-((메틸설포닐)메틸)아닐린을 사용하여 상기 실시예 1의 단계 1)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[676] 단계 2) 5-클로로-N²-(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-N⁴-(2-((메틸설포닐)메틸)페닐)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

[677] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서 1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-ไน트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[678] 실시예 63: 5-클로로-N²-(3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-N⁴-(2-((메틸설포닐)메틸)페닐)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

[679]

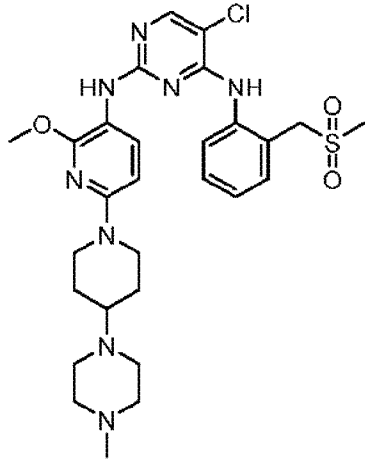


[680] 상기 실시예 62의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 588.[681] 실시예 64: 5-클로로-N²

-(2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-*N*⁴-(2-((메틸설포닐)메틸)페닐)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

[682]



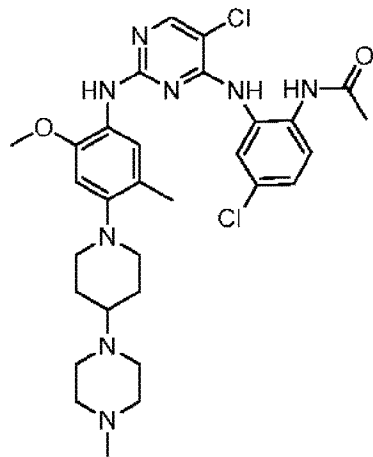
[683] 상기 실시예 62의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 601$.

[684] 실시예 65: *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드의 제조

[685]



[686] 단계 1) *N*

-(4-클로로-2-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드의 제조

[687] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 *N*-(2-아미노-4-클로로페닐)아세트아마이드를 사용하여 상기 실시예 1의 단계 1)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[688] 단계 2) *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드의 제조

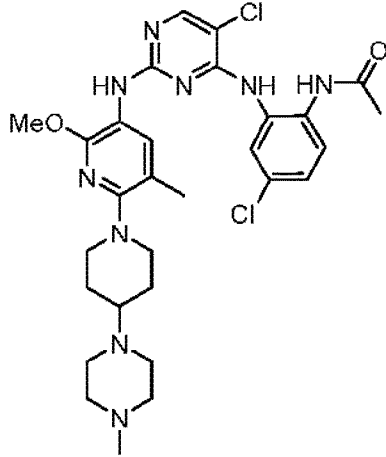
[689] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서

1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[690] 실시예 66: *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트마이드의 제조

[691]

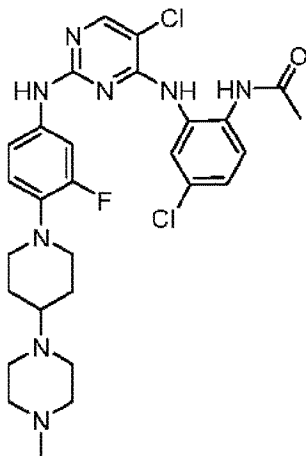


[692] 상기 실시예 65의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 614$.

[693] 실시예 67: *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트마이드의 제조

[694]

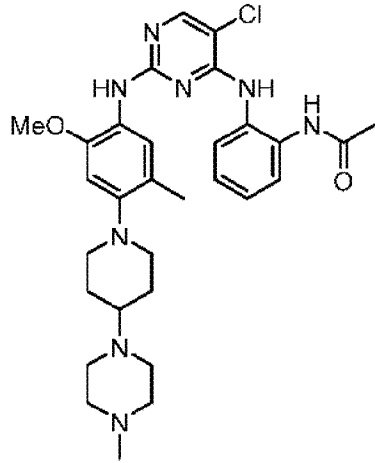


[695] 상기 실시예 65의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 587$.

[696] 실시예 68: *N*

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트마이드의 제조

[697]

[698] 단계 1) *N*-(2-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드의 제조[699] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 *N*-(2-아미노페닐)아세트아마이드를 사용하여 상기 실시예 1의 단계 1)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.[700] 단계 2) *N*

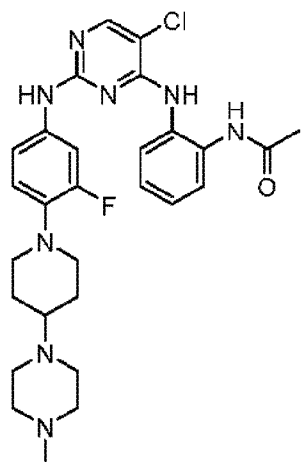
-((2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드의 제조

[701] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서 1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[702] 실시예 69: *N*

-((2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드

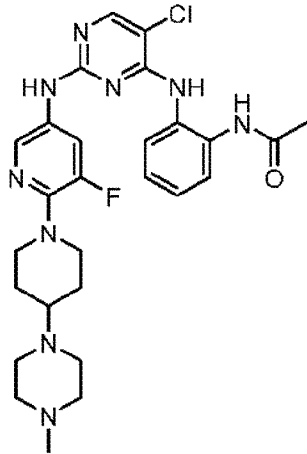
[703]

[704] 상기 실시예 68의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 553$.[705] 실시예 70: *N*

-((2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아

미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드의 제조

[706]

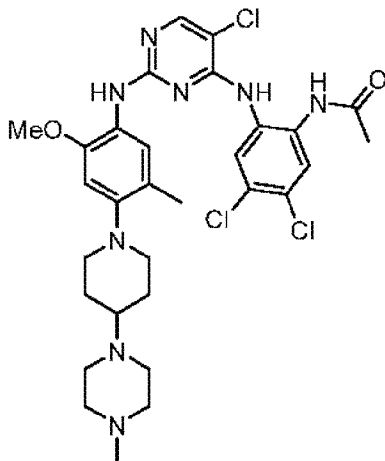


[707] 상기 실시예 68의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 554$.

[708] 실시예 71: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드의 제조

[709]



[710] 단계 1) N-(2-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드의 제조

[711] N-(2-아미노-4,5-다이클로로페닐)아세타마이드 5.0 g (22.8 mmol)과 2,4,5-트라이클로로피리미딘 3.37 ml (35.0 mmol)을 다이메틸설폭사이드 54 ml에 풀히고 트라이에틸아민 7.54 ml (53.8 mmol)와 테트라뷰틸암모늄 아오다이드 841 mg (2.28 mmol)을 가한 후, 상온에서 24 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 풀린 후 증류수 세척하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (50% 에틸 아세테이트 / 헥산)으로 분리하여 표제화합물 5.01 g (수율: 60%)을 얻었다.

[712] 단계 2) N

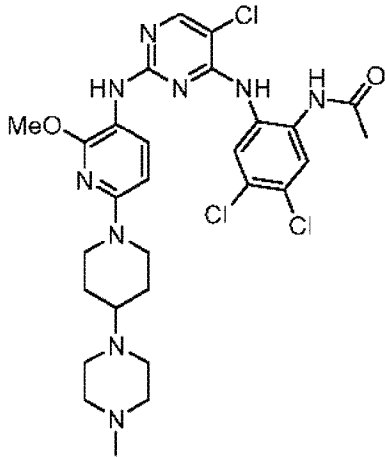
-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드의 제조

[713] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서 1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[714] 실시예 72: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드의 제조

[715]



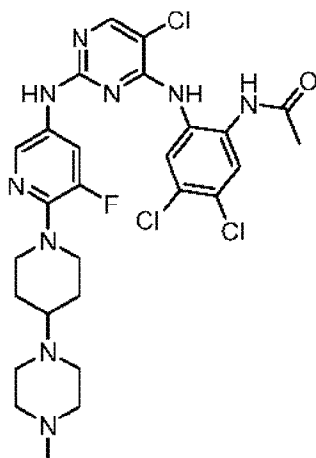
[716] 상기 실시예 71의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[717] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (brs, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.10-7.88 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.75 (t, $J = 11.6$ Hz, 3H), 2.64-2.30 (m, 11H), 2.09 (s, 3H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.46-1.32 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 639$.

[718] 실시예 73: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드의 제조

[719]



[720] 상기 실시예 71의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을

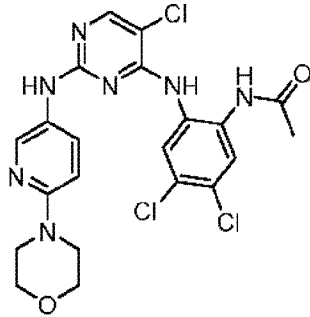
사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 622$.

[721] 실시예 74: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((6-몰폴리노피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드의 제조

[722]



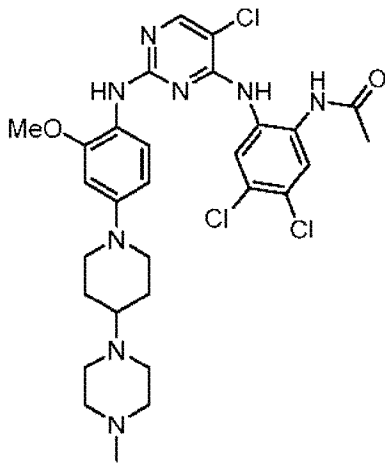
[723] 상기 실시예 71의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 508$.

[724] 실시예 75: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드의 제조

[725]



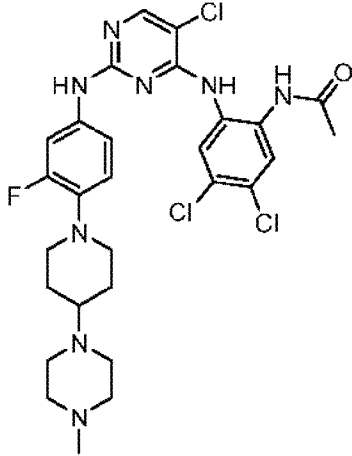
[726] 상기 실시예 71의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 634$.

[727] 실시예 76: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세타마이드의 제조

[728]



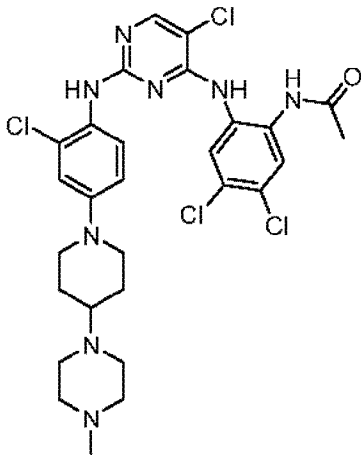
[729] 상기 실시예 71의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 621$.

[730] 실시예 77: *N*

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드의 제조

[731]



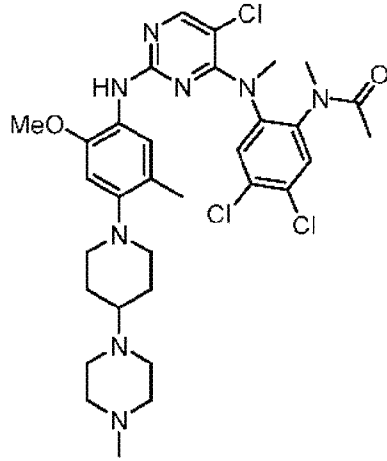
[732] 상기 실시예 71의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 621$.

[733] 실시예 78: *N*

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)-*N*-메틸아세트아마이드

[734]

[735] 단계 1) *N*

-(4,5-다이클로로-2-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)-*N*-메틸아세타마이드의 제조

[736] 상기 실시예 22의 단계 1)에서 제조된 화합물 1.0 g (2.73 mmol)을 *N,N*-다이메틸포름아마이드 6 ml에 묽히고 60 % 수소화나트륨 138 mg (6.0 mmol)을 0 °C에서 천천히 가한 후 상온에서 30 분 교반시켰다. 여기에 메틸아이오다이드 0.22 ml (3.6 mmol)을 0 °C에서 천천히 가한 후, 상온에서 2 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 혼합물을 에틸 아세테이트에 묽힌 후 증류수 및 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토 그래피 (50% 에틸 아세테이트/헥산) 정제하여 표제화합물 720 mg (수율: 66%)을 얻었다

[737] 단계 2) *N*

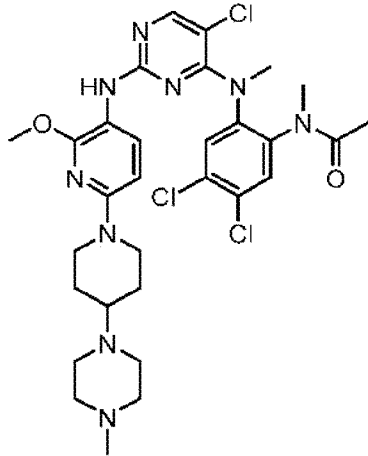
-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)-*N*-메틸아세타마이드의 제조

[738] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서 1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[739] 실시예 79: *N*

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)-*N*-메틸아세타마이드의 제조

[740]

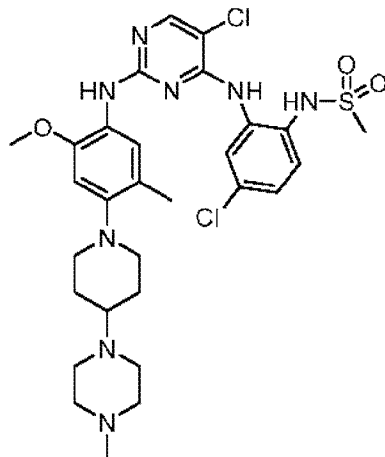


[741] 상기 실시예 78의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서 6-클로로-2-메톡시-3-나이트로피리딘과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[742] 실시예 80: N

-((4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

[743]



[744] 단계 1) N-(4-클로로-2-나이트로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[745] 4-클로로-2-나이트로아닐린 5.0 g (29.0 mmol)을 N,N-다이메틸포름아마이드 60 ml에 풀히고 60 % 수소화나트륨 1.33 g (58.0 mmol)을 0 °C에서 천천히 가한 후 상온에서 30 분 교반시켰다. 여기에 메탄설포닐 클로라이드 2.68 ml (34.8 mmol)을 0 °C에서 천천히 가한 후, 상온에서 2 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 혼합물을 에틸 아세테이트에 풀힌 후 증류수 및 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토 그래피 (20% 에틸 아세테이트/헥산) 정제하여 표제화합물 5.1 g (수율: 70%)을 얻었다.

[746] 단계 2) N-(2-아미노-4-클로로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[747] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물 5.1 g (20.0 mmol) 을 100 ml 테트라하이드로퓨란 : 메탄올 : 물 = 18 : 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 철 분말 11.2 g (200 mmol)와 염화 암모늄 10.8 g (200 mmol)를 가한 후 85 °C에서 3시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후 농축하여 표제화합물 3.96 g (수율: 90%)를 얻었다

[748] 단계 3) N
-(4-클로로-2-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

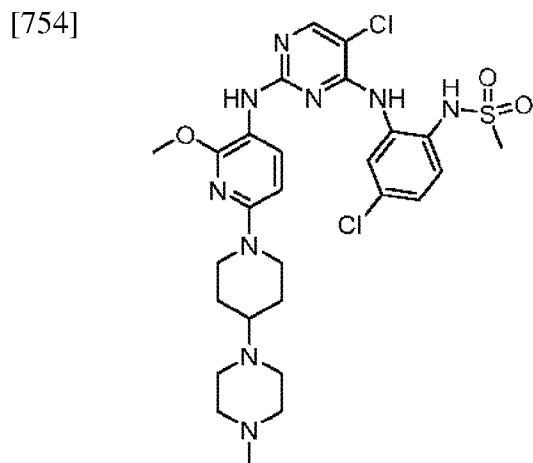
[749] 상기 실시예 21의 단계 2)에서 상기 단계 2)에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 21와 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[750] 단계 4) N
-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

[751] 상기 단계 3)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서 1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[752] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (brs, 1H), 8.13-8.07 (m, 2H), 8.04 (brs, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.77-2.24 (m, 14H), 2.06 (s, 3H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.64-1.48 (m, 2H).

[753] 실시예 81: N
-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조



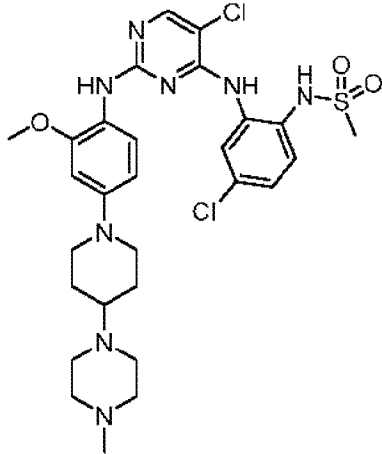
[755] 상기 실시예 80의 단계 3)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[756] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.23 (brs, 1H), 8.17-8.04 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.94 (d, $J = 19.2$ Hz, 3H), 2.76 (t, $J = 11.8$ Hz, 3H), 2.68-2.42 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.48-1.33 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 636$.

[757] 실시예 82: N

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[758]



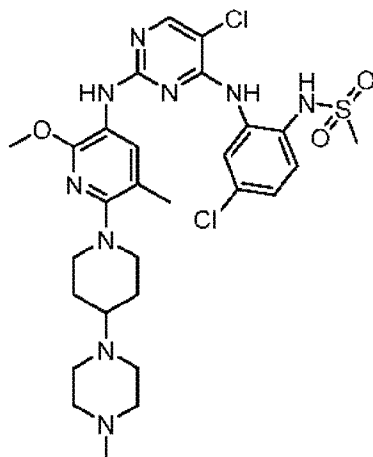
[759] 상기 실시예 80의 단계 3)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[760] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (brs, 1H), 8.14 (brs, 1H), 8.12-8.02 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.50-6.41 (m, 1H), 3.83-3.63 (m, 5H), 2.89 (s, 3H), 2.76-2.20 (m, 14H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 635$.

[761] 실시예 83: N

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[762]



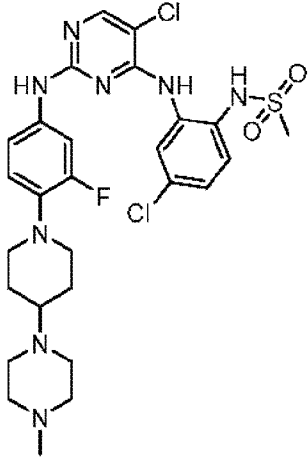
[763] 상기 실시예 80의 단계 3)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 650$.

[764] 실시예 84: N

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

[765] 상기 실시예 80의 단계 3)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 623$.

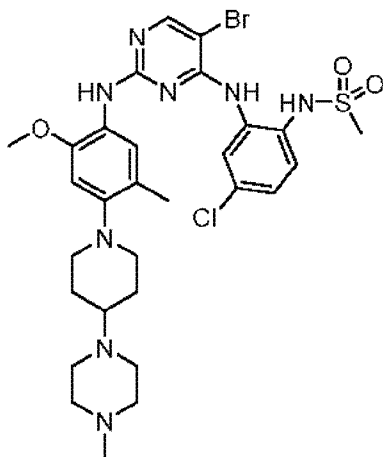
[766]



[767] 실시예 85: N

-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노-4-클로로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[768]



[769] 단계 1) N

-(2-((5-브로모-2-클로로-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[770] 상기 실시예 80의 단계 3)에서 5-브로모-2,4-다이클로로피리미딘을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 25의 단계 3)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[771] 단계 2)

[772] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서

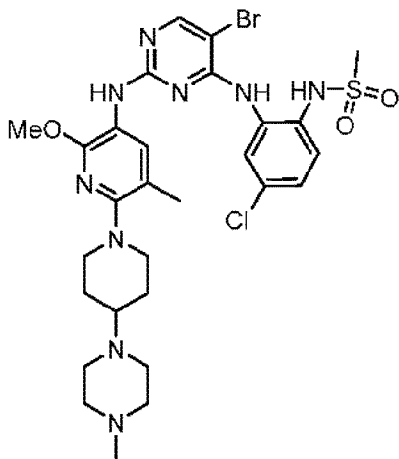
1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[773] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (brs, 1H), 8.19-8.11 (m, 2H), 8.07 (brs, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.78-2.24 (m, 14H), 2.09 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.64-1.49 (m, 2H).

[774] 실시예 86: N

-2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[775]

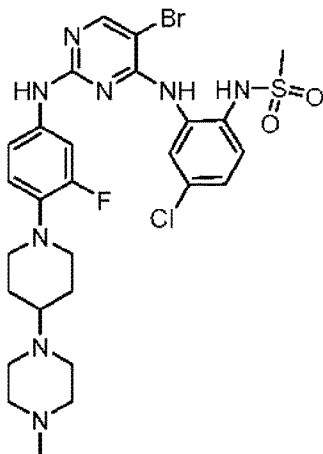


[776] 상기 실시예 85의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 694$.

[777] 실시예 87: N

-2-((5-브로모-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[778]



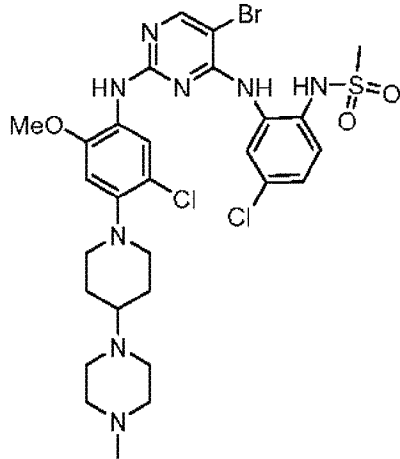
[779] 상기 실시예 85의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여

상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 667$.

[780] 실시예 88: *N*

-((2-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[781]



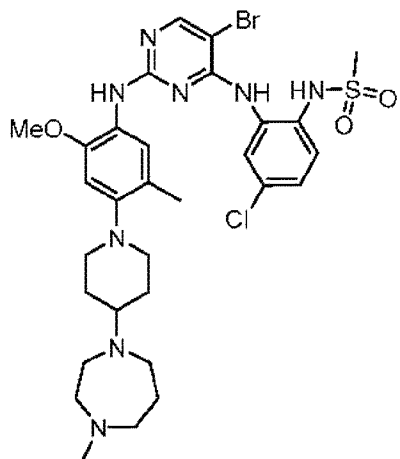
[782] 상기 실시예 85의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[783] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (brs, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H), 8.04 (brs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.36-3.25 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.80-2.27 (m, 14H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 2H). $[M+H]^+ = 713$.

[784] 실시예 89: *N*

-((2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[785]

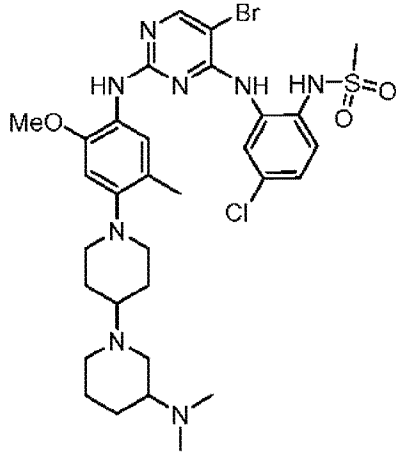


[786] 상기 실시예 85의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 707$.

[787] 실시예 90: *N*

-2-((5-브로모-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[788]

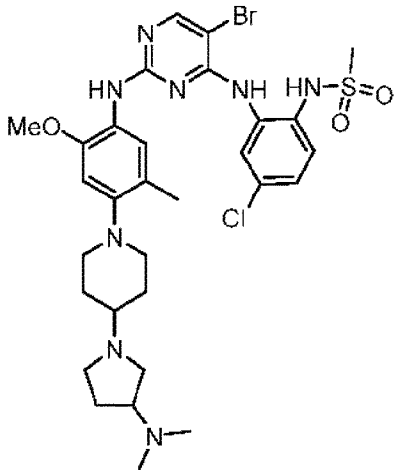


[789] 상기 실시예 85의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 721$.

[790] 실시예 91: N

-2-((5-브로모-2-((4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[791]

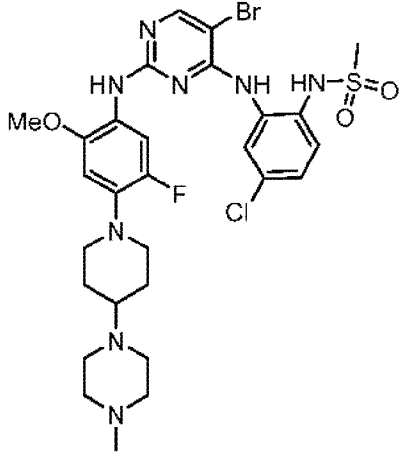


[792] 상기 실시예 85의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 707$.

[793] 실시예 92: N

-2-((5-브로모-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[794]

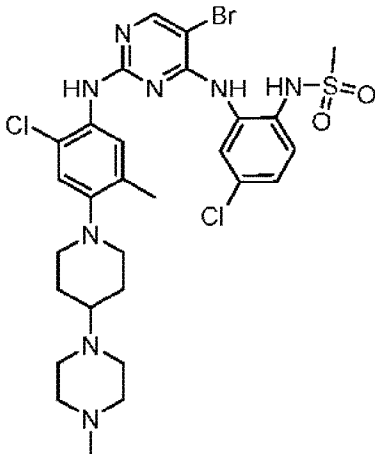


[795] 상기 실시예 85의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 696$.

[796] 실시예 93: N

-2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[797]

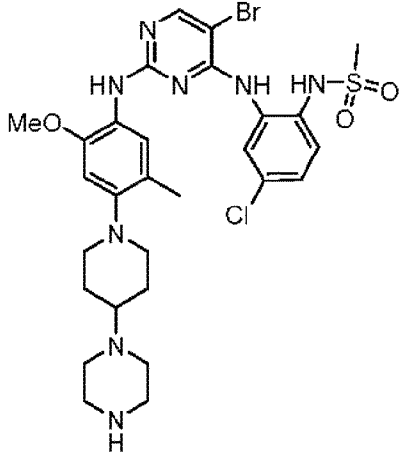


[798] 상기 실시예 85의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 698$.

[799] 실시예 94: N

-2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[800]

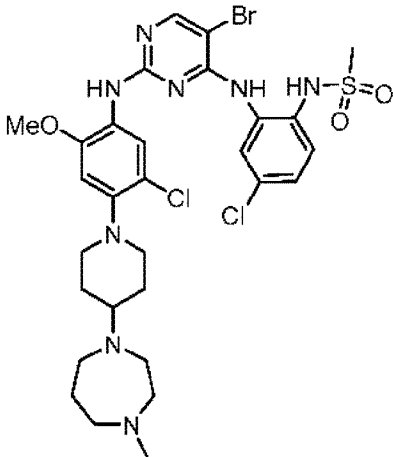


[801] 상기 실시예 85의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 680$.

[802] 실시예 95: N

-((2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[803]

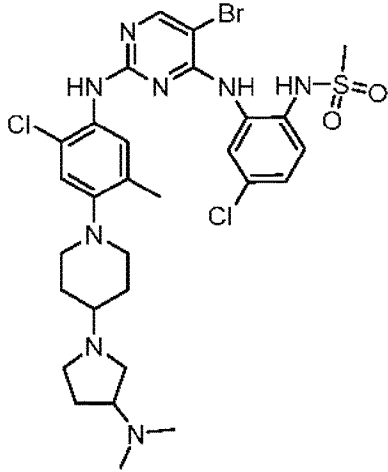


[804] 상기 실시예 85의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 728$.

[805] 실시예 96: N

-((2-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[806]

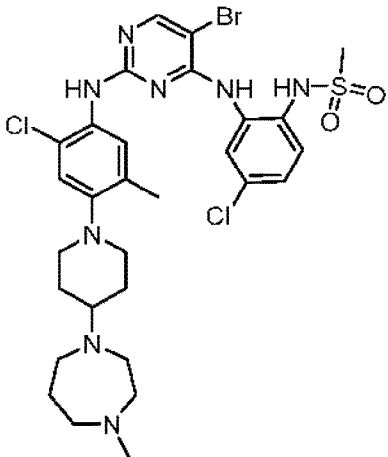


[807] 상기 실시예 85의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 712$.

[808] 실시예 97: N

-((2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[809]

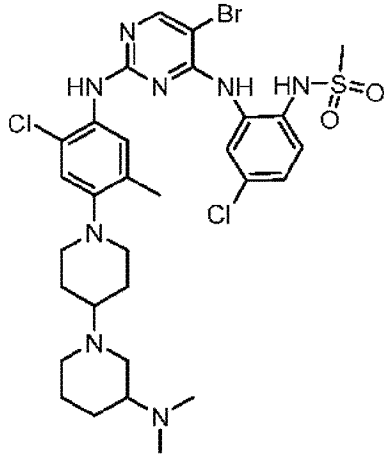


[810] 상기 실시예 85의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 712$.

[811] 실시예 98: N

-((2-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[812]

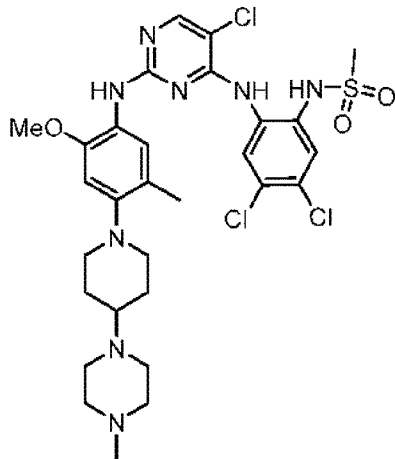


[813] 상기 실시예 85의 단계 1)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 726$.

[814] 실시예 99: *N*

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

[815]



[816] 단계 1) *N*

-(4,5-다이클로로-2-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

[817] 상기 실시예 80의 단계 1)에서 4,5-다이클로로-2-나이트로아닐린을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 80의 단계 3)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[818] 단계 2) *N*

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

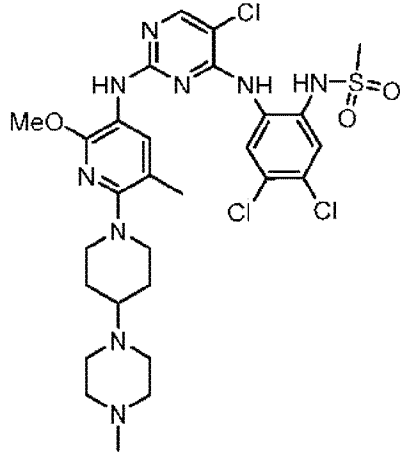
[819] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서 1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로

수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 684$.

[820] 실시예 100: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[821]



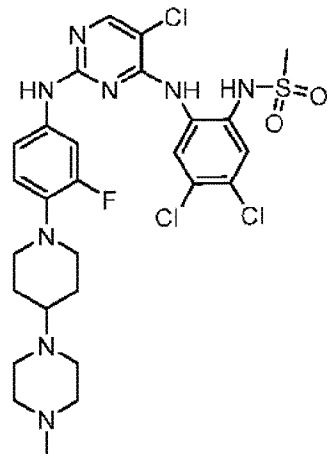
[822] 상기 실시예 99의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 685$.

[823] 실시예 101: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[824]



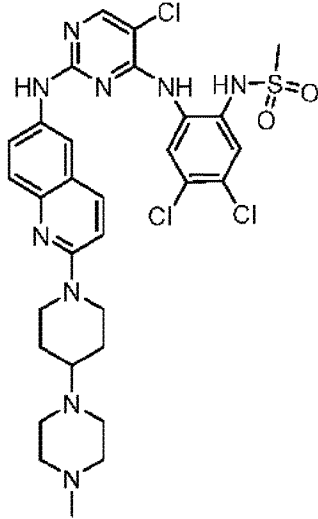
[825] 상기 실시예 99의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 658$.

[826] 실시예 102: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[827]



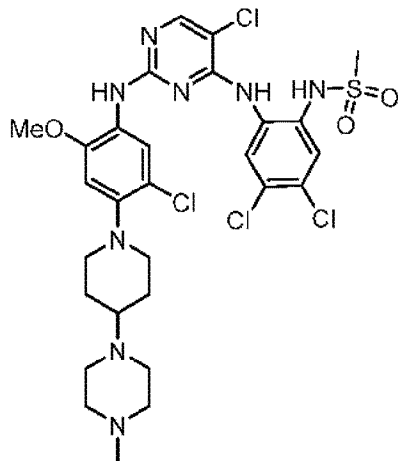
[828] 상기 실시예 99의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 691$.

[829] 실시예 103: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[830]



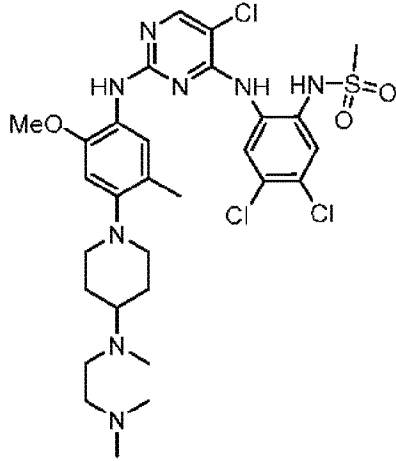
[831] 상기 실시예 99의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 704$.

[832] 실시예 104: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((4-(4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[833]



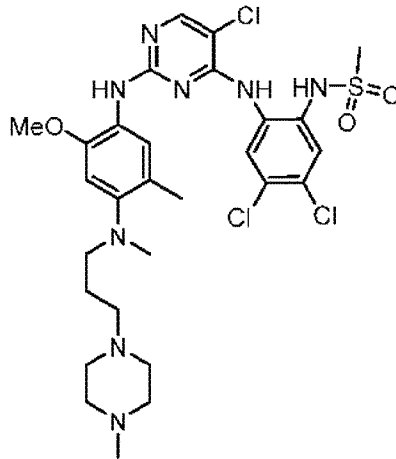
[834] 상기 실시예 99의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 686$.

[835] 실시예 105: *N*

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(메틸(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)아미노)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포나마이드의 제조

[836]



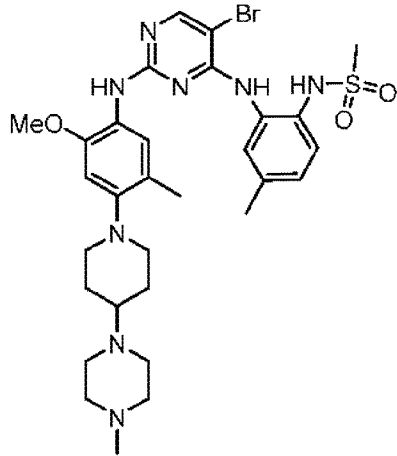
[837] 상기 실시예 99의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 672$.

[838] 실시예 106: *N*

-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸페닐)메탄설포나마이드의 제조

[839]

[840] 단계 1) *N*

-(2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸페닐)메탄설포아마이드의 제조

[841] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 4-메틸-2-나이트로아닐린을 사용하는 것과 상기 실시예 24의 단계 3)에서 5-브로모-2,4-다이클로로피리미딘을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 24의 단계 3)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[842] 단계 2) *N*

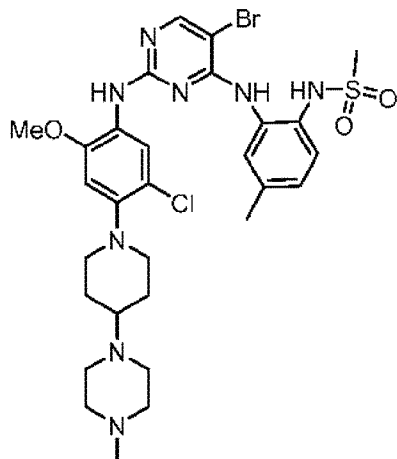
-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸페닐)메탄설포아마이드의 제조

[843] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서 1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[844] 실시예 107: *N*

-(2-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸페닐)메탄설포아마이드의 제조

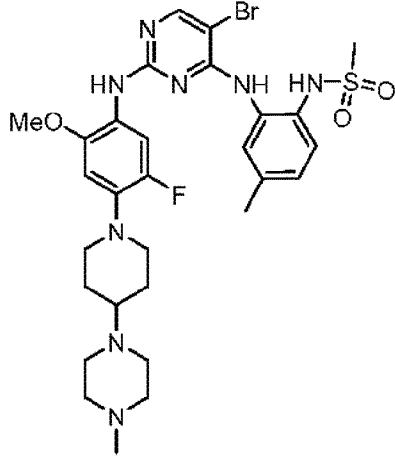
[845]



[846] 상기 실시예 106의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 694.

[847] 실시예 108: N
-(2-((5-브로모-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(4-메톡시-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸페닐)메탄설폰아마이드의 제조

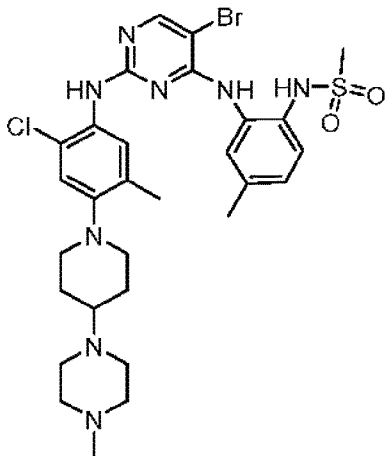
[848]



[849] 상기 실시예 106의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 677.

[850] 실시예 109: N
-(2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[851]

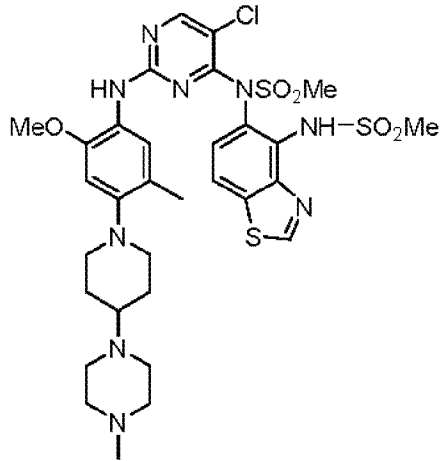


[852] 상기 실시예 106의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 678.

[853] 실시예 110: N
-(5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸페닐)메탄설폰아마이드의 제조

아미노)피리미딘-4-일)-*N*-(4-(메틸설포아마이드)벤조[d]싸이아졸-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[854]



[855] 단계 1) *N*-(2,5-다이클로로피리미딘-4-일)-4-나이트로벤조[d]싸이아졸-5-아민의 제조

[856] 4-나이트로벤조[d]싸이아졸-5-아민 5.0 g (25.6 mmol)을 *N,N*-다이메틸포름아마이드 50 ml에 묽히고 60 % 수소화나트륨 883 mg (38.4 mmol)을 0 °C에서 천천히 가한 후 상온에서 30 분 교반시켰다. 여기에 2,4,5-트라이클로로피리미딘 3.5 ml (30.7 mmol)을 0 °C에서 천천히 가한 후, 상온에서 2 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 혼합물을 에틸 아세테이트에 묽힌 후 증류수 및 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토 그래피 (40% 에틸 아세테이트/헥산) 정제하여 표제화합물 6.84 g (수율: 52%)을 얻었다.

[857] 단계 2) *N*-(2,5-다이클로로피리미딘-4-일)벤조[d]싸이아졸-4,5-다이아민

[858] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물 6.84 g (20.0 mmol)을 40 ml 테트라하이드로퓨란 : 메탄올 : 물 = 18 : 1 : 1 (부피비)에 묽힌 후 철 분말 11.2 g (200 mmol)와 염화 암모늄 10.8 g (200 mmol)를 가한 후 85 °C에서 3시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후 농축하여 표제화합물 5.6 g (수율: 90%)를 얻었다

[859] 단계 3) *N*-(2,5-다이클로로피리미딘-4-일)-*N*-(4-(메틸설포아마이드)벤조[d]싸이아졸-5-일)메탄설포아마이드

[860] 상기 단계 2)에서 제조된 화합물 5.6 g (18.0 mmol)을 *N,N*-다이메틸포름아마이드 40 ml에 묽히고 트라이에틸아민 5.0 ml (36.0 mmol)와 메탄설포닐 클로라이드 3.2 ml (45.0 mmol)을 0 °C에서 천천히 가한 후, 상온에서 2 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 혼합물을 에틸 아세테이트에 묽힌 후 증류수 및 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하였다. 결과로

얻어진 잔사를 크로마토 그래피 (50% 에틸 아세테이트/헥산) 정제하여
표제화합물 7.02 g (수율: 83%)을 얻었다.

[861] 단계 4) *N*

-(5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-(4-(메틸설포아마이드)벤조[d]싸이아졸-5-일)메탄설포아마이드의 제조

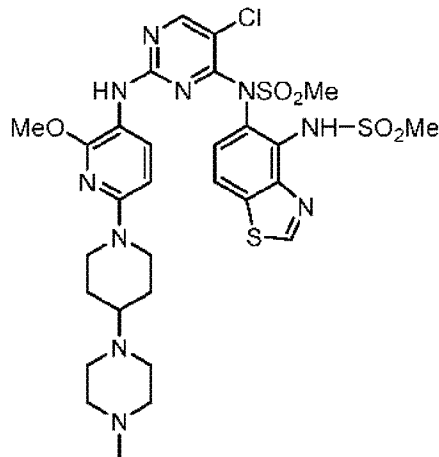
[862] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서

1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 750$.

[863] 실시예 111: *N*

-(5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-(4-(메틸설포아마이드)벤조[d]싸이아졸-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[864]

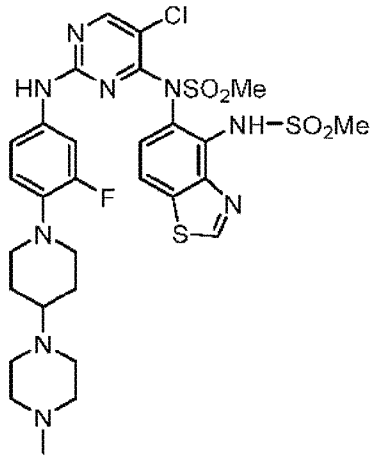


[865] 상기 실시예 110의 단계 3)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
 $[M+H]^+ = 737$.

[866] 실시예 112: *N*

-(5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-(4-(메틸설포아마이드)벤조[d]싸이아졸-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[867]

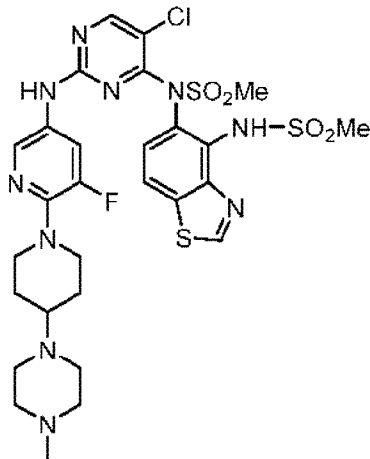


[868] 상기 실시예 110의 단계 3)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 724.

[869] 실시예 113: N

-((5-클로로-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-N-(4-(메틸설포아마이드)벤조[d]싸이아졸-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[870]

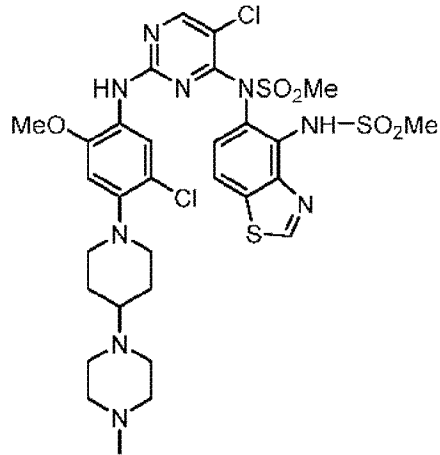


[871] 상기 실시예 110의 단계 3)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 725.

[872] 실시예 114: N

-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-N-(4-(메틸설포아마이드)벤조[d]싸이아졸-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[873]

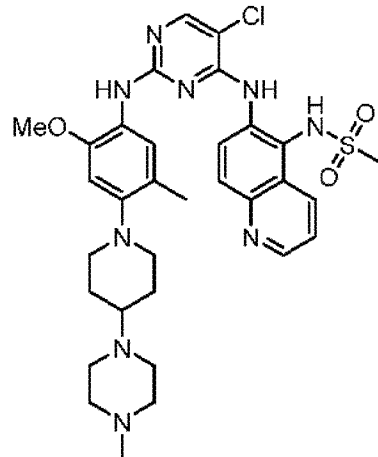


[874] 상기 실시예 110의 단계 3)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 770.

[875] 실시예 115: N

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀린-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[876]



[877] 단계 1) N

-(6-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)퀴놀린-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[878] 상기 실시예 80의 단계 1)에서 6-나이트로퀴놀린-5-아민과 2,4-다이클로로피리미딘을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 80과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

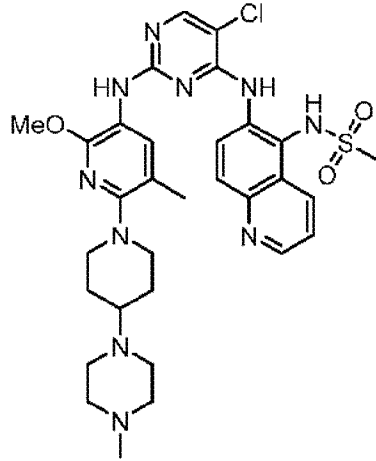
[879] 단계 2)

[880] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서 1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[881] 실시예 116: N

-((6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀린-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[882]



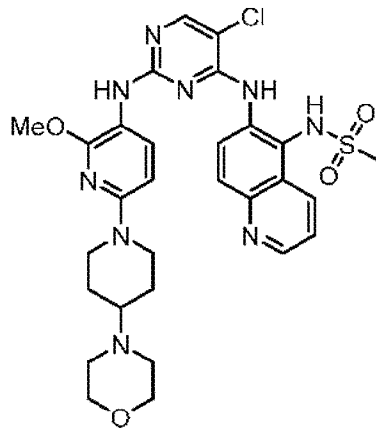
[883] 상기 실시예 115의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 667$.

[884] 실시예 117: N

-((6-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-몰폴리노피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀린-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[885]



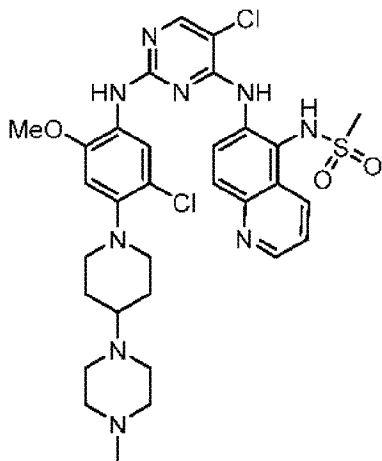
[886] 상기 실시예 115의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 640$.

[887] 실시예 118: N

-((6-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메톡시피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀린-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[888]



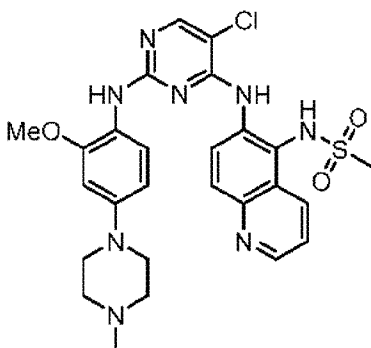
[889] 상기 실시예 115의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 686$.

[890] 실시예 119: *N*

-6-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀린-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[891]



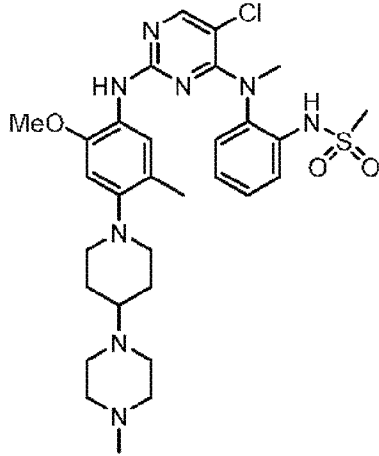
[892] 상기 실시예 115의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 하기 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 569$.

[893] 실시예 120: *N*

-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

[894]



[895] 단계 1) 2,5-다이클로로-N-메틸-N-(2-나이트로페닐)피리미딘-4-아민

[896] N-메틸-2-나이트로아닐린 5.0 g (32.9 mmol)을 N,N-다이메틸포름아마이드 50 ml에 풀히고 60 % 수소화나트륨 883 mg (38.4 mmol)을 0 °C에서 천천히 가한 후 상온에서 30 분 교반시켰다. 여기에 2,4,5-트라이클로로피리미딘 4.6 ml (40.0 mmol)을 0 °C에서 천천히 가한 후, 상온에서 2 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 혼합물을 에틸 아세테이트에 풀힌 후 증류수 및 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토 그래피 (20% 에틸 아세테이트/헥산) 정제하여 표제화합물 5.98 g (수율: 61%)을 얻었다.

[897] 단계 2) N-(2,5-다이클로로피리미딘-4-일)-N-메틸벤젠-1,2-다이아민의 제조

[898] 상기 단계 1)에서 얻어진 화합물 5.98 g (20.0 mmol)을 40 ml 테트라하이드로퓨란 : 메탄올 : 물 = 18 : 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 철 분말 11.8 g (200 mmol)와 염화 암모늄 10.8 g (200 mmol)를 가한 후 85 °C에서 3시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 추출하여 감압 여과한 후 농축하여 표제화합물 4.8 g (수율: 90%)를 얻었다.

[899] 단계 3) N

-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[900] 상기 단계 2)에서 얻어진 화합물 4.8 g (18.0 mmol)을 상기 실시예 26의 단계 1)과 동일한 공정으로 실시하여 표제화합물을 얻었다.

[901] 단계 4) N

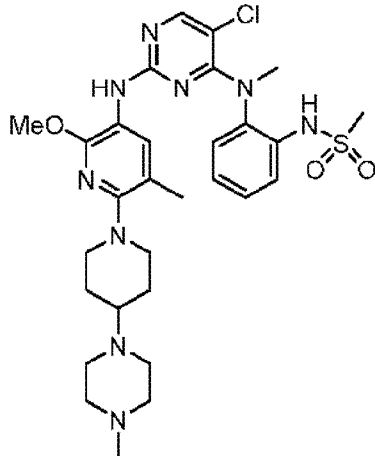
-((2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[902] 상기 단계 3)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서 1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[903] 실시예 121: N

-((2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[904]

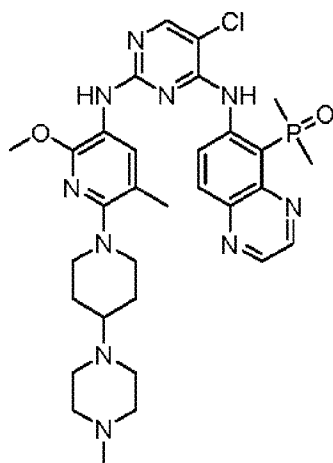


[905] 상기 실시예 120의 단계 3)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서 2-클로로-6-메톡시-3-메틸-5-나이트로피리딘과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[906] 실시예 122:

(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드의 제조

[907]



[908] 단계 1) 6-나이트로퀴녹살린의 제조

[909] 4-나이트로벤젠-1,2-다이아민 5.0 g, (32.7 mmol)을 에탄올 70 ml에 물히고 40% 클리옥살 용액 (35 mmol) 가한 후 80 °C에서 12시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트와 증류수로 추출하여 감압 여과한 후 농축하여 표제화합물 4.9 g (수율: 86%)를 얻었다.

[910] 단계 2) 퀴녹살린-6-아민의 제조

[911] 상기 단계 1)에서 얻어진 화합물 4.9 g (28.0 mmol)을 60 ml 테트라하이드로퓨란

: 메탄올 : 물 = 18 : 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 철 분말 11.8 g (200 mmol)와 염화 암모늄 10.8 g (200 mmol)를 가한 후 85 °C에서 3시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 추출하여 감압 여과한 후 농축하여 표제화합물 3.6 g (수율: 89%)를 얻었다

[912] 단계 3) 5-아이오도퀴녹살린-6-아민의 제조

[913] 상기 단계 2)에서 얻어진 화합물 3.6 g (25.0 mmol)을 아세트산 60 ml에 풀히고 일염화 아이오딘 4.9 g (30.0 mmol)을 가한 후 상온에서 2시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결된 후 포화 중탄산나트륨 용액과 다이클로로메테인으로 농축하여 표제화합물 4.9 g (수율: 72%)을 얻었다.

[914] 단계 4) (6-아미노퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드의 제조

[915] 상기 단계 3)에서 얻어진 화합물 4.9 g (18.0 mmol)과 다이메틸포스핀 옥사이드 1.68 g (21.6 mmol)와 트라이포타슘 포스페이트 7.6 g (36.0 mmol)을 60 ml *N,N*-다이메틸포름아마이드 : 증류수 = 5 : 1 (부피비)에 풀히고 잔트포스와 팔라듐 디아세테이트를 촉매량 가한 후 120 °C에서 24시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 추출하여 감압 여과한 후 농축하여 표제화합물 2.2 g (수율: 56%)를 얻었다

[916] 단계 5)

6-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스옥사이드의 제조

[917] 상기 단계 4)에서 얻어진 화합물 2.2 g (10.0 mmol)을 *N,N*-다이메틸포름아마이드 20 ml에 풀히고 60 % 수소화나트륨 440 mg (19.2 mmol)을 0 °C에서 천천히 가한 후 상온에서 30 분 교반시켰다. 여기에 2,4,5-트라이클로로피리미딘 2.3 ml (20.0 mmol)을 0 °C에서 천천히 가한 후, 상온에서 2 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 혼합물을 에틸 아세테이트에 풀힌 후 증류수 및 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토 그래피 (50% 에틸 아세테이트/헥산) 정제하여 표제화합물 2.2 g (수율: 60%)을 얻었다.

[918] 단계 6)

(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드의 제조

[919] 상기 단계 5)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서

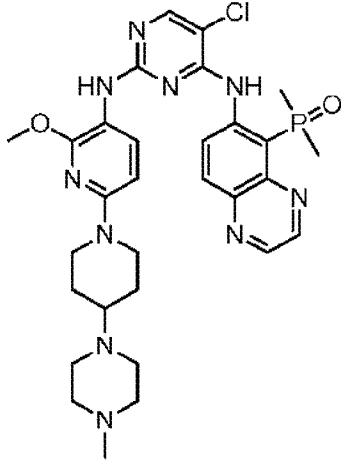
2-클로로-6-메톡시-3-메틸-5-나이트로피리딘과

1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[920] 실시예 123:

(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드의 제조

[921]

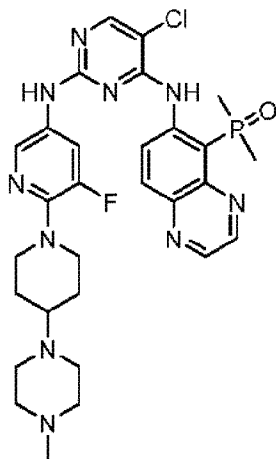


[922] 상기 실시예 122의 단계 5)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 637$.

[923] 실시예 124:

(6-((5-클로로-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드의 제조

[924]

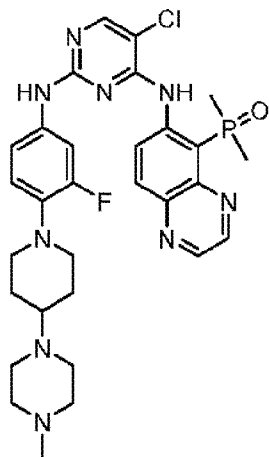


[925] 상기 실시예 122의 단계 5)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 623$.

[926] 실시예 125:

(6-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀옥사이드의 제조

[927]

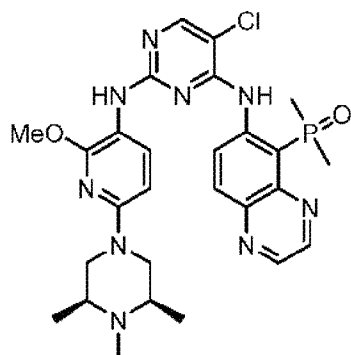


[928] 상기 실시예 122의 단계 5)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 624$.

[929] 실시예 126:

(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드의 제조

[930]

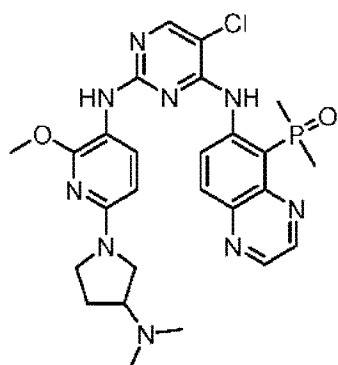


[931] 상기 실시예 122의 단계 5)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 582$.

[932] 실시예 127:

(6-((5-클로로-2-((6-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드의 제조

[933]



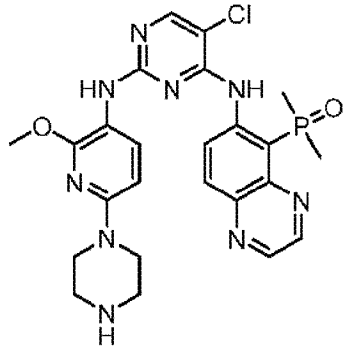
[934] 상기 실시예 122의 단계 5)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여

상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 568$.

[935] 실시예 128:

(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드의 제조

[936]

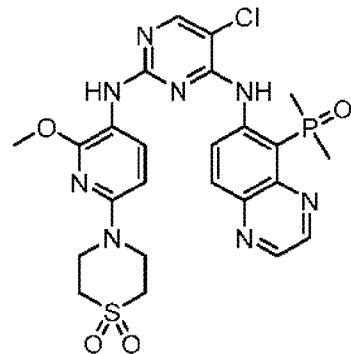


[937] 상기 실시예 122의 단계 5)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 540$.

[938] 실시예 129:

4-(5-((5-클로로-4-((5-(다이메틸포스포릴)퀴녹살린-6-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시피리딘-2-일)싸이오몰폴린 1,1-다이옥사이드의 제조

[939]

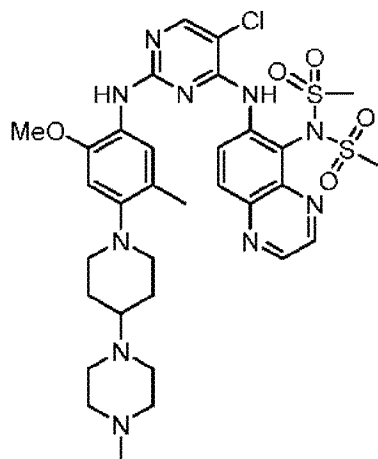


[940] 상기 실시예 122의 단계 5)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 589$.

[941] 실시예 130:

(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드의 제조

[942]



[943] 단계 1) 6-나이트로퀴녹살린-5-아민의 제조

[944] 상기 실시예 122의 단계 1)에서 제조된 화합물 5.0 g (28.5 mmol)을 60 ml 메탄올에 풀히고 소듐 t-부톡사이드 5.8 g (60 mmol), 하이드록실아민 염산염 4.1 g (60 mmol)을 0 °C에서 가한 후 65 °C에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 다이클로로메탄으로 추출하여 감압 여과한 후 농축하여 표제화합물 3.2 g (수율: 60%)을 얻었다

[945] 단계 2) N-(메틸설포닐)-N-(6-나이트로퀴녹살린-5-일)메탄설포나마이드의 제조

[946] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물 3.2 g (17 mmol)을 N,N-다이메틸포름아마이드 30 ml에 풀히고 60 % 수소화나트륨 575 mg (25 mmol)을 0 °C에서 천천히 가한 후 상온에서 30 분 교반시켰다. 여기에 메탄설포닐 클로라이드 2.7 ml (36.0 mmol)을 0 °C에서 천천히 가한 후, 상온에서 2 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 혼합물을 에틸 아세테이트에 풀린 후 증류수 및 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토 그래피 (50% 에틸 아세테이트/헥산) 정제하여 표제화합물 4.8 g (수율: 82%)을 얻었다.

[947] 단계 3) N-(6-아미노퀴녹살린-5-일)-N-(메틸설포닐)메탄설포나마이드

[948] 상기 단계 2)에서 제조된 화합물 4.8 g (14.0 mmol)을 30 ml 테트라하이드로퓨란 : 메탄올 : 물 = 18 : 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 철 분말 7.8 g (140 mmol)와 염화 암모늄 7.6 g (140 mmol)를 가한 후 85 °C에서 3시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후 농축하여 표제화합물 3.16 g (수율: 71%)를 얻었다.

[949] 단계 4)

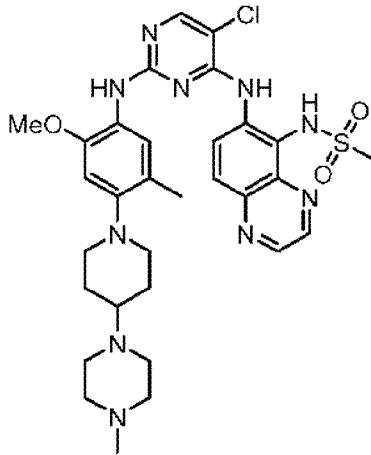
(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드의 제조

[950] 상기 단계 3)에서 제조된 화합물을 사용하여 상기 실시예 1의 단계 1)과 단계 3)과동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. [M+H]⁺ = 745.

[951] 실시예 131: N

-((6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[952]



[953] 단계 1) *N*-(6-나이트로퀴녹살린-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[954] 상기 실시예 130의 단계 2)과 동일한 공정으로 제조된 화합물 5.0 g (28.5 mmol)을 40 ml 2 N 소듐 하이드록사이드 / 테트라하이드로퓨란 묽히고 상온에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 다이클로로메탄으로 추출하여 감압 여과한 후 농축하여 표제화합물 6.7 g (수율: 87%)을 얻었다

[955] 단계 2) *N*

-((6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

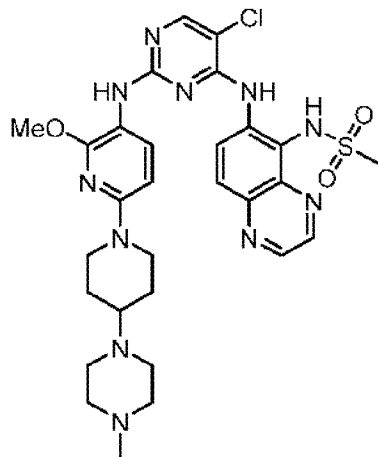
[956] 상기 실시예 130의 단계 3)과 단계 4)와 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[957] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (brs, 1H), 9.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.96 (brs, 1H), 8.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.25-8.22 (m, 2H), 7.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.16-2.96 (m, 5H), 2.74-2.27 (m, 11H), 2.21 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H). [M+H]⁺ = 667.

[958] 실시예 132: *N*

-((6-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[959]

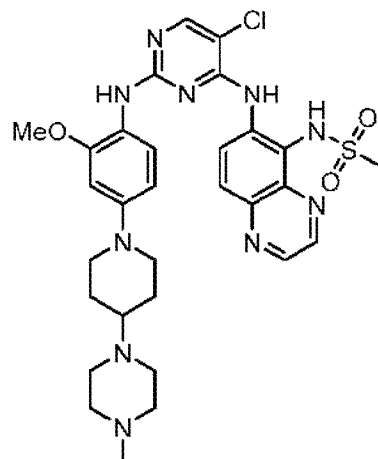


[960] 상기 실시예 131에서 상응하는 아닐린을 사용하여 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 654$.

[961] 실시예 133: *N*

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[962]

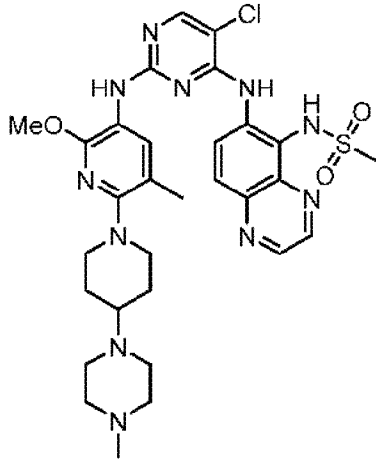


[963] 상기 실시예 131에서 상응하는 아닐린을 사용하여 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 653$.

[964] 실시예 134: *N*

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[965]

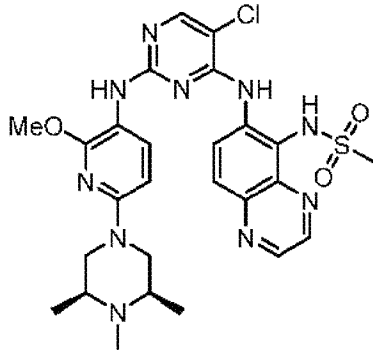


[966] 상기 실시예 131에서 상응하는 아닐린을 사용하여 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 667$.

[967] 실시예 135: *N*

-6-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-((3*S*,5*R*)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[968]

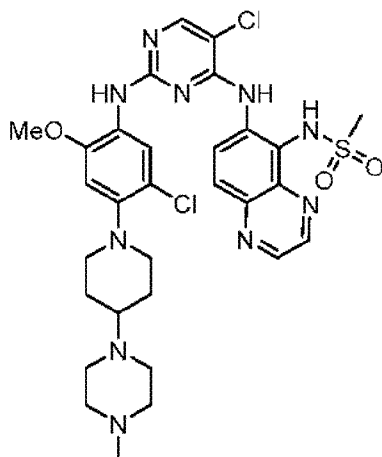


[969] 상기 실시예 131에서 상응하는 아닐린을 사용하여 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 598$.

[970] 실시예 136: *N*

-6-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-yl)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[971]

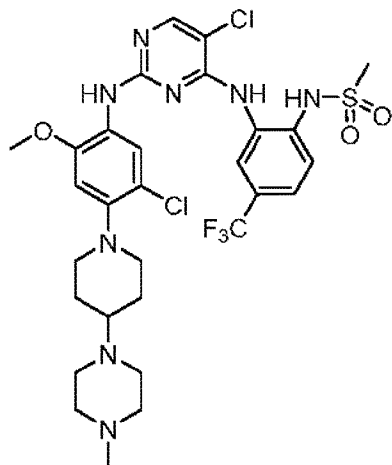


[972] 상기 실시예 131에서 상응하는 아닐린을 사용하여 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 686$.

[973] 실시예 137: *N*

-(2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[974]



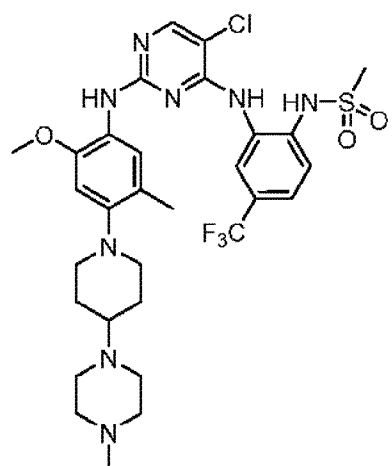
[975] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 *N*

-(2-아미노-4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄설폰아마이드와 단계 2) 상응하는 아닐린을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 703$.

[976] 실시예 138: *N*

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[977]

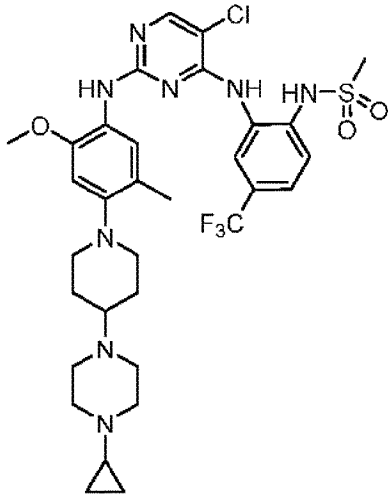


[978] 상기 실시예 137에서 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 139과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 683$.

[979] 실시예 139: *N*

-2-((5-클로로-2-((4-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)페닐)메탄설포아마이드의 제조

[980]

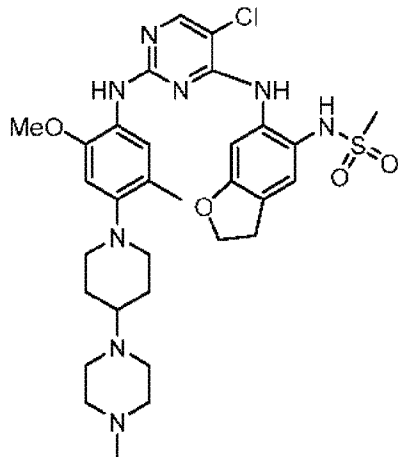


[981] 상기 실시예 137에서 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 139과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 709$.

[982] 실시예 140: N

-6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[983]



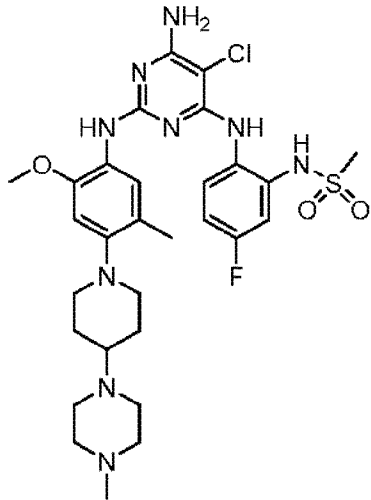
[984] 상기 실시예 80의 단계 1)에서

6-나이트로-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-아민을사용 한 것을 제외하고는, 상기 실시예 83과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 657$.

[985] 실시예 141: N

-2-((6-아미노-5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[986]

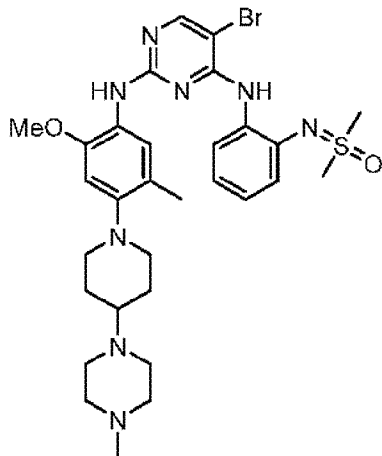


[987] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 2,5,6-트라이클로로피리미딘-4-아민을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 648$.

[988] 실시예 142:

((2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)이미노)다이메틸- λ^6 -설파논의 제조

[989]



[990] 단계 1) *N*-(다이메틸옥시도- λ^4 -설파닐리덴)-2-나이트로-벤제나민의 제조

[991] 1-옥소-1,7a-다이하이드로벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-1-이움 5.0 g (40.3 mmol)을 다이메틸설폭사이드 80 ml에 풀히고 120 °C에서 12 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 풀힌 후 증류수 세척하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (20% 에틸 아세테이트 / 헥산)으로 분리하여 표제화합물 4.28 g (수율: 50%)을 얻었다.

[992] 단계 2) 다이메틸((2-나이트로페닐)이미노)-16-설파논의 제조

[993] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물 4.28 g (20 mmol)을 40 ml 테트라하이드로퓨란 : 메탄올 : 물 = 18 : 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 철 분말 0.3 g (2.7 mmol)와 염화 암모늄 0.16 g (2.7 mmol)를 가한 후 85 °C에서 3시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로

세척하여 감압 여과한 후 농축하여 표제화합물 3.3 g (수율: 90%)를 얻었다.

[994] 단계 3)

((2-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)이미노)다이메틸-16-설파논의 제조

[995] 상기 단계 2)에서 제조된 화합물 3.3 g (18 mmol)과

5-브로모-2,4-다이클로로피리미딘 3.37 ml (35.0 mmol)을 아이소프로필알코올 54 ml에 풀히고 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 9.3 ml (53.8 mmol)을 가한 후, 60 °C에서 12 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 풀린 후 증류수 세척하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (50% 에틸 아세테이트 / 헥산)으로 분리하여 표제화합물 3.31 g (수율: 55%)을 얻었다.

[996] 단계 4)

((2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)이미노)다이메틸- λ^6 -설파논의 제조

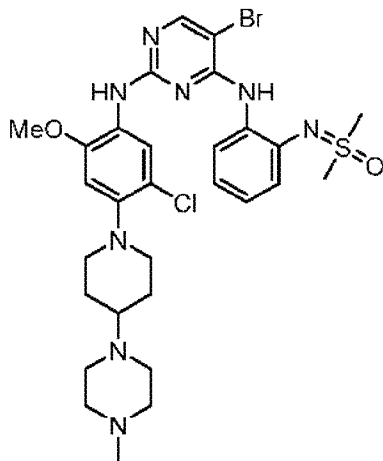
[997] 상기 단계 3)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[998] $[M+H]^+ = 657$

[999] 실시예 143:

((2-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)이미노)다이메틸- λ^6 -설파논의 제조

[1000]

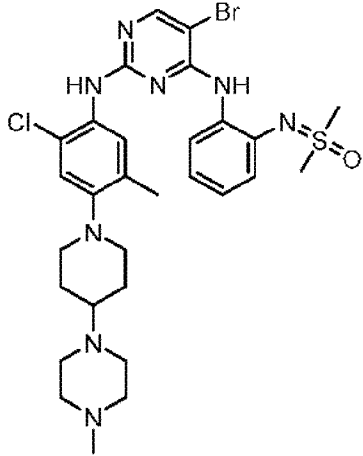


[1001] 상기 실시예 142의 단계 3)과 단계 4)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 678$.

[1002] 실시예 144:

((2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)이미노)다이메틸- λ^6 -설파논sulfanone의 제조

[1003]

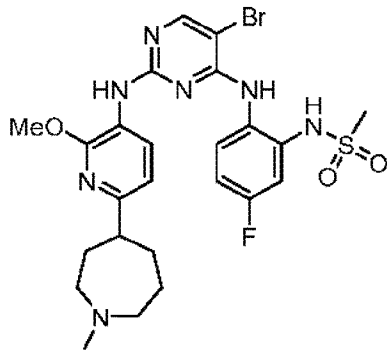


[1004] 상기 실시예 142의 단계 3)과 단계 4)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 662$.

[1005] 실시예 145: *N*

-2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(1-메틸아제판-4-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1006]

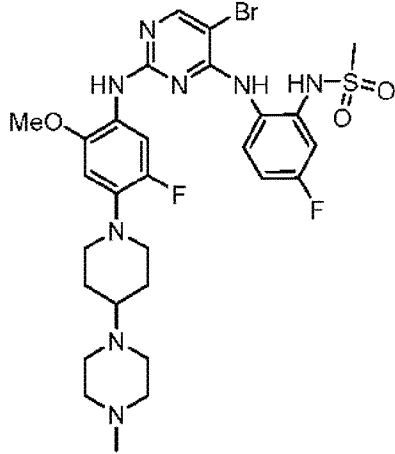


[1007] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 594$.

[1008] 실시예 146: *N*

-2-((5-브로모-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1009]

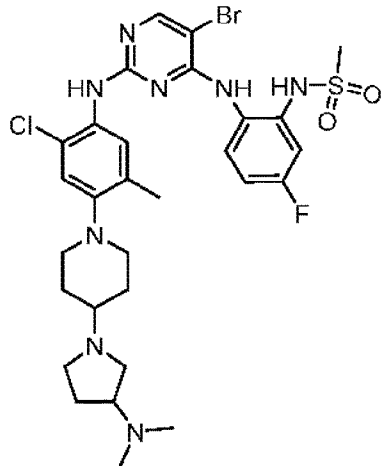


[1010] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 681$.

[1011] 실시예 147: N

-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1012]

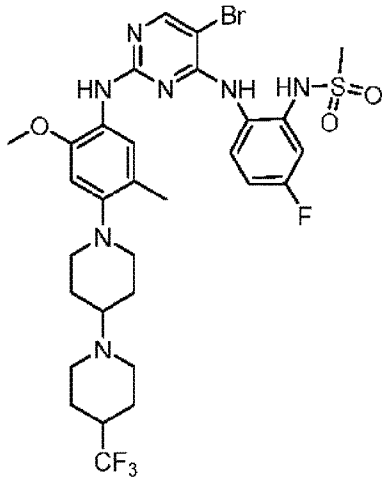


[1013] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 696$.

[1014] 실시예 148: N

-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(트라이플루오로메틸)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1015]

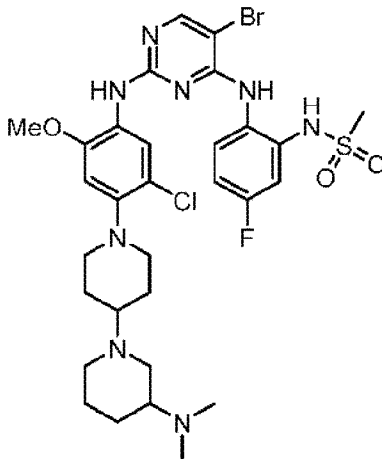


[1016] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 730$.

[1017] 실시예 149: N

-((2-((5-브로모-2-((5-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[1018]

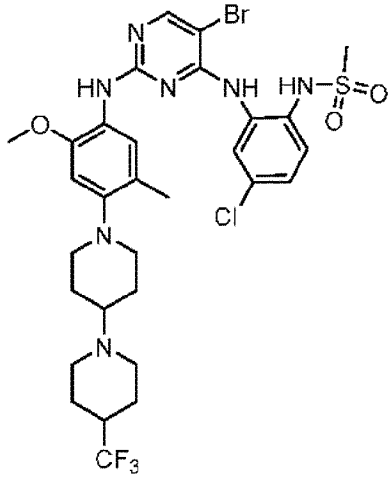


[1019] 상기 실시예 24의 단계 1)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 726$.

[1020] 실시예 150: N

-((2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(트라이플루오로메틸)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[1021]

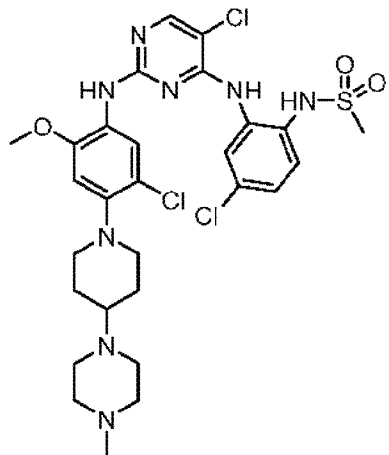


[1022] 상기 실시예 85의 단계 3)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 747$.

[1023] 실시예 151: *N*

-((4-클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1024]

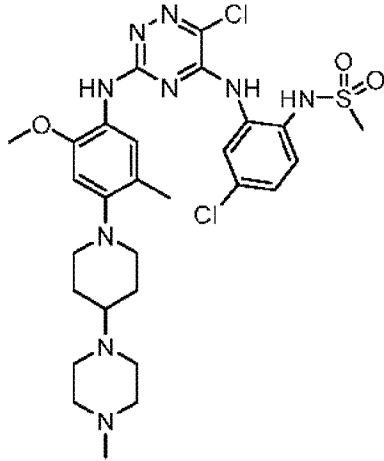


[1025] 상기 실시예 80의 단계 3)에서 제조된 화합물과 반응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 650$.

[1026] 실시예 152: *N*-(4-클로로-2-((6-클로로-3-((

-2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-1,2,4-트리아진-5-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1027]

[1028] 단계 1) *N*

- (4-클로로-2-((3,6-다이클로로-1,2,4-트리아진-5-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1029] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 3,5,6-트라이클로로-1,2,4-트리아진과 *N*

- (2-아미노-4-클로로페닐)메탄설포아마이드를 사용하여 상기 실시예 1의 단계 1)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[1030] 단계 2) *N*- (4-클로로-2-((6-클로로-3-((

- 2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-1,2,4-트리아진-5-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

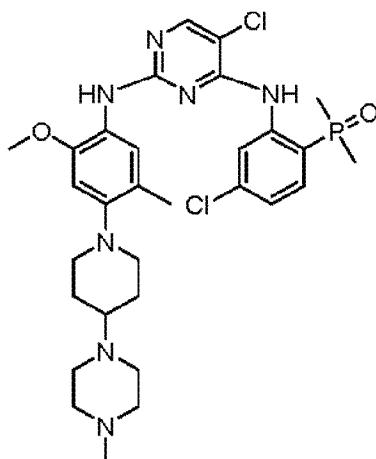
[1031] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물과 상기 실시예 1의 단계 2)에서

1-클로로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠과 1-메틸-4-피페리딘-4-일-피페라진 염산염을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 650$.

[1032] 실시예 153:

(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)다이메틸포스핀 옥사이드의 제조

[1033]



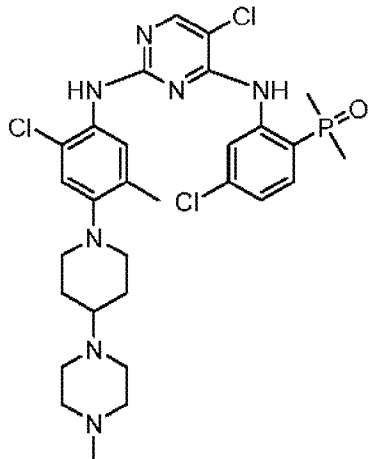
[1034] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 (2-아미노-4-클로로페닐)다이메틸포스핀

옥사이드를 사용하여 상기 실시예 1의 단계 1)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 632$.

[1035] 실시예 154:

(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)다이메틸포스핀 옥사이드의 제조

[1036]

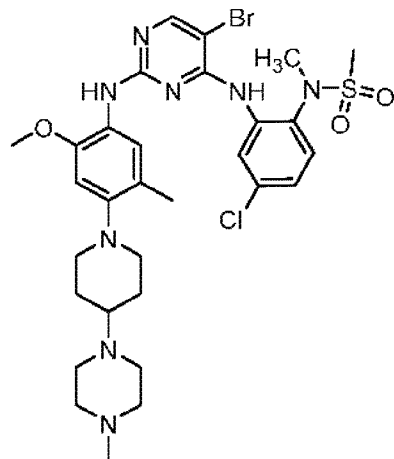


[1037] 상기 실시예 153에서 상응하는 아닐린을 사용하여 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 637$.

[1038] 실시예 155: *N*

-2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)-*N*-메틸메탄설포아마이드의 제조

[1039]



[1040] 단계 1) *N*-2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)-*N*-메틸메탄설포아마이드의 제조

[1041] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 *N*-(2-아미노-4-클로로페닐)-*N*-메틸메탄설포아마이드를 사용하는 것과 상기 실시예 24의 단계 3)에서 5-브로모-2,4-다이클로로피리미딘을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[1042] 단계 2) *N*

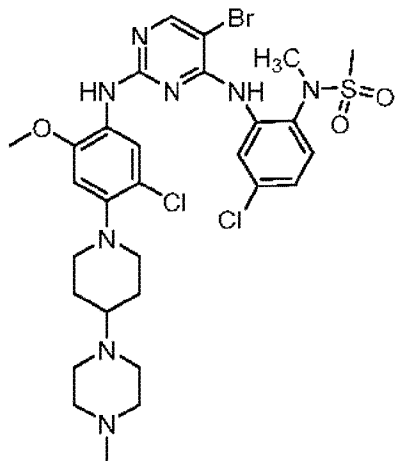
-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드의 제조

[1043] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물을 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 708$.

[1044] 실시예 156: *N*

-(2-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드의 제조

[1045]

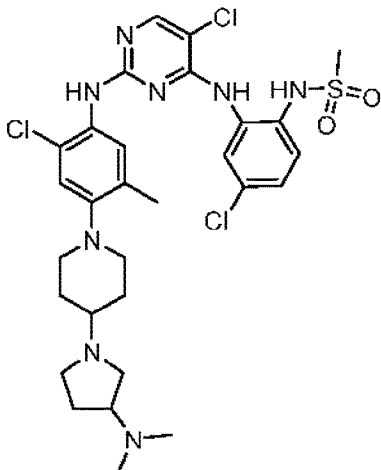


[1046] 상기 실시예 155에서 상응하는 아닐린을 사용하여 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 728$.

[1047] 실시예 157: *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[1048]



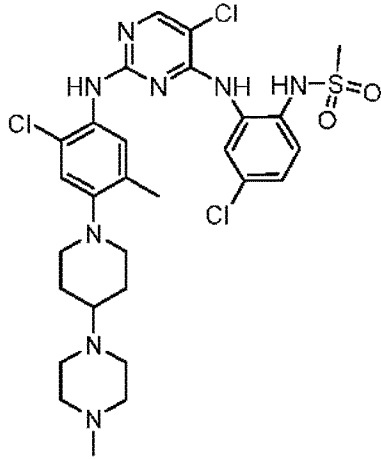
[1049] 실시예 80의 단계 3)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기

실시에 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 668$.

[1050] 실시예 158: N

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1051]

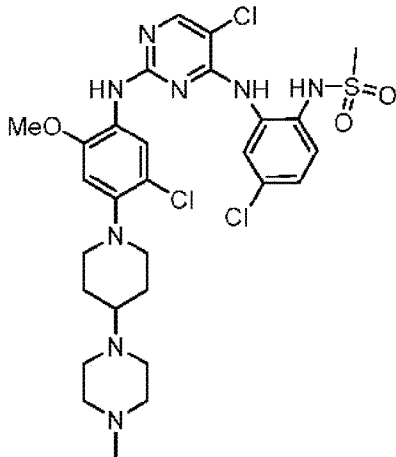


[1052] 실시예 80의 단계 3)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 654$.

[1053] 실시예 159: N

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1054]

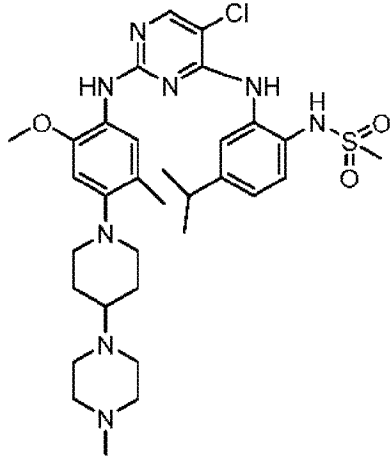


[1055] 실시예 80의 단계 3)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 670$.

[1056] 실시예 160: N

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-아이소프로필페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1057]

[1058] 단계 1) *N*

-2-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)-4-아이소프로필페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[1059] *N*-(2-아미노-4-아이소프로필페닐)메탄설폰아마이드(1 eq.)을

아이소프로필알코올 (0.3 M)에 묽히고 2,4,5-트라이클로로피리미딘 (2 eq.)과 중탄산나트륨 (4 eq.)를 가한 후 65 °C에서 40 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후

아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)로 묽힌 후 증류수 세척하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (40% 테트라하이드로푸란/헥세인)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 69%)을 얻었다.

[1060] 단계 2) *N*

-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-아이소프로필페닐)메탄설폰아마이드의 제조

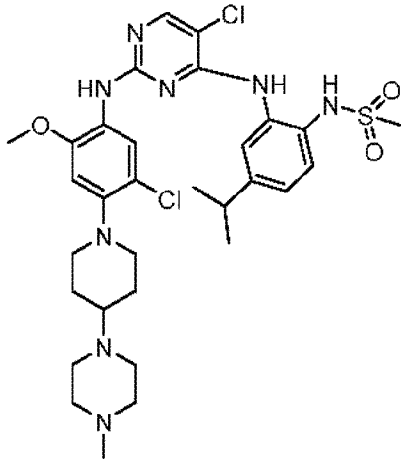
[1061] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물 (1 eq.)과 상응하는 아닐린 (0.6 eq.)을 아세트산 (0.3 M) : 1.25 M HCl/메탄올 용액 = 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 밀폐하여 120 °C에서 3 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (10% 메탄올/다이클로로메탄)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 30%)을 얻었다.

[M+H]⁺ = 657.

[1062] 실시예 161: *N*

-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-아이소프로필페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[1063]



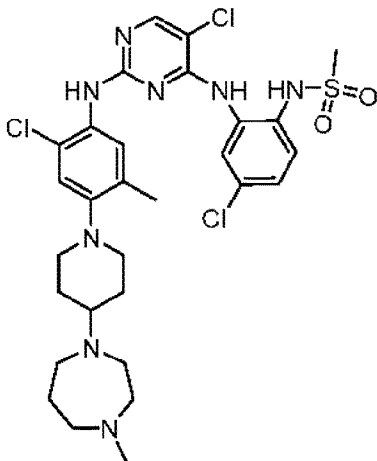
[1064] 실시예 160의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 677.

[1065] 실시예 162: N

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

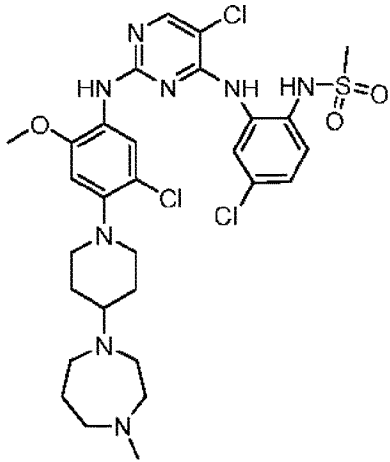
[1066]

[1067] 실시예 80의 단계 3)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. [M+H]⁺ = 667.

[1068] 실시예 163: N

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1069]

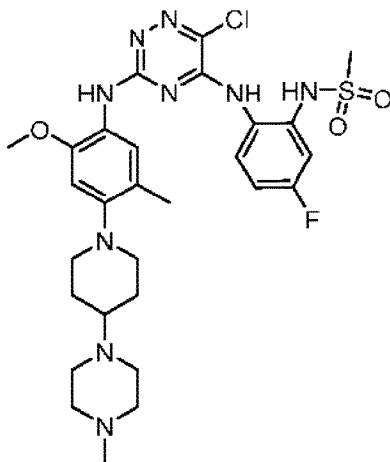


[1070] 실시예 80의 단계 3)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 683$.

[1071] 실시예 164: *N*

-(2-((6-클로로-3-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-1,2,4-트리아진-5-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1072]



[1073] 단계 1) *N*

-(2-((3,6-다이클로로-1,2,4-트리아진-5-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1074] *N*-(2-아미노-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드(1 eq.)을 아이소프로필알코올

(0.3 M)에 묽히고 3,5,6-트라이클로로-1,2,4-트리아진(2 eq.)과

다이아이소프로필에틸아민 (4 eq.)를 가한 후 65 °C에서 40 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 실온으로

냉각시키고 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)로 묽힌 후 증류수

세척하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (40%

테트라하이드로퓨란/헥세인)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 55%)을 얻었다.

[1075] 단계 2) *N*

-(2-((6-클로로-3-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-1,2,4-트리아진-5-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

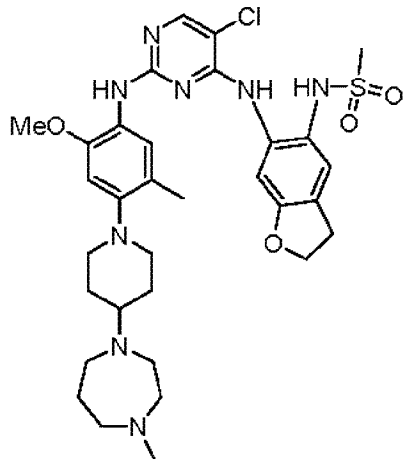
[1076] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물 (1 eq.)과 상응하는 아닐린 (0.6 eq.)을 아세트산 (0.3 M) : 1.25 M HCl/메탄올 용액 = 1: 1 (부피비)에 녹인 후 밀폐하여 120 °C에서 3 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1: 4 (부피비)와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (10% 메탄올/다이클로로메탄)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 34%)을 얻었다.

[1077] $[M+H]^+ = 634$.

[1078] 실시예 165: *N*

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[1079]



[1080] 단계 1) *N*

-(메틸설폰닐)-*N*-(6-나이트로-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[1081] 6-나이트로-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-아민 (1 eq.)을 다이클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 0 °C에서 트라이에틸아민 (4 eq.)을 가한 후 메테인설폰닐 클로라이드 MsCl (3 eq.)을 천천히 가하였다. 상온에서 30분 동안 교반시키고 반응이 완결되면 반응 혼합물을 헥세인으로 묽히고 15분간 추가로 교반시켰다. 결과로 생성된 노란색 고체를 감압 여과하여 표제화합물을 얻었다.

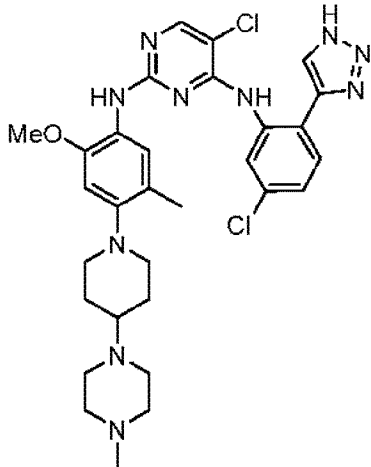
[1082] 단계 2) *N*-(6-나이트로-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰닐아마이드

[1083] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물을 테트라하이드로퓨란 : 4 N NaOH 용액 (1:1, 0.2 M)에 녹인 후 상온에서 2 시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결된 후 반응

혼합물을 감압 증류한 후 0 °C에서 1 N HCl 용액으로 pH를 5~6으로 조절하였다. 결과로 생성된 노란색 고체를 감압 여과하여 표제화합물을 얻었다.

- [1084] 단계 3) *N*-(6-아미노-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조
- [1085] 상기 단계 2) 에서 제조된 화합물을 테트라하이드로퓨란 : 메탄올 : 물 = 18 : 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 철 분말와 염화 암모늄을 가한 후 85 °C에서 3시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후 농축하여 표제화합물 (수율: 91%, 3 단계)를 얻었다.
- [1086] 단계 4) *N*-(6-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조
- [1087] 상기 단계 3) 에서 제조된 화합물 (1 eq.)을 아이소프로필알코올 (0.3 M)에 묽히고 2,4,5-트라이클로로피리미딘 (2 eq.)과 중탄산나트륨 (4 eq.)를 가한 후 65 °C에서 40 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)로 묽힌 후 증류수 세척하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (40% 테트라하이드로퓨란/헥세인)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 62%)을 얻었다.
- [1088] 단계 5) *N*-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조
- [1089] 상기 단계 4)에서 제조된 화합물 (1 eq.)과 상응하는 아닐린 (0.6 eq)을 아세트산 (0.3 M) : 1.25 M HCl/메탄올 용액 = 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 밀폐하여 120 °C에서 3 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (10% 메탄올/다이클로로메탄)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 33%)을 얻었다.
[M+H]⁺ = 671.
- [1090] 실시예 166: 5-클로로-*N*-(5-클로로-2-(1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)-*N*-(2-(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

[1091]



[1092] 단계 1) 2,5-다이클로로-N-(5-클로로-2-아이오도페닐)피리미딘-4-아민

[1093] 5-클로로-2-아이오도아닐린 (1 eq.)을 아이소프로필알코올 (0.3 M)에 풀히고 2,4,5-트라이클로로피리미딘 (2 eq.)과 중탄산나트륨 (4 eq.)를 가한 후 65 °C에서 40 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)로 풀린 후 증류수 세척하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (40% 테트라하이드로퓨란/헥세인)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 62%)을 얻었다.

[1094] 단계 2) 5-클로로-N4-(5-클로로-2-아이오도페닐)-N

2-(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

[1095] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물 (1 eq.)과 상응하는 아닐린 (0.6 eq.)을 아세트산 (0.3 M) : 1.25 M HCl/메탄올 용액 = 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 밀폐하여 120 °C에서 3 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (10% 메탄올/다이클로로메탄)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 45%)을 얻었다.

[1096] 단계 3) 5-클로로-N

4-(5-클로로-2-에티닐페닐)-N2-(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

[1097] 상기 단계 2)에서 제조된 화합물 (1 eq.), 트라이메틸실릴 아세틸렌 (1.5 eq.)

Pd(PPh₃)Cl₂ (0.3 eq.), CuI (0.2 eq.)를 테트라하이드로퓨란 : 트라이에틸아민 = 2 : 1 용액에 녹인 후 상온에서 30분 간 교반시켰다. 반응이 완결되면 셀라이트로 충전된 필터로 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 메탄올 (0.3 M)에 풀린 후 탄산 칼륨 (3 eq.)를 가한 후 상온에서 5분 간 교반시켰다. 반응이

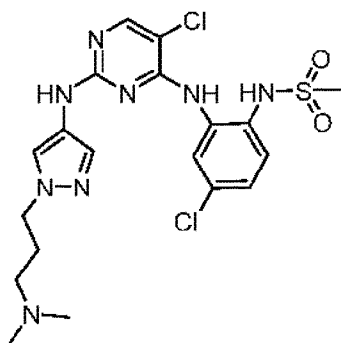
종결되면 다이클로로메탄으로 씻은 후 포화염수로 세척한 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하였다 (수율: 42%).

[1098] 단계 4) 5-클로로-N4-(5-chloro-2-(1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)-N-2-(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

[1099] 상기 단계 3)에서 제조된 화합물 (1 eq.), 트라이메틸실릴 아자이드 (1.5 eq.), 황산구리 (0.1 eq.), 아스코르브산나트륨 (0.2 eq)를 증류수 (0.3 M)에 푼 후 50 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물을 얻었다 (수율: 33%). $[M+H]^+ = 623$.

[1100] 실시예 167: N-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((1-(3-(다이메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[1101]

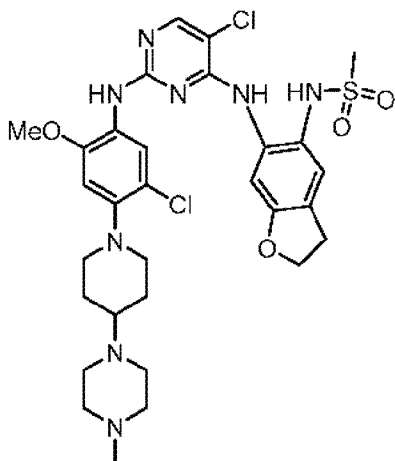


[1102] 실시예 80의 단계 3)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 499$.

[1103] 실시예 168: N-

-6-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[1104]



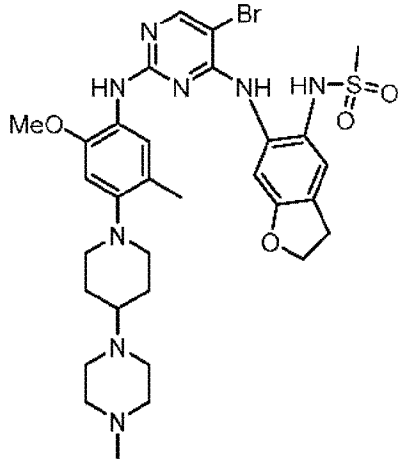
[1105] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.70 (s, 1H),

7.43 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.56 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.37-3.22 (m, 4H), 3.18 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 2.9 (s, 3H), 2.64 (t, J = 11.0 Hz, 3H), 2.43-2.22 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.67-1.48 (m, 2H). [M+H]⁺ = 677.

[1106] 실시예 169: N

-(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[1107]



[1108] 단계 1) N

-(6-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[1109] 상기 실시예 165 단계 3) 에서 제조된 화합물 (1 eq.)을 아이소프로필알코올 (0.3 M)에 묽히고 5-브로모-2,4-다이클로로피리미딘 (2 eq.)과 중탄산나트륨 (4 eq.)를 가한 후 65 °C에서 40 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)로 묽힌 후 증류수 세척하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (40% 테트라하이드로퓨란/헥세인)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 60%)을 얻었다.

[1110] 단계 2) N

-(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드

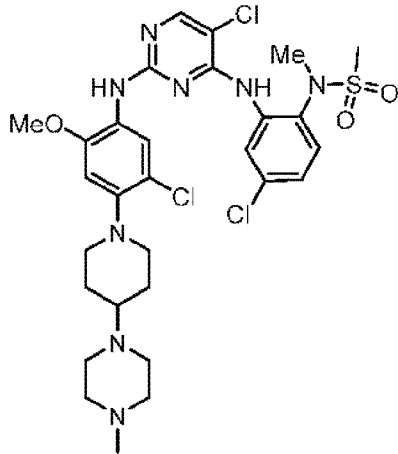
[1111] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물 (1 eq.)과 상응하는 아닐린 (0.6 eq.)을 아세트산 (0.3 M) : 1.25 M HCl/메탄올 용액 = 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 밀폐하여 120 °C에서 3 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로

건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (10% 메탄올/다이클로로메탄)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 34%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.22-3.09 (m, 6H), 2.96 (s, 3H), 2.89-2.76 (m, 6H), 2.62 (t, $J = 11.0$ Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 701$.

[1112] 실시예 170: *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드의 제조

[1113]



[1114] 단계 1) *N*-(4-클로로-2-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드의 제조

[1115] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 *N*-(2-아미노-4-클로로페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[1116] 단계 2) *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드의 제조

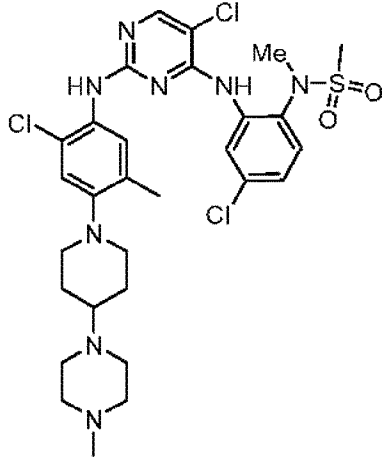
[1117] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물 (1 eq.)과 반응하는 아닐린 (0.6 eq.)을 아세트산 (0.3 M) : 1.25 M HCl/메탄올 용액 = 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 밀폐하여 120 °C에서 3 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (10% 메탄올/다이클로로메탄)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 32%)을 얻었다.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 683$.

[1118] 실시예 171: *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-N-메틸메탄설폰아마이드의 제조

[1119]



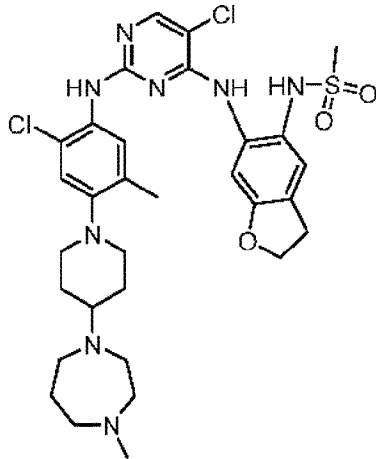
[1120] 실시예 170의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 667$.

[1121] 실시예 172: N

-(6-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[1122]



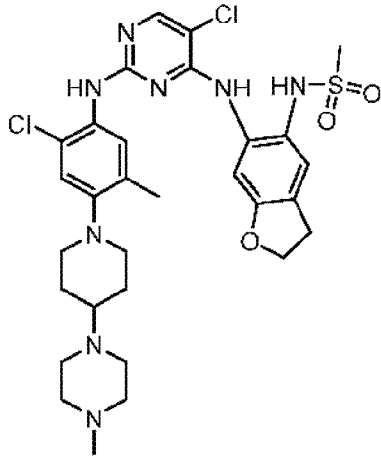
[1123] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 675$.

[1124] 실시예 173: N

-(6-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[1125]

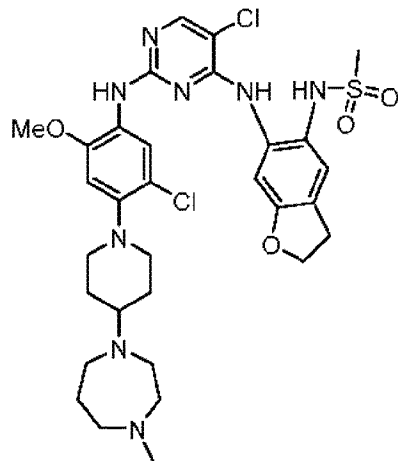


[1126] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 661.

[1127] 실시예 174: *N*

-(6-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[1128]

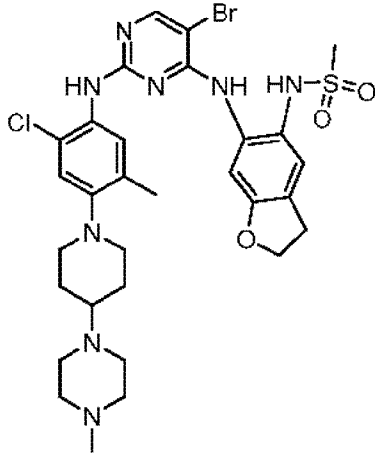


[1129] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.82-2.64 (m, 6H), 2.64-2.52 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.84-1.68 (m, 4H), 1.65-1.53 (m, 2H) [M+H]⁺ = 691.

[1130] 실시예 175: *N*

-(6-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[1131]

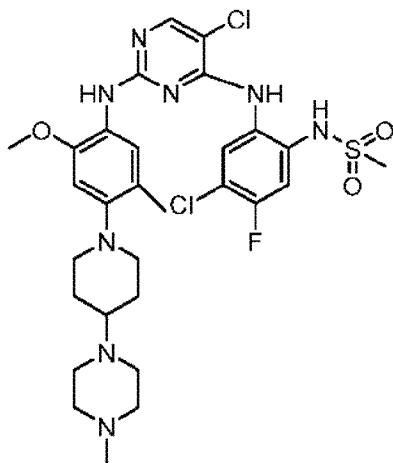


[1132] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 706.

[1133] 실시예 176: *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1134]

[1135] 단계 1) *N*

-(4-클로로-2-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1136] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 *N*

-(2-아미노-4-클로로-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[1137] 단계 2) *N*

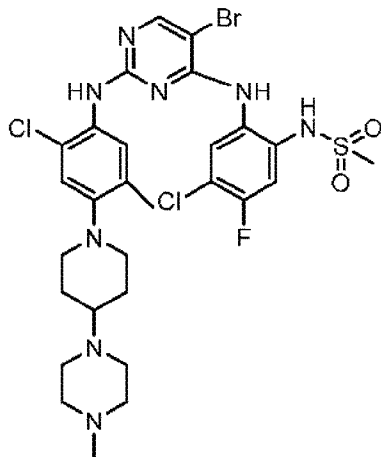
-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1138] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물 (1 eq.)과 반응하는 아닐린 (0.6 eq.)을 아세트산 (0.3 M) : 1.25 M HCl/메탄올 용액 = 1: 1 (부피비)에 녹인 후 밀폐하여 120 °C에서 3 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (10% 메탄올/다이클로로메탄)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 35%)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.16-3.03 (m, 3H), 2.89-2.78 (m, 7H), 2.78 (s, 3H), 2.69-2.55 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H). [M+H]⁺ = 667.

[1139] 실시예 177: N

-(2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[1140]



[1141] 단계 1) N

-(2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[1142] 상기 실시예 1의 단계 1)에서 N

-(2-아미노-4-클로로-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드와 5-브로모-2,4-다이클로로피리미딘을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[1143] 단계 2) N

-(2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[1144] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물 (1 eq.)과 반응하는 아닐린 (0.6 eq.)을 아세트산 (0.3 M) : 1.25 M HCl/메탄올 용액 = 1: 1 (부피비)에 녹인 후 밀폐하여 120 °C에서

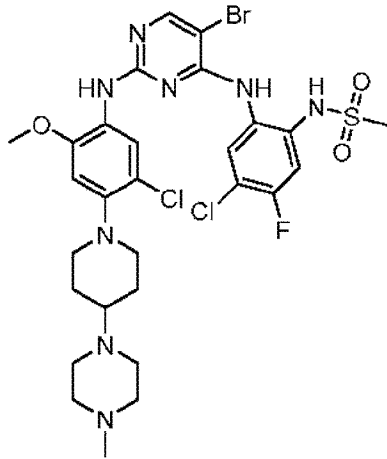
3 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (10% 메탄올/다이클로로메탄)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 33%)을 얻었다.

$[M+H]^+ = 716$.

[1145] 실시예 178: *N*

-(2-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1146]



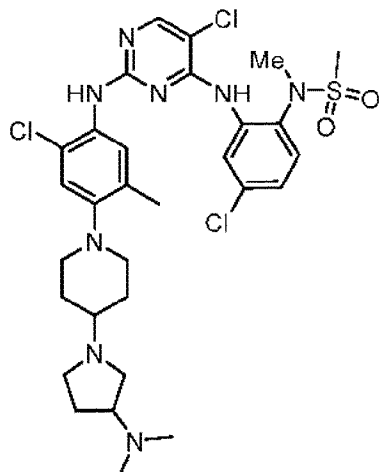
[1147] 실시예 177의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 732$.

[1148] 실시예 179: *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-*N*-메틸메탄설포아마이드의 제조

[1149]



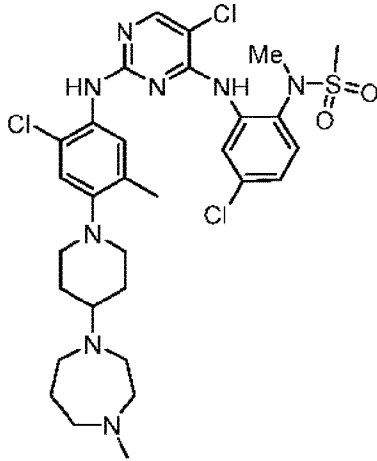
[1150] 실시예 170의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 682.

[1151] 실시예 180: N

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-N-메틸메탄설폰아마이드의 제조

[1152]



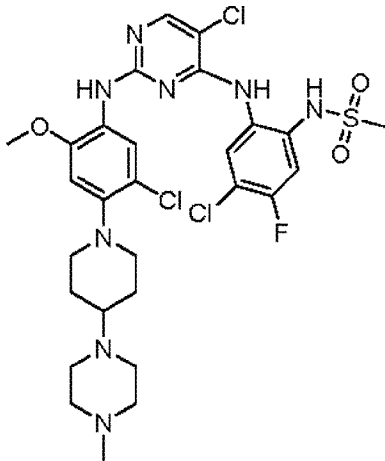
[1153] 실시예 170의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 682.

[1154] 실시예 181: N

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[1155]



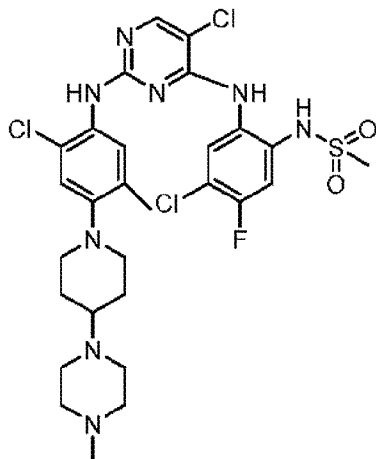
[1156] 실시예 176의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 688.

[1157] 실시예 182: N

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[1158]



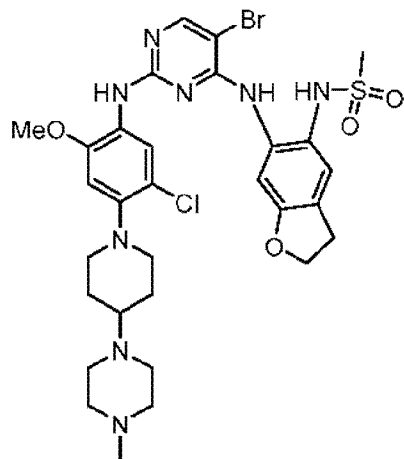
[1159] 실시예 176의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 671.

[1160] 실시예 183: N

-(6-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[1161]



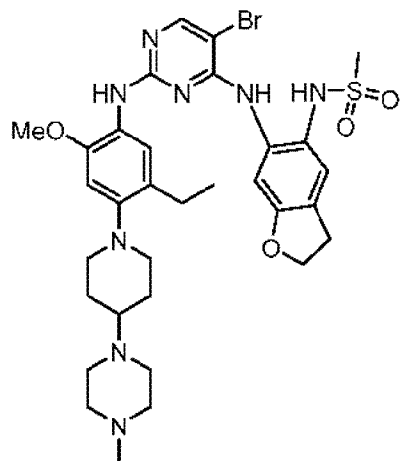
[1162] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 772.

[1163] 실시예 184: N

-(6-((5-브로모-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

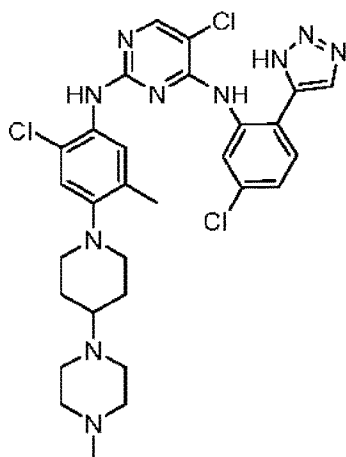
[1164]



[1165] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
 $[M+H]^+ = 715$.

[1166] 실시예 185: 5-클로로-N⁴-(5-클로로-2-(1H-1,2,3-트라이azol-5-일)페닐)-N²-2-(2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

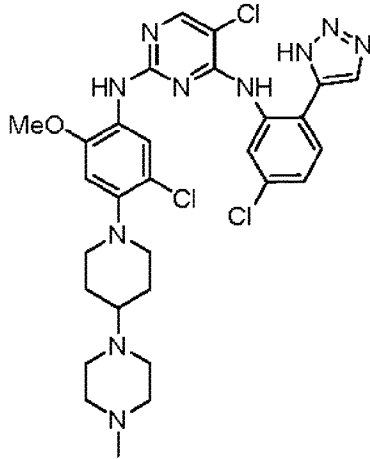
[1167]



[1168] 상응하는 아이오도 화합물을 사용하여 상기 실시예 166의 단계 4)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 627$.

[1169] 실시예 186: 5-클로로-N⁴-(5-클로로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-N²-(5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

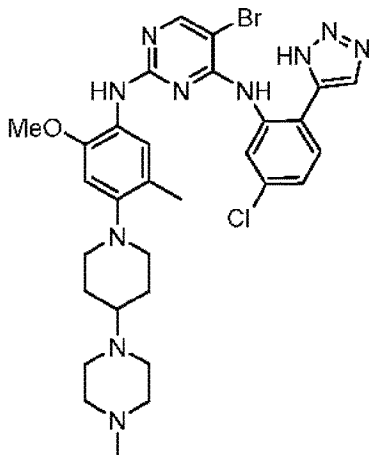
[1170]



[1171] 상응하는 아이오도 화합물을 사용하여 상기 실시예 166의 단계 4)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 643$.

[1172] 실시예 187: 5-브로모-*N*⁴-(5-클로로-2-(1*H*-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-*N*²-(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

[1173]

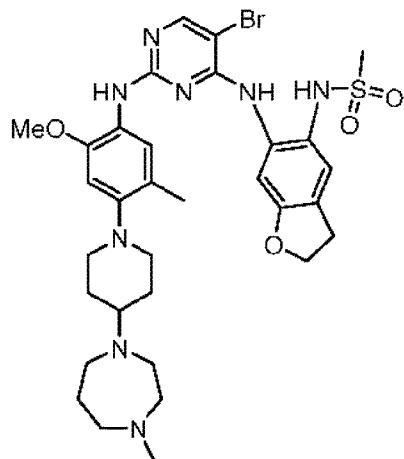


[1174] 상응하는 아이오도 화합물을 사용하여 상기 실시예 166의 단계 4)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 668$.

[1175] 실시예 188: *N*

-(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[1176]

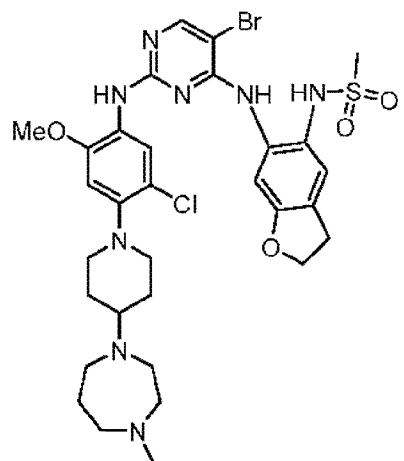


[1177] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 716.

[1178] 실시예 189: N

-((6-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[1179]

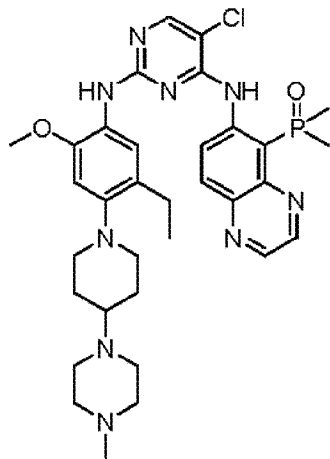


[1180] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 736.

[1181] 실시예 190:

(6-((5-클로로-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드의 제조

[1182]



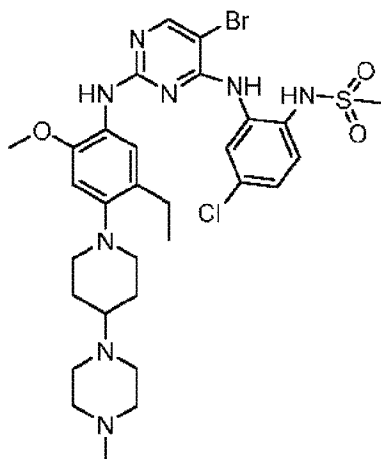
[1183] 실시예 122의 단계 6) 과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 664.

[1184] 실시예 191: N

-(2-((5-브로모-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설포아마이드의 제조

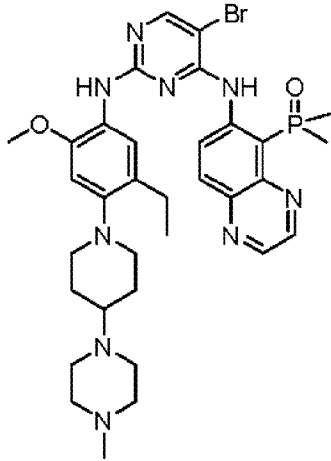
[1185]

[1186] 실시예 80의 단계 3)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. [M+H]⁺ = 708.

[1187] 실시예 192:

(6-((5-브로모-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드의 제조

[1188]



[1189] 단계 1) (6-((5-브로모-2-클로로-4-일)아미노)퀴놀살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드의 제조

[1190] 상기 실시예 122의 단계 4)에서 얻어진 화합물 (1 eq.) fmf *N,N*-다이메틸포름아마이드 (0.3 M)에 묽히고 60 % 수소화나트륨 (1.5 eq.)을 0 °C에서 천천히 가한 후 상온에서 30 분 교반시켰다. 여기에 5-브로모-5-트라이클로로피리미딘 (2 eq.)을 0 °C에서 천천히 가한 후, 상온에서 2 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 혼합물을 에틸 아세테이트에 묽힌 후 증류수 및 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토 그래피 (50% 에틸 아세테이트/헥산) 정제하여 표제화합물 (수율: 60%)을 얻었다.

[1191] 단계 2)
(6-((5-브로모-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드의 제조

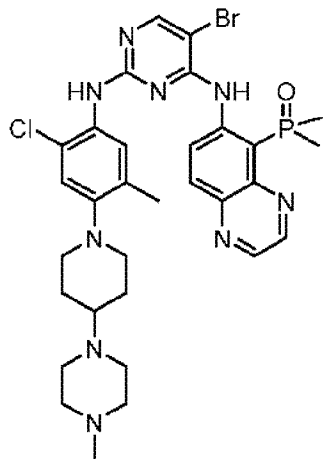
[1192] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물 (1 eq.)과 상응하는 아닐린 (0.6 eq.)을 아세트산 (0.3 M) : 1.25 M HCl/메탄올 용액 = 1: 1 (부피비)에 녹인 후 밀폐하여 120 °C에서 3 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1: 4 (부피비)와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (10% 메탄올/다이클로로메탄)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 33%)을 얻었다.

[M+H]⁺ = 709.

[1193] 실시예 193:

(6-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드의 제조

[1194]



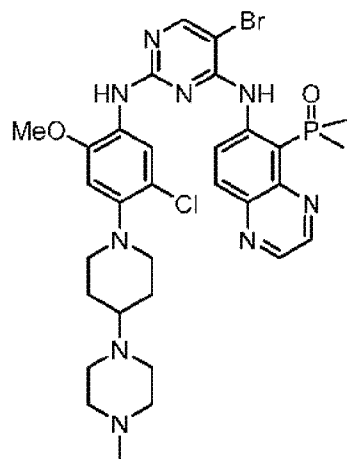
[1195] 실시예 192의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 699.

[1196] 실시예 194:

(6-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드의 제조

[1197]

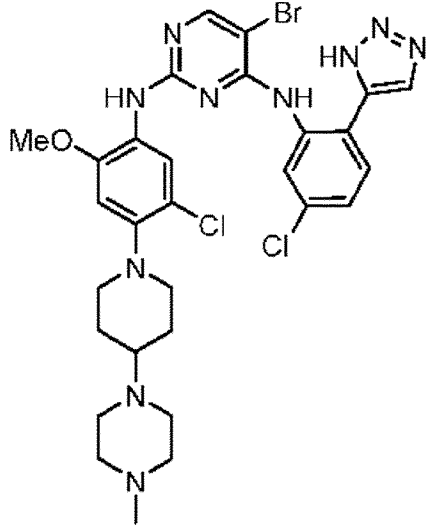


[1198] 실시예 192의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 715.

[1199] 실시예 195: 5-브로모-N⁴-(5-클로로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-N²-(5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

[1200]

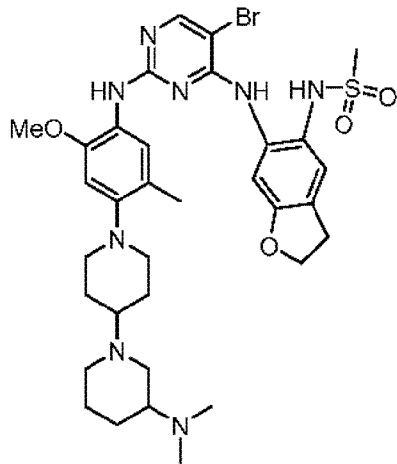


[1201] 상응하는 아이오도 화합물을 사용하여 상기 실시예 166의 단계 4)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 688$.

[1202] 실시예 196: *N*

-(6-((5-브로모-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[1203]

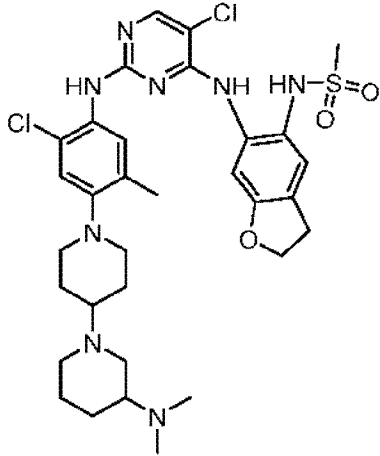


[1204] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 730$.

[1205] 실시예 197: *N*

-(6-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[1206]

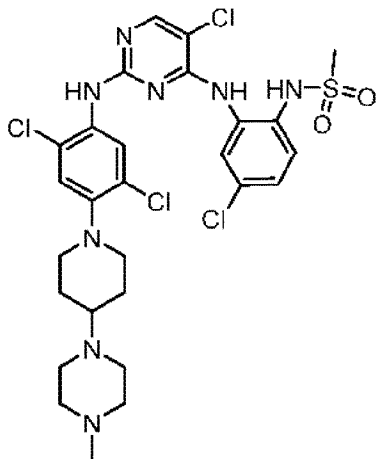


[1207] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 689.

[1208] 실시예 198: N

-4-클로로-2-((5-클로로-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[1209]

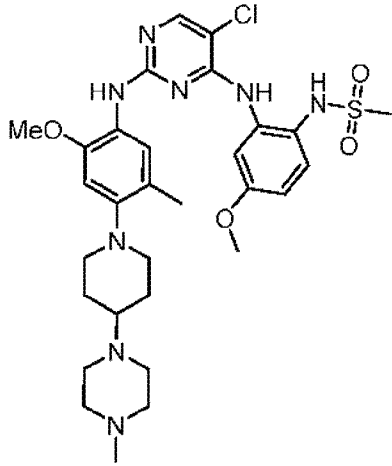


[1210] 실시예 80의 단계 3)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. [M+H]⁺ = 673.

[1211] 실시예 199: N

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[1212]

[1213] 단계 1) *N*-(2-아미노-4-메톡시페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1214] 4-메톡시-2-나이트로아닐린을 사용하여 상기 실시예 165의 단계 1)에서 단계 3)과 동일한 공정을 수행하여 표제 화합물을 얻었다.

[1215] 단계 2) *N*-(2-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)

[1216] 메탄설포아마이드의 제조

[1217] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물 (1 eq.)을 아이소프로필알코올 (0.3 M)에 묽히고 2,4,5-트라이클로로피리미딘 (2 eq.)과 중탄산나트륨 (4 eq.)를 가한 후 65 °C에서 40 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)로 묽힌 후 증류수 세척하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (40% 테트라하이드로퓨란/헥세인)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 60%)을 얻었다.

[1218] 단계 3) *N*

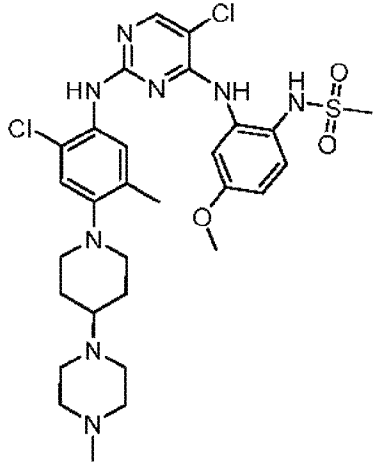
-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1219] 상기 단계 2)에서 제조된 화합물 (1 eq.)과 상응하는 아닐린 (0.6 eq.)을 아세트산 (0.3 M) : 1.25 M HCl/메탄올 용액 = 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 밀폐하여 120 °C에서 3 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (10% 메탄올/다이클로로메탄)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 30%)을 얻었다.

[M+H]⁺ = 645.[1220] 실시예 200: *N*

-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1221]



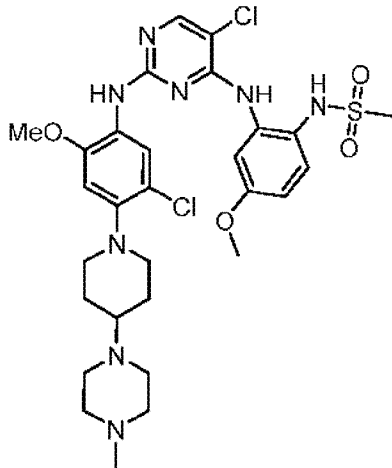
[1222] 실시예 199의 단계 3) 과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 649.

[1223] 실시예 201: N

-(2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[1224]



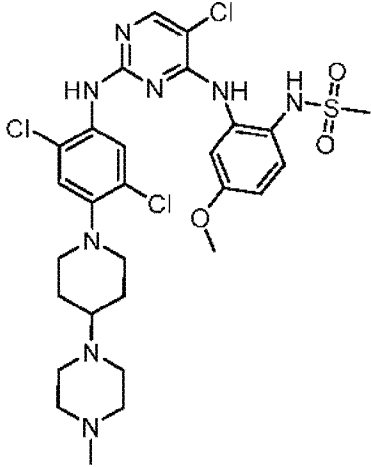
[1225] 실시예 199의 단계 3) 과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 665.

[1226] 실시예 202: N

-(2-((5-클로로-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[1227]



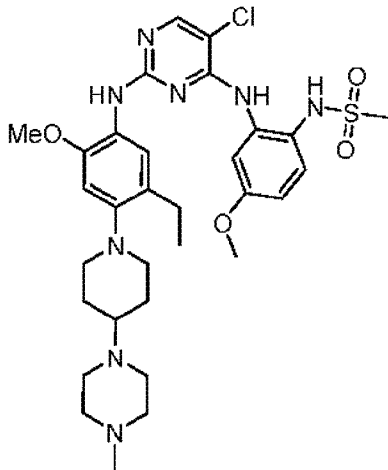
[1228] 실시예 199의 단계 3) 과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 669.

[1229] 실시예 203: N

-2-((5-클로로-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1230]



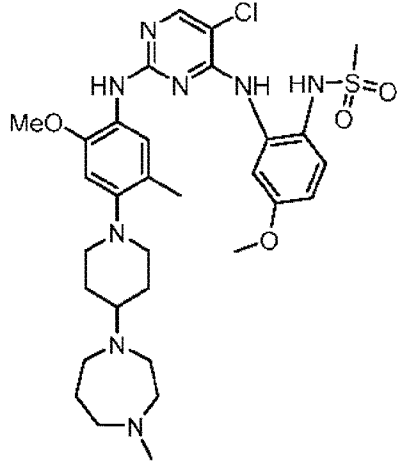
[1231] 실시예 199의 단계 3) 과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 659.

[1232] 실시예 204: N

-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이하제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1233]



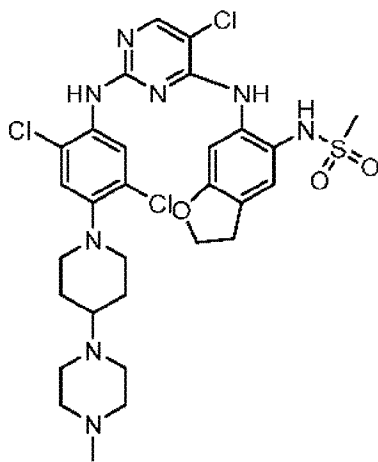
[1234] 실시예 199의 단계 3) 과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 659.

[1235] 실시예 205: N

-(6-((5-클로로-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1236]



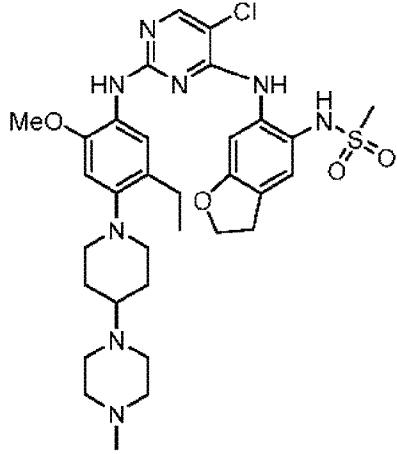
[1237] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 681.

[1238] 실시예 206: N

-(6-((5-클로로-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1239]

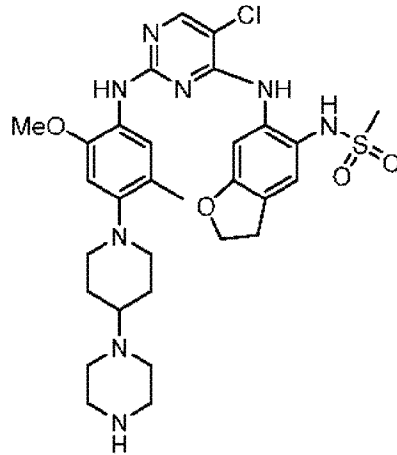


[1240] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
 $[M+H]^+ = 671$.

[1241] 실시예 207: *N*

-((6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1242]

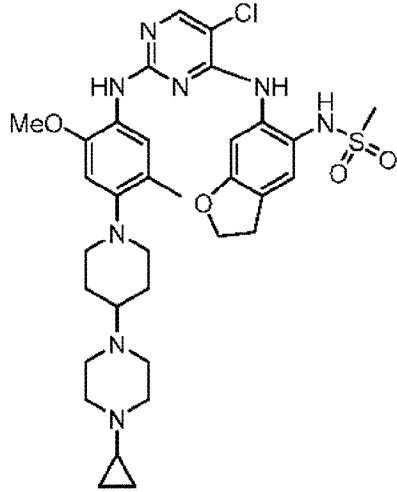


[1243] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
 $[M+H]^+ = 643$.

[1244] 실시예 208: *N*

-((6-((5-클로로-2-((4-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1245]

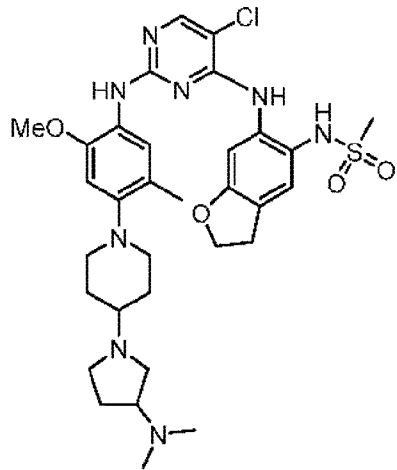


[1246] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 683.

[1247] 실시예 209: *N*

-(6-((5-클로로-2-((4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1248]

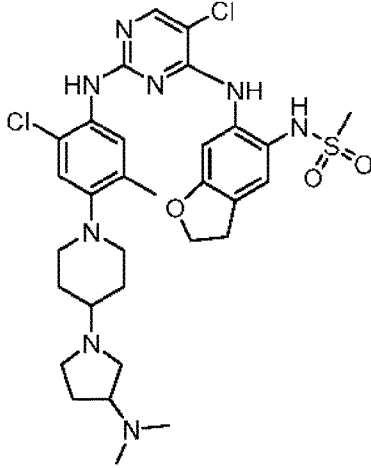


[1249] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 671.

[1250] 실시예 210: *N*

-(6-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1251]

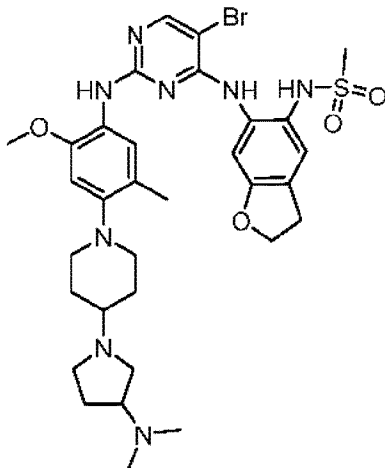


[1252] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 675.

[1253] 실시예 211: N

-((6-((5-브로모-2-((4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1254]

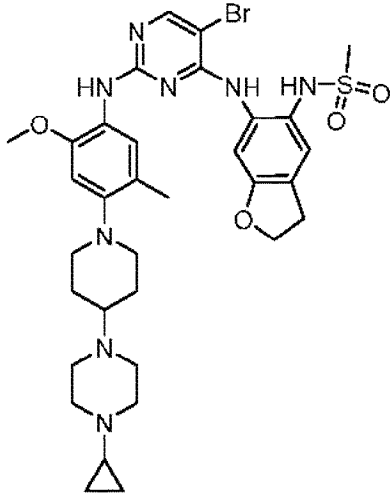


[1255] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 716.

[1256] 실시예 212: N

-((6-((5-브로모-2-((4-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1257]

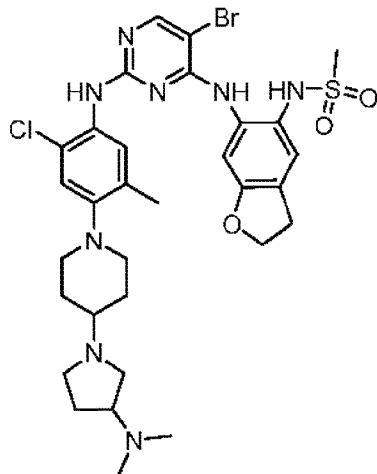


[1258] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 728.

[1259] 실시예 213: N

-(6-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1260]

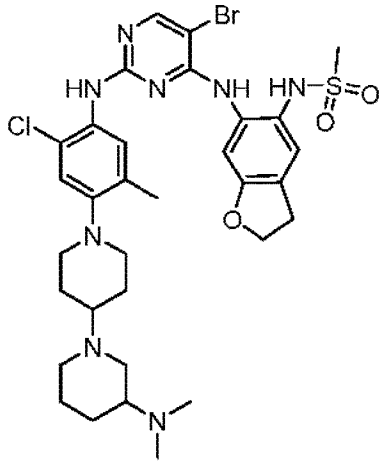


[1261] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 720.

[1262] 실시예 214: N

-(6-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1263]

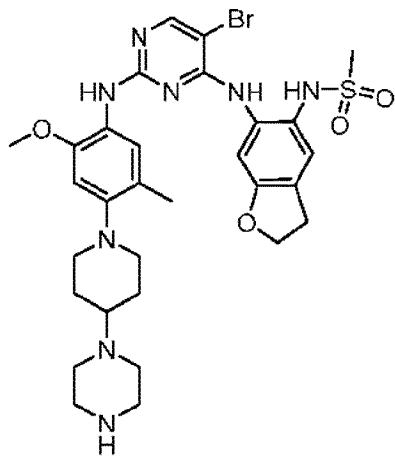


[1264] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 734.

[1265] 실시예 215: *N*

-(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[1266]

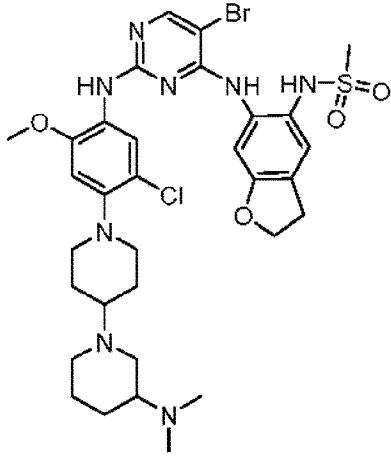


[1267] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 688.

[1268] 실시예 216: *N*

-(6-((5-브로모-2-((5-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[1269]



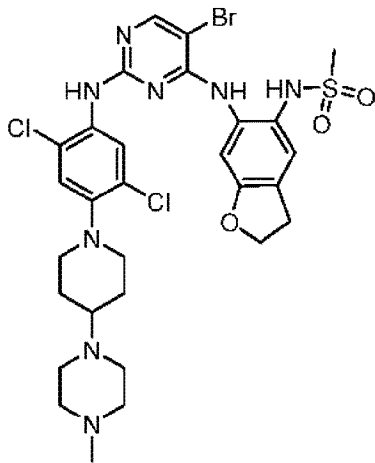
[1270] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 750.

[1271] 실시예 217: N

-(6-((5-브로모-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아미이드의 제조

[1272]



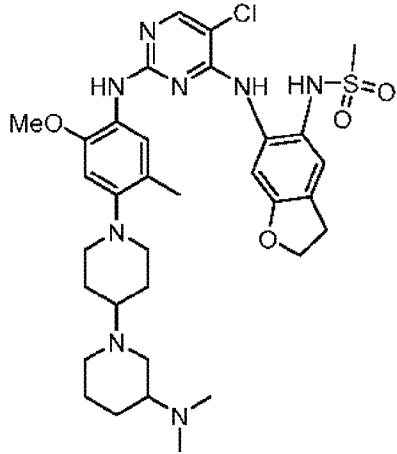
[1273] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 726.

[1274] 실시예 218: N

-(6-((5-클로로-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아미이드의 제조

[1275]

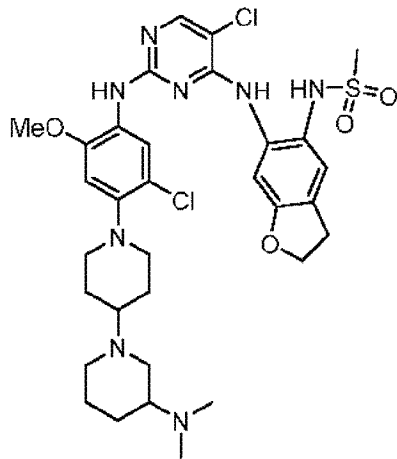


[1276] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 685.

[1277] 실시예 219: N

-(6-((5-클로로-2-((5-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1278]

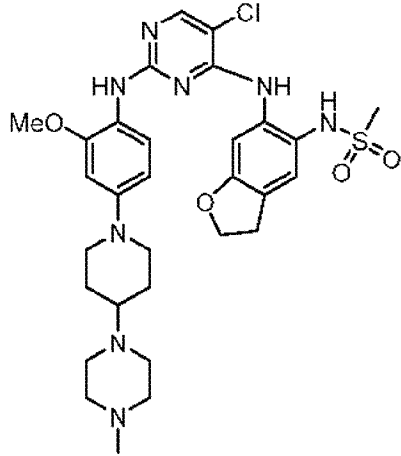


[1279] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 705.

[1280] 실시예 220: N

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1281]

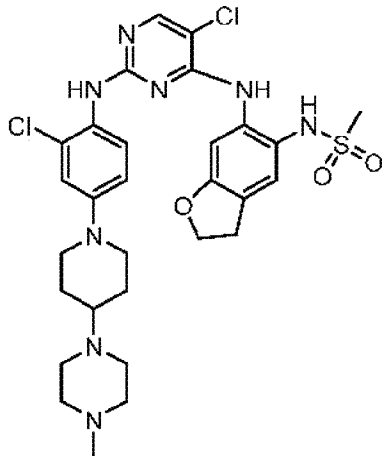


[1282] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
 [M+H]⁺ = 643.

[1283] 실시예 221: N

-((6-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1284]

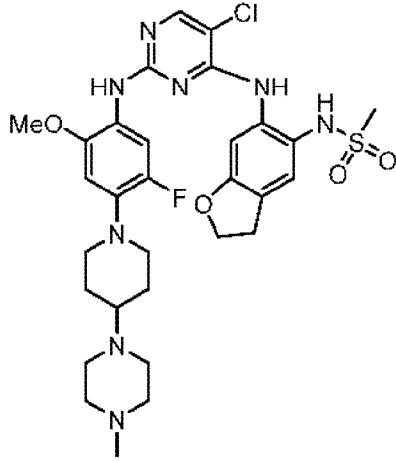


[1285] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
 [M+H]⁺ = 647.

[1286] 실시예 222: N

-((6-((5-클로로-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1287]

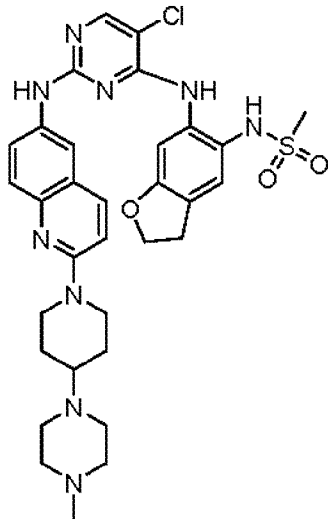


[1288] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 661.

[1289] 실시예 223: N

-((6-((5-클로로-2-((2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

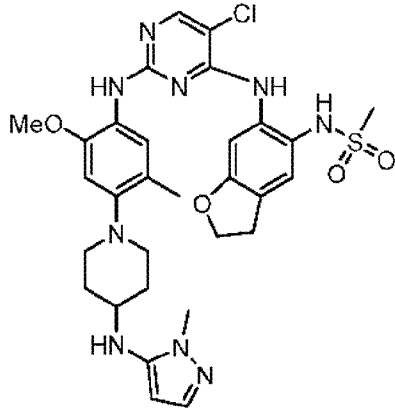
[1290]



[1291] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 664.

[1292] 실시예 224: N-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1293]

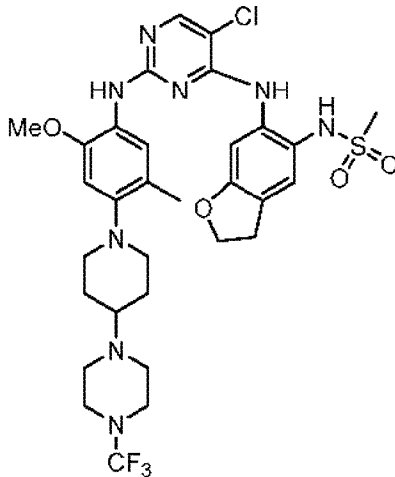


[1294] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 654.

[1295] 실시예 225: N

-((6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-(트라이플루오로메틸)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1296]

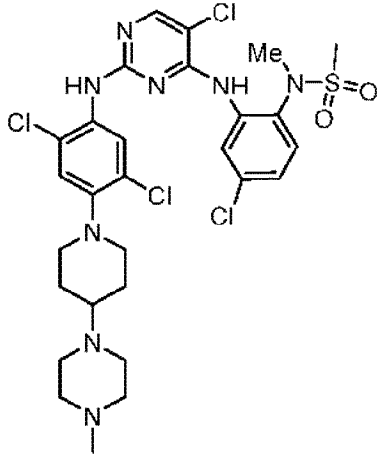


[1297] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 711.

[1298] 실시예 226: N

-((4-클로로-2-((5-클로로-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-N-메틸메탄설포아마이드의 제조

[1299]

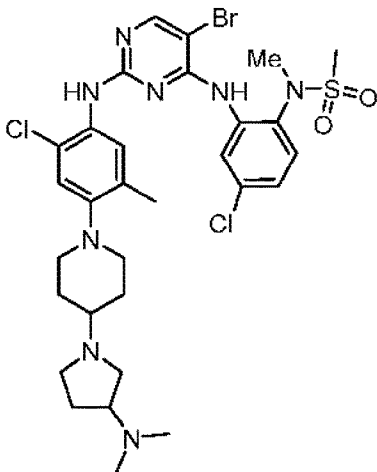


[1300] 실시예 170의 단계 2)와동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 688.[1301] 실시예 227: *N*

-(2-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)-*N*-메틸메탄설포아마이드의 제조

[1302]

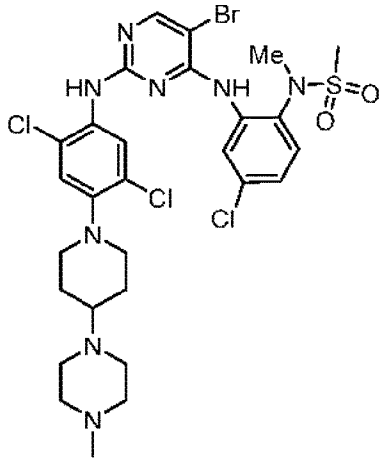


[1303] 실시예 170의 단계 2)에서 5-브로모-2,4-다이클로로피리미딘을 사용한 것을 제외하고는 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 170과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. [M+H]⁺ = 726.

[1304] 실시예 228: *N*

-(2-((5-브로모-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)-*N*-메틸메탄설포아마이드의 제조

[1305]

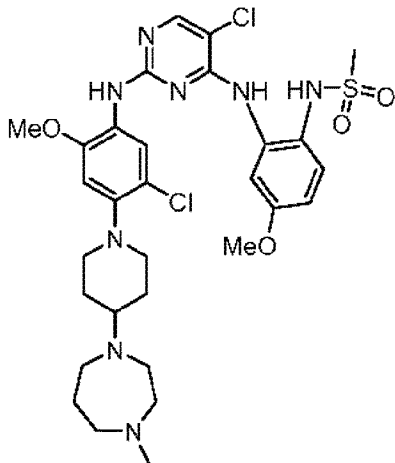


[1306] 실시예 170의 단계 2)에서 5-브로모-2,4-다이클로로피리미딘을 사용한 것을 제외하고는 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 170과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 732$.

[1307] 실시예 229: N

-((2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[1308]

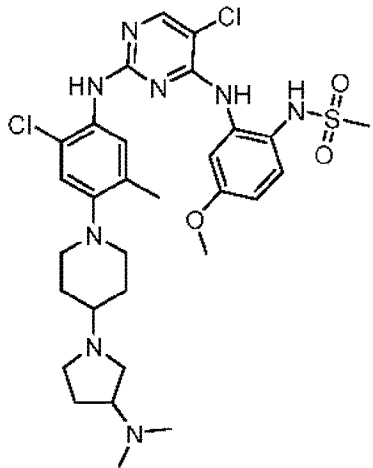


[1309] 실시예 199의 단계 3)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
 $[M+H]^+ = 679$.

[1310] 실시예 230: N

-((2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드의 제조

[1311]



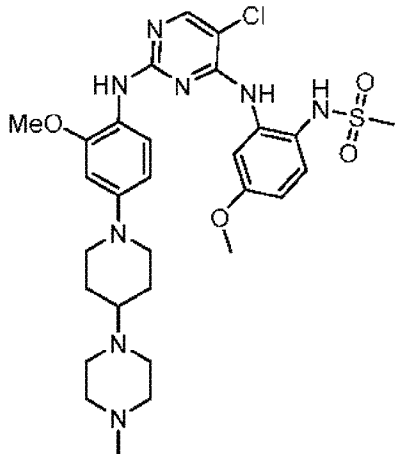
[1312] 실시예 199의 단계 3)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 663.

[1313] 실시예 231: N

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1314]



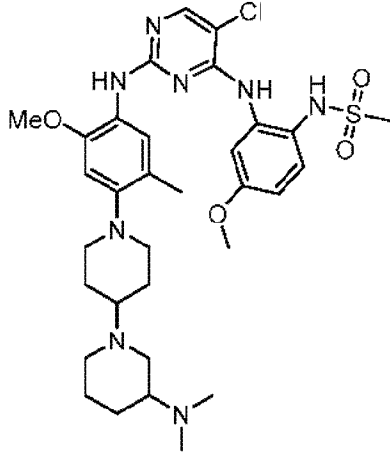
[1315] 실시예 199의 단계 3)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 631.

[1316] 실시예 232: N

-(2-((5-클로로-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1317]



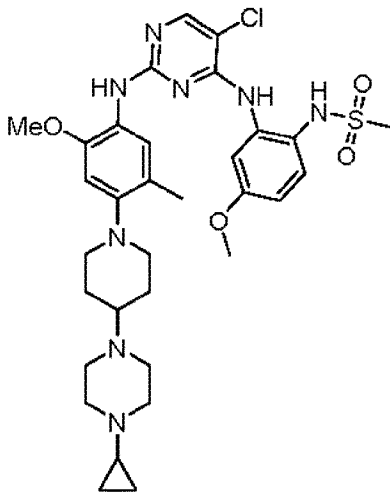
[1318] 실시예 199의 단계 3)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 673.

[1319] 실시예 233: N

-((2-((5-클로로-2-((4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1320]



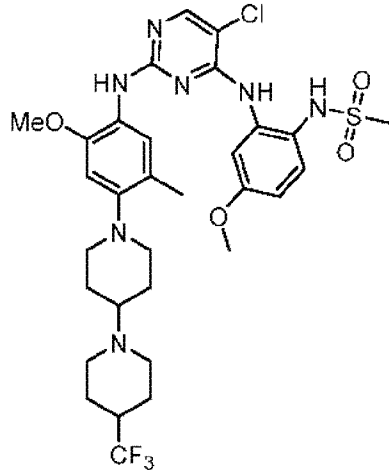
[1321] 실시예 199의 단계 3)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 671.

[1322] 실시예 234: N

-((2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(트라이플루오로메틸)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1323]



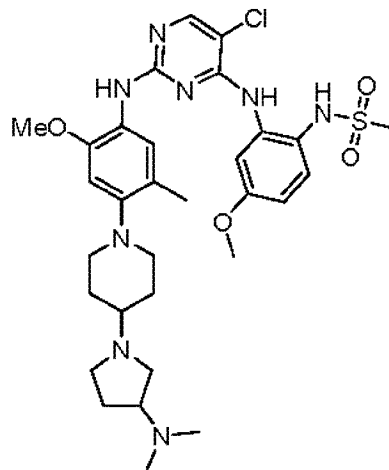
[1324] 실시예 199의 단계 3)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 698.

[1325] 실시예 235: N

-((2-((5-클로로-2-((4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1326]



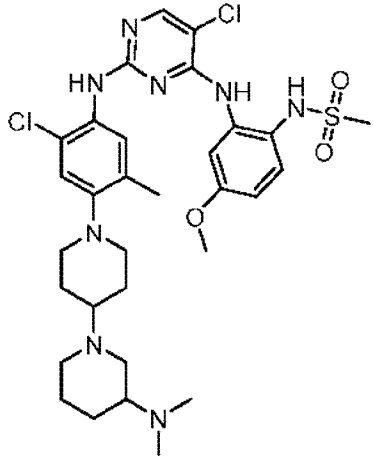
[1327] 실시예 199의 단계 3)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 659.

[1328] 실시예 236: N

-((2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1329]



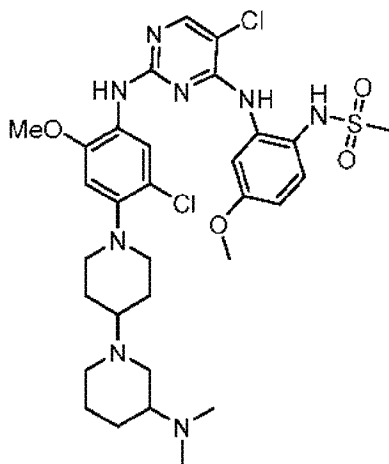
[1330] 실시예 199의 단계 3)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 677.

[1331] 실시예 237: N

-(2-((5-클로로-2-((5-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1332]



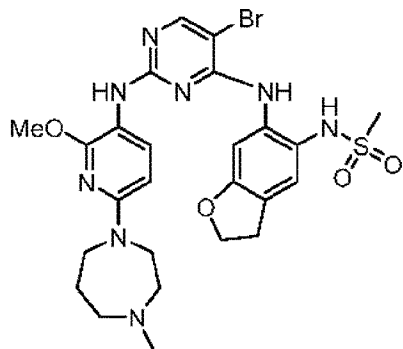
[1333] 실시예 199의 단계 3)과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 693.

[1334] 실시예 238: N

-(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1335]

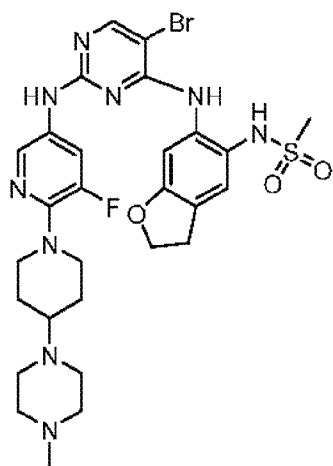


[1336] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
 $[M+H]^+ = 620$.

[1337] 실시예 239: N

-((6-((5-브로모-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1338]

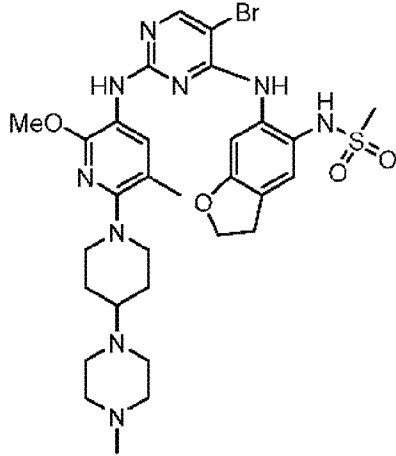


[1339] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
 $[M+H]^+ = 677$.

[1340] 실시예 240: N

-((6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1341]

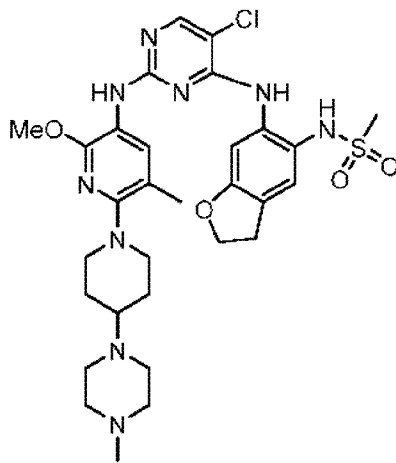


[1342] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 703.

[1343] 실시예 241: N

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1344]

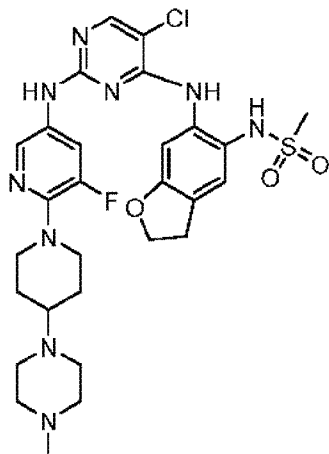


[1345] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
[M+H]⁺ = 658.

[1346] 실시예 242: N

-(6-((5-클로로-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1347]

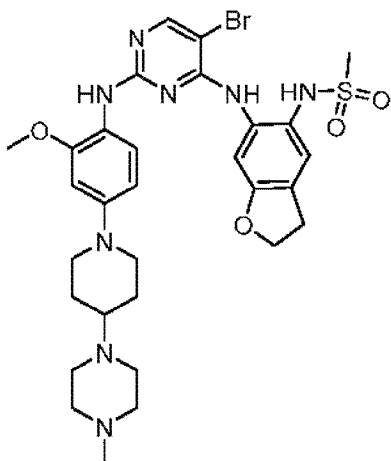


[1348] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
 $[M+H]^+ = 632$.

[1349] 실시예 243: *N*

-(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1350]

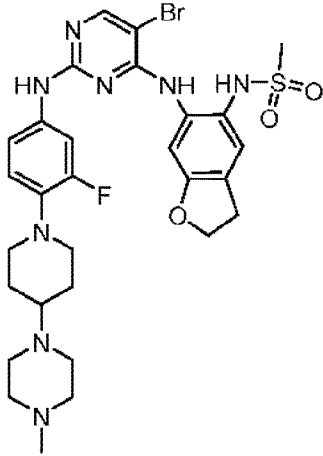


[1351] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
 $[M+H]^+ = 688$.

[1352] 실시예 244: *N*

-(6-((5-브로모-2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1353]

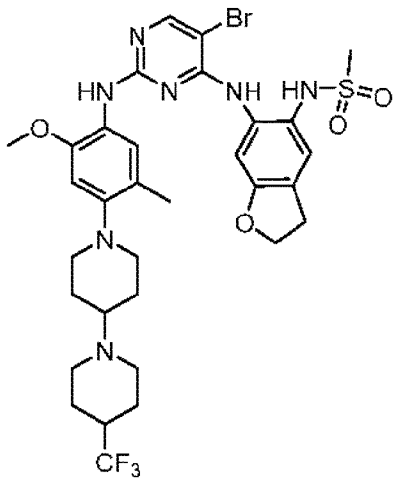


[1354] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
 [M+H]⁺ = 676.

[1355] 실시예 245: N

-(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(트라이플루오로메틸)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1356]

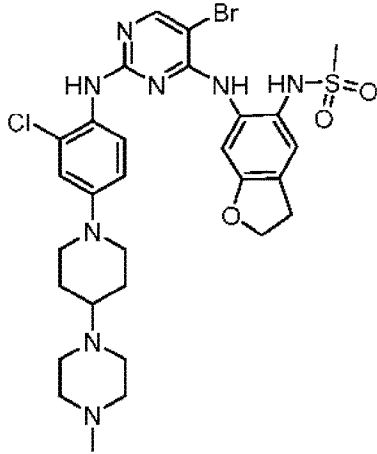


[1357] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
 [M+H]⁺ = 755.

[1358] 실시예 246: N

-(6-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포닐아마이드의 제조

[1359]

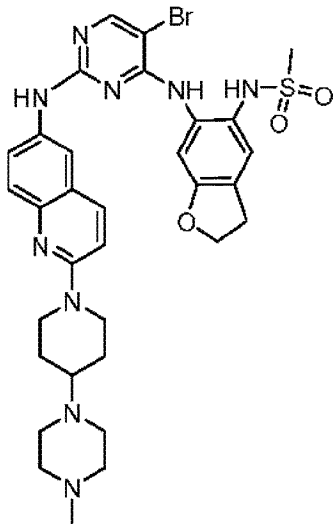


[1360] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 692.[1361] 실시예 247: *N*

-(6-((5-브로모-2-((2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1362]



[1363] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 709.[1364] 실시예 248: *N*

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설포아마이드의 제조

설펜아마이드의 제조

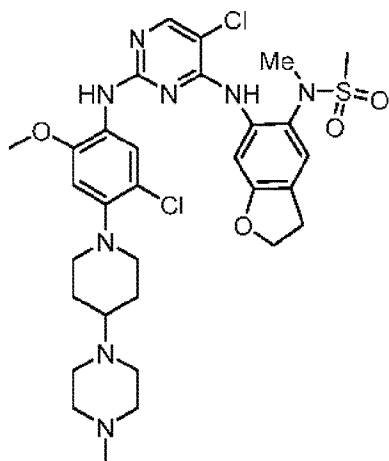
[1373] 상기 단계 3)에서 제조된 화합물 (1 eq.)과 반응하는 아닐린 (0.6 eq)을 아세트산 (0.3 M) : 1.25 M HCl/메탄올 용액 = 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 밀폐하여 120 °C에서 3 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (10% 메탄올/다이클로로메탄)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 35%)을 얻었다.

[M+H]⁺ = 671.

[1374] 실시예 249: N

-(6-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설펜아마이드의 제조

[1375]



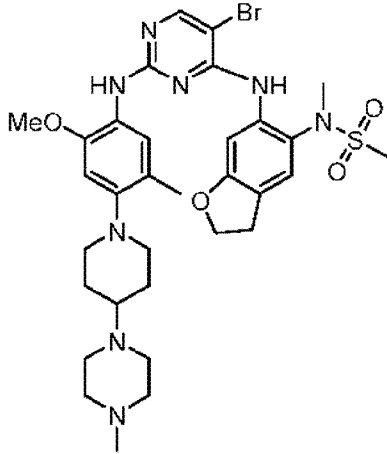
[1376] 실시예 248의 단계 4)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 691.

[1377] 실시예 250: N

-(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설펜아마이드의 제조

[1378]

[1379] 단계 1) *N*

-(6-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설포아마이드의 제조

[1380] 상기 실시예 248의 단계 2)에서 제조된 화합물 (1 eq.)을 아이소프로필알코올 (0.3 M)에 풀히고 5-브로모-2,4-다이클로로피리미딘 (2 eq.)과 중탄산나트륨 (4 eq.)를 가한 후 65 °C에서 40 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)로 풀힌 후 증류수 세척하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (40% 테트라하이드로퓨란/헥세인)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 52%)을 얻었다.

[1381] 단계 2) *N*

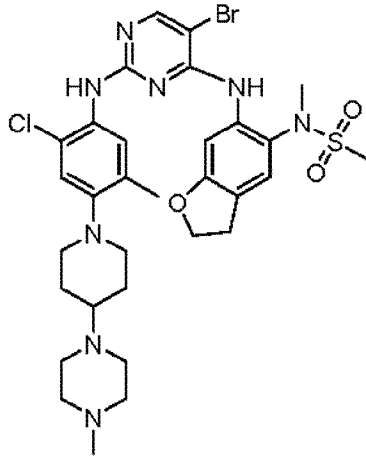
-(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설포아마이드의 제조

[1382] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물 (1 eq.)과 상응하는 아닐린 (0.6 eq.)을 아세트산 (0.3 M) : 1.25 M HCl/메탄올 용액 = 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 밀폐하여 120 °C에서 3 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (10% 메탄올/다이클로로메탄)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 29%)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.23-3.13 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.68-2.54 (m, 5H), 2.45-2.23 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 2H). [M+H]⁺ = 716.

[1383] 실시예 251: *N*

-((6-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드의 제조

[1384]



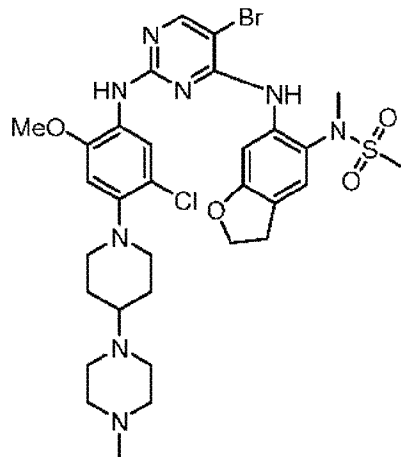
[1385] 실시예 250의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 720$.

[1386] 실시예 252: *N*

-((6-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드의 제조

[1387]



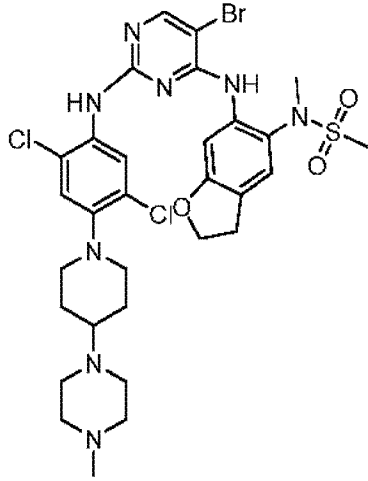
[1388] 실시예 250의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 736$.

[1389] 실시예 253: *N*

-((6-((5-브로모-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드의 제조

[1390]



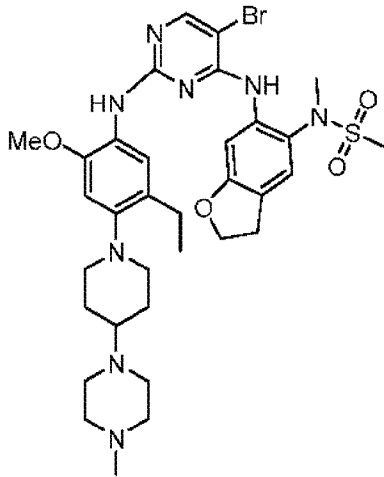
[1391] 실시예 250의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 740.

[1392] 실시예 254: N

-((6-((5-브로모-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설포아마이드의 제조

[1393]



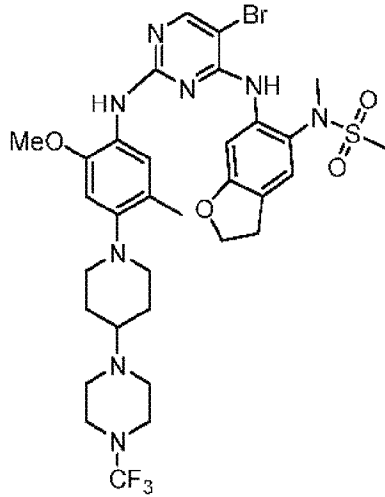
[1394] 실시예 250의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 730.

[1395] 실시예 255: N

-((6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-(트라이플루오로메틸)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설포아마이드의 제조

[1396]

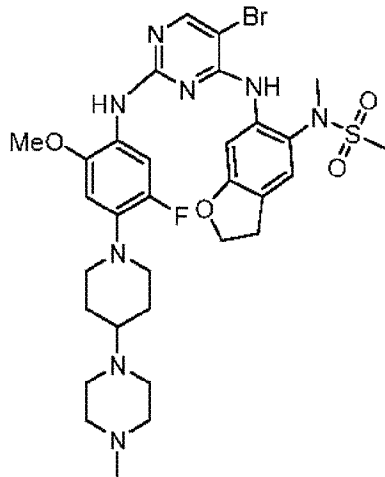


[1397] 실시예 250의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 770.[1398] 실시예 256: *N*

-(6-((5-브로모-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설포아마이드의 제조

[1399]

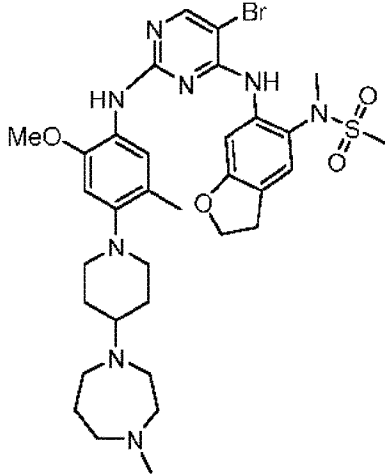


[1400] 실시예 250의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 720.[1401] 실시예 257: *N*

-(6-((5-브로모-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설포아마이드의 제조

[1402]



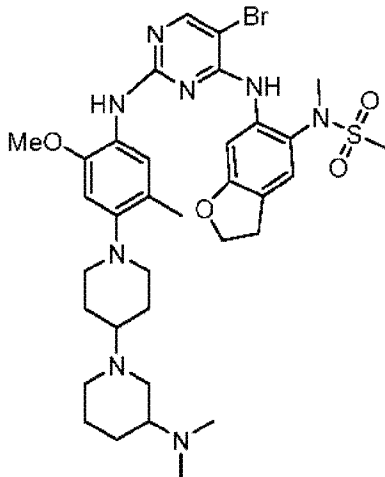
[1403] 실시예 250의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 730.

[1404] 실시예 258: N

-(6-((5-브로모-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설폰아마이드의 제조

[1405]



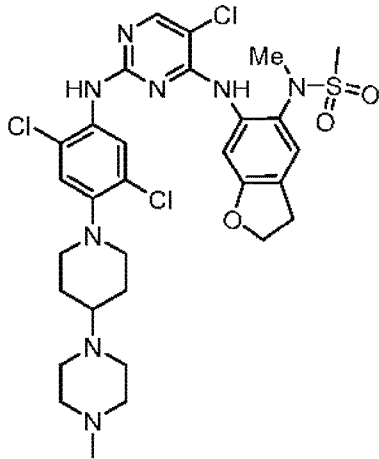
[1406] 실시예 250의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 744.

[1407] 실시예 259: N

-(6-((5-클로로-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설폰아마이드의 제조

[1408]

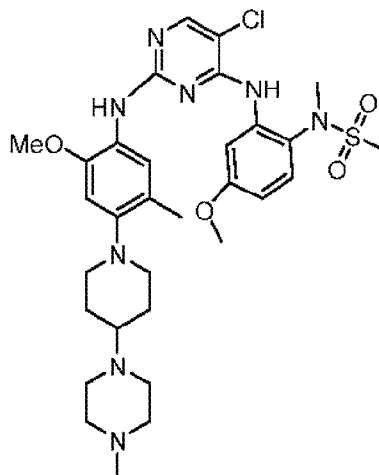


[1409] 실시예 248의 단계 4)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 696.[1410] 실시예 260: *N*

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)-*N*-메틸메탄설포아마이드의 제조

[1411]

[1412] 단계 1) *N*-(4-메톡시-2-나이트로페닐)-*N*-메틸메탄설포아마이드의 제조

[1413] 상기 실시예 229의 단계 1)에서 제조된 화합물 (1 eq.)를 아세톤에 묽히고, 4 N NaOH 용액 (10 eq.)를 가한 후 0 °C에서 다이메틸 설페이트 (1.8 eq.)를 천천히 첨가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 감압 증류한 후 0 °C에서 1 N HCl 용액으로 pH를 5~6으로 조절하였다. 결과로 생성된 노란색 고체를 감압 여과하여 별도의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[1414] 단계 2) *N*-(2-아미노-4-메톡시페닐)-*N*-메틸메탄설포아마이드의 제조

[1415] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물을 테트라하이드로퓨란 : 메탄올 : 물 = 18 : 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 철 분말와 염화 암모늄을 가한 후 85 °C에서 3시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후 농축하여 표제화합물 (수율: 95%,

2 단계)를 얻었다.

[1416] 단계 3) *N*-(2-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)(메틸)아미노)-4-

[1417] 메톡시페닐)메탄설포아마이드의 제조

[1418] 상기 단계 2)에서 제조된 화합물 (1 eq.)을 아이소프로필알코올 (0.3 M)에
 묻히고 2,4,5-트라이클로로피리미딘 (2 eq.)과 중탄산나트륨 (4 eq.)를 가한 후 65
 °C에서 40 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응
 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로
 세척하여 감압 여과한 후 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)로
 묻힌 후 증류수 세척하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤,
 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (40%
 테트라하이드로퓨란/헥세인)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 60%)을 얻었다.

[1419] 단계 4) *N*

-((2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페
 닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)-*N*-메틸메탄설포아마이드의
 제조

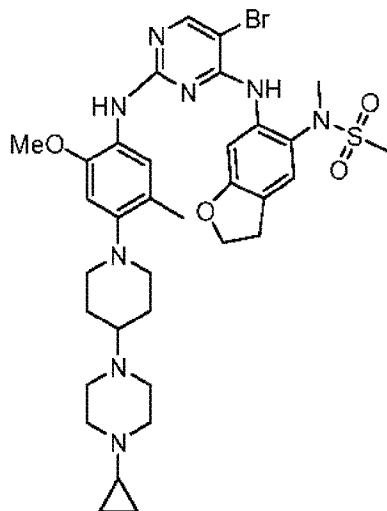
[1420] 상기 단계 3)에서 제조된 화합물 (1 eq.)과 상응하는 아닐린 (0.6 eq)을 아세트산
 (0.3 M) : 1.25 M HCl/메탄올 용액 = 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 밀폐하여 120 °C에서
 3 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 반응 혼합물을 상온으로
 냉각시키고 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)와 포화
 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로
 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (10%
 메탄올/다이클로로메탄)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 35%)을 얻었다.

[M+H]⁺ = 659.

[1421] 실시예 261: *N*

-((6-((5-브로모-2-((4-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡
 시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-
N-메틸메탄설포아마이드의 제조

[1422]

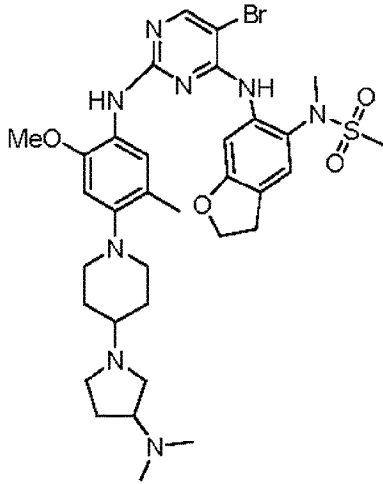


[1423] 실시예 250의 단계 2)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 742$.

[1424] 실시예 262: *N*

-(6-((5-브로모-2-((4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드의 제조

[1425]

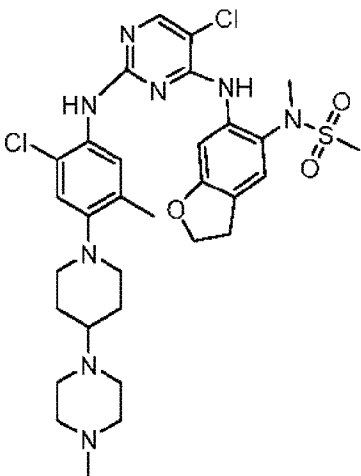


[1426] 실시예 250의 단계 2)에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 730$.

[1427] 실시예 263: *N*

-(6-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드의 제조

[1428]



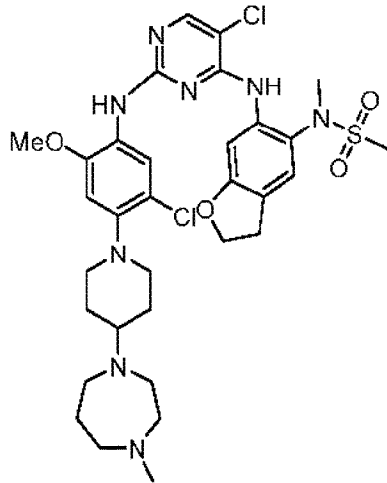
[1429] 실시예 248의 단계 4)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[M+H]^+ = 675$.

[1430] 실시예 264: *N*

-(6-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메

틸메탄설폰아마이드의 제조

[1431]

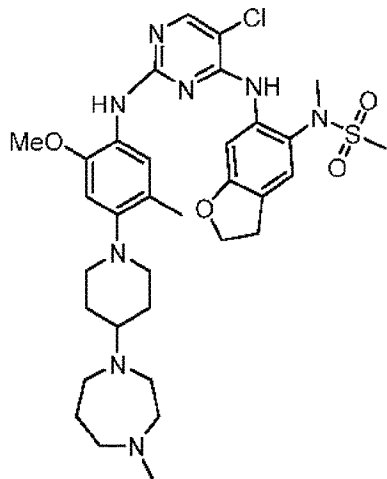


[1432] 실시예 248의 단계 4)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 705.[1433] 실시예 265: *N*

-((6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드의 제조

[1434]

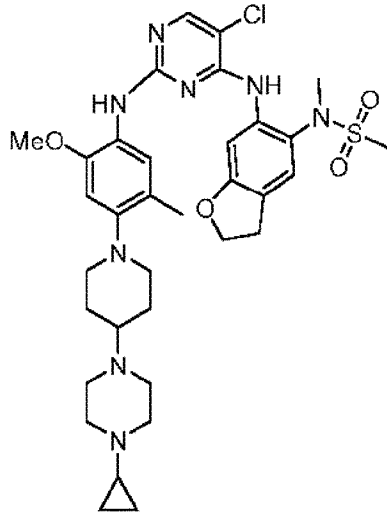


[1435] 실시예 248의 단계 4)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 685.[1436] 실시예 266: *N*

-((6-((5-클로로-2-((4-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드의 제조

[1437]



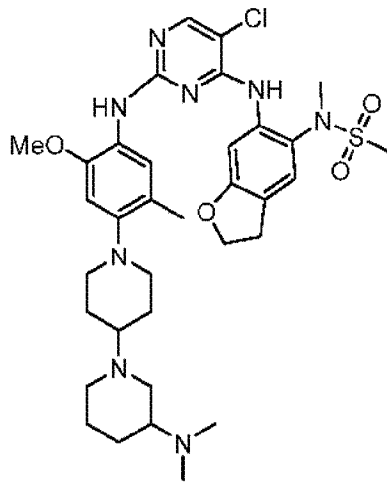
[1438] 실시예 248의 단계 4)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 697.

[1439] 실시예 267: N

-(6-((5-클로로-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설포아마이드의 제조

[1440]



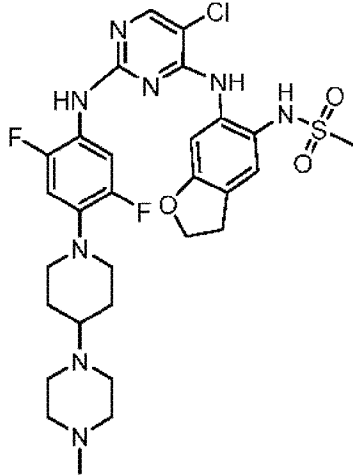
[1441] 실시예 248의 단계 4)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 699.

[1442] 실시예 268: N

-(6-((5-클로로-2-((2,5-다이플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1443]



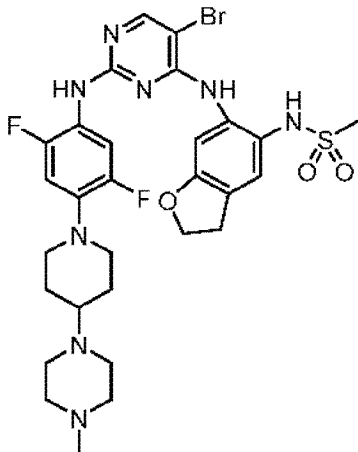
[1444] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 649.

[1445] 실시예 269: N

-((5-((5-브로모-2-((2,5-다이플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-4-일)메탄설포아마이드의 제조

[1446]



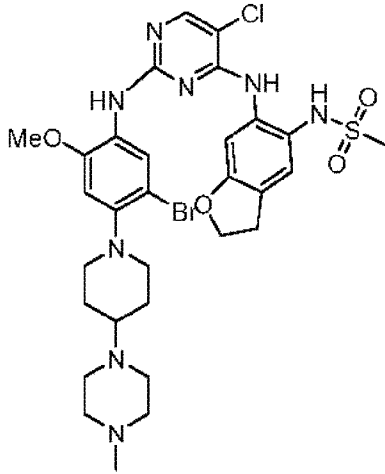
[1447] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 649.

[1448] 실시예 270: N

-((6-((2-((5-브로모-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1449]

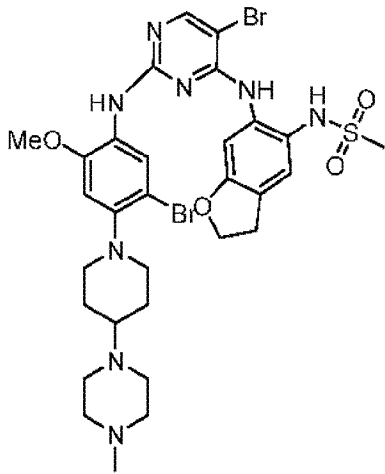


[1450] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.18 (t, $J = 8.7$ Hz, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.65 (t, $J = 10.8$ Hz, 3H), 2.59-2.50 (m, 4H), 2.43-2.25 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 722$.

[1451] 실시예 271: *N*

-(6-((2-((5-브로모-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[1452]

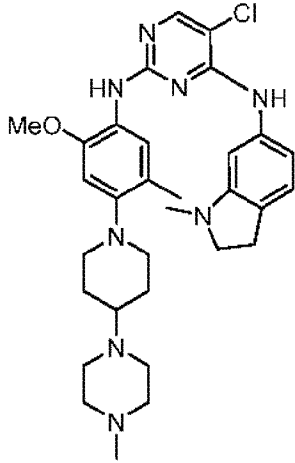


[1453] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 766$.

[1454] 실시예 272: 5-클로로-*N*²

-(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*²-(1-메틸인돌린-6-일)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

[1455]



[1456] 단계 1) 1-메틸-6-나이트로인돌린의 제조

[1457] 6-나이트로인돌린 (1 eq.)을 아세톤 (0.3 M)에 묽히고, 탄산칼륨 (4 eq.)을 가하고, 메틸 아이오다이드 (2 eq.)을 가한 후 50 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결된 후 감압 증류 하여 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제화합물을 얻었다 (수율: 68%)

[1458] 단계 2) 1-메틸인돌린-6-아민의 제조

[1459] 상기 단계 2) 에서 제조된 화합물을 테트라하이드로퓨란 : 메탄올 : 물 = 18 : 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 철 분말와 염화 암모늄을 가한 후 85 °C에서 3시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후 농축하여 표제화합물 (수율: 70%)를 얻었다.

[1460] 단계 3) *N*-(2,5-다이클로로피리미딘-4-일)-1-메틸인돌린-6-아민의 제조

[1461] 상기 단계 3) 에서 제조된 화합물 (1 eq.)을 아이소프로필알코올 (0.3 M)에 묽히고 2,4,5-트라이클로로피리미딘 (2 eq.)과 중탄산나트륨 (4 eq.)를 가한 후 65 °C에서 40 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)로 묽힌 후 증류수 세척하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (40% 테트라하이드로퓨란/헥세인)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 61%)을 얻었다.

[1462] 단계 4) 5-클로로-*N*²

(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*⁴-(1-메틸인돌린-6-일)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

[1463] 상기 단계 4)에서 제조된 화합물 (1 eq.)과 상응하는 아닐린 (0.6 eq.)을 아세트산 (0.3 M) : 1.25 M HCl/메탄올 용액 = 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 밀폐하여 120 °C에서 3 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로

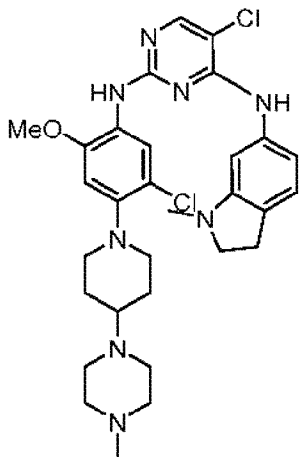
건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (10% 메탄올/다이클로로메탄)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 35%)을 얻었다.

$[M+H]^+ = 577$.

[1464] 실시예 273: 5-클로로- N^2

-(5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)- N^4 -(1-메틸인돌린-6-일)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

[1465]



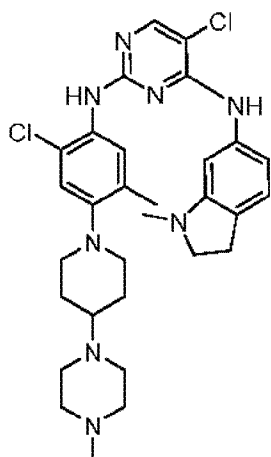
[1466] 실시예 272의 단계 4와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 597$.

[1467] 실시예 274: 5-클로로- N^2

-(2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)- N^4 -(1-메틸인돌린-6-일)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

[1468]



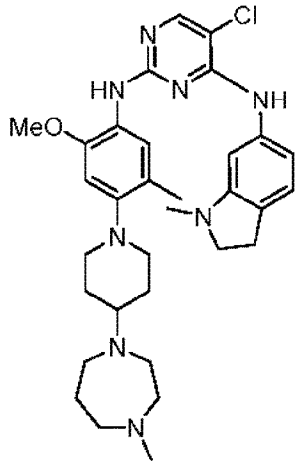
[1469] 실시예 272의 단계 4와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 581$.

[1470] 실시예 275: 5-클로로- N^2

-(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)- N^4 -(1-메틸인돌린-6-일)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

[1471]



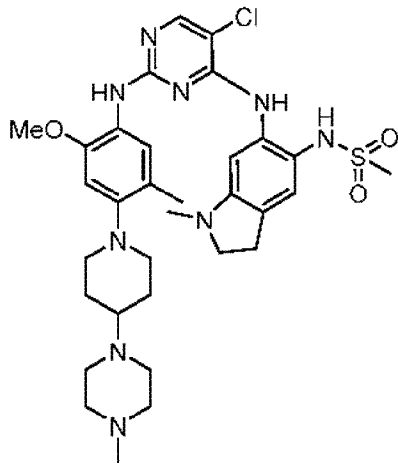
[1472] 실시예 272의 단계 4와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

[M+H]⁺ = 591.

[1473] 실시예 276: N

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1-메틸인돌린-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1474]



[1475] 단계 1) 5-브로모-6-나이트로인돌린의 제조

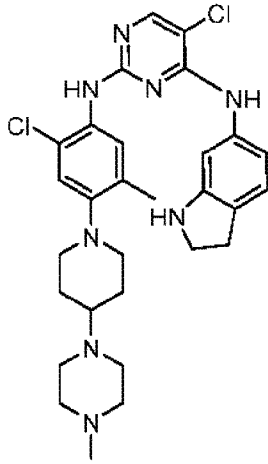
[1476] 5-브로모인돌린 (4.5 g, 22.7 mmol)을 황산 (98%, 20 mL)에 녹인 후 질산 칼륨 (2.35 g, 23 mmol)을 0 °C에서 천천히 가하고, 0-10 °C에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되면 얼음물에 천천히 가하고, 포화 탄산나트륨 용액으로 pH를 8이 되도록 조절하였다. 결과로 생성된 고체를 감압 여과 하여 별도의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[1477] 단계 2) 5-브로모-1-메틸-6-나이트로인돌린의 제조

[1478] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물 (2.2 g, 9 mmol)을 아세톤 (30 mL)에 풀히고, 탄산칼륨 (5 g, 36 mmol)을 가하고, 메틸 아이오다이드 (0.9 mL, 14.4 mmol)을 가한 후 50 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결된 후 감압 증류 하여 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제화합물 (1.57 g)을 얻었다 (수율: 68%, 2 단계)

- [1479] 단계 3) *N*-(1-메틸-6-나이트로인돌린-5-일)메탄설폰아마이드의 제조
- [1480] 상기 단계 2)에서 제조된 화합물 (200 mg, 0.78 mmol), 메탄설폰아마이드 (220 mg, 3 eq.), 탄산 세슘 (1 g, 4 eq.), Xantphos (90 mg, 0.2 eq.), Pd(OAc)₂ (20 mg, 0.1 eq.)를 dioxane에 묶히고 10 분 동안 degas한 후 100 °C에서 24시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결되면 셀라이트가 충전된 필터로 감압 여과 한 후 에틸 아세테이트, 증류수, 포화염수로 세척하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제화합물 (88 mg, 수율: 42%)를 얻었다.
- [1481] 단계 4) *N*-(6-아미노-1-메틸인돌린-5-일)메탄설폰아마이드의 제조
- [1482] 상기 단계 3)에서 제조된 화합물을 테트라하이드로퓨란 : 메탄올 : 물 = 18 : 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 철 분말와 염화 암모늄을 가한 후 85 °C에서 3시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후 농축하여 표제화합물 (수율: 61%)를 얻었다.
- [1483] 단계 5) *N*-(6-((2,5-다이클로로-4-일)아미노)-1-메틸인돌린-5-일)메탄설폰아마이드의 제조
- [1484] 상기 단계 4)에서 제조된 화합물 (1 eq.)을 아이소프로필알코올 (0.3 M)에 묶히고 2,4,5-트라이클로로피리미딘 (2 eq.)과 중탄산나트륨 (4 eq.)를 가한 후 65 °C에서 40 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)로 묶힌 후 증류수 세척하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (40% 테트라하이드로퓨란/헥세인)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 61%)을 얻었다.
- [1485] 단계 6) *N*-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1-메틸인돌린-5-일)메탄설폰아마이드의 제조
- [1486] 상기 단계 5)에서 제조된 화합물 (1 eq.)과 상응하는 아닐린 (0.6 eq)을 아세트산 (0.3 M) : 1.25 M HCl/메탄올 용액 = 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 밀폐하여 120 °C에서 3 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (10% 메탄올/다이클로로메탄)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 35%)을 얻었다.
[M+H]⁺ = 670.
- [1487] 실시예 277: 5-클로로-*N*²-(2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*⁴-(인돌린-6-일)피리미딘-2,4-디아민의 제조

[1488]



[1489] 단계 1) tert-부틸 6-나이트로인돌린-1-카복실레이트의 제조

[1490] 6-나이트로인돌린 (1 eq.)을 다이클로로메탄 (0.3 M)에 물히고, 다이-tert-부틸 다이카보네이트 (2 eq.)와 DMAP (0.1 eq.)를 가한 후 상온에서 12 시간 동안 교반 시켰다. 반응이 종결되면 다이클로로메탄으로 물히고 포화염수로 세척한 후 감압 여과 및 감압 증류하여 별도의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[1491] 단계 2) tert-부틸 6-아미노인돌린-1-카복실레이트

[1492] 상기 단계 1) 에서 제조된 화합물을 테트라하이드로퓨란 : 메탄올 : 물 = 18 : 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 철 분말과 염화 암모늄을 가한 후 85 °C에서 3시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후 농축하여 표제화합물 (수율: 75%)를 얻었다.

[1493] 단계 3) tert-부틸

6-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)인돌린-1-카복실레이트의 제조

[1494] 상기 단계 2) 에서 제조된 화합물 (1 eq.)을 아이소프로필알코올 (0.3 M)에 물히고 2,4,5-트라이클로로피리미딘 (2 eq.)과 중탄산나트륨 (4 eq.)를 가한 후 65 °C에서 40 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 충전된 필터에 다이클로로메탄으로 세척하여 감압 여과한 후 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)로 물린 후 증류수 세척하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (40% 테트라하이드로퓨란/헥세인)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 65%)을 얻었다.

[1495] 단계 4) 5-클로로-N²-(2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-N⁴-(인돌린-6-일)피리미딘-2,4-디아민의 제조

[1496] 상기 단계 5)에서 제조된 화합물 (1 eq.)과 상응하는 아닐린 (0.6 eq.)을 아세트산 (0.3 M) : 1.25 M HCl/메탄올 용액 = 1 : 1 (부피비)에 녹인 후 밀폐하여 120 °C에서 3 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 결과의 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 아이소프로필알코올 : 클로로포름 = 1 : 4 (부피비)와 포화

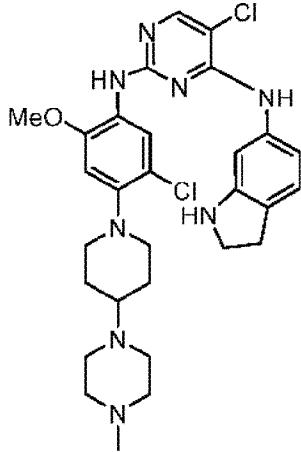
중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 그 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (10% 메탄올/다이클로로메탄)으로 분리하여 표제화합물 (수율: 35%)을 얻었다.

$[M+H]^+ = 567$.

[1497] 실시예 278: 5-클로로-*N*²

-(5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*⁴-(인돌린-6-일)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

[1498]



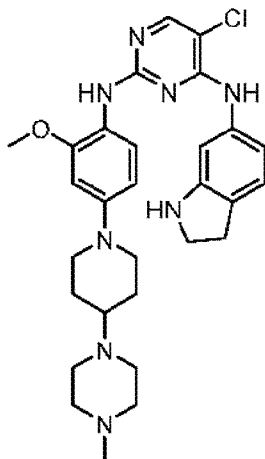
[1499] 실시예 277의 단계 4)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 583$.

[1500] 실시예 279: 5-클로로-*N*⁴-(인돌린-6-일)-*N*²

-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민의 제조

[1501]



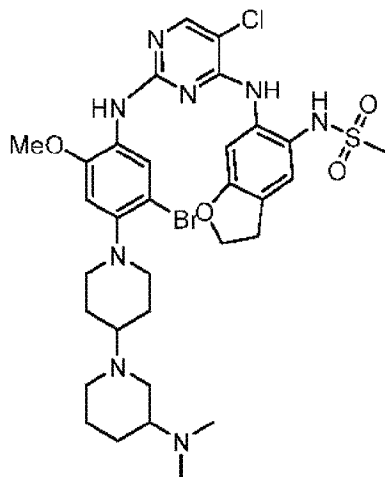
[1502] 실시예 277의 단계 4)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 549$.

[1503] 실시예 280: *N*

-(6-((2-((5-브로모-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드의 제조

[1504]

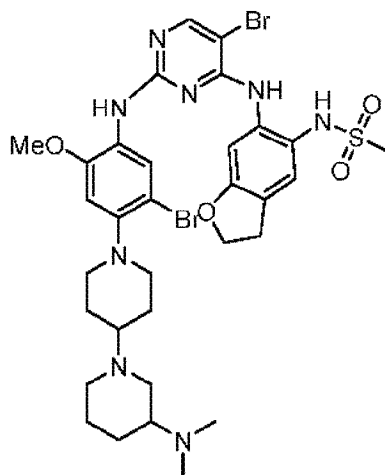


[1505] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
 $[M+H]^+ = 750$.

[1506] 실시예 281: *N*

-(6-((5-브로모-2-((5-브로모-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1507]

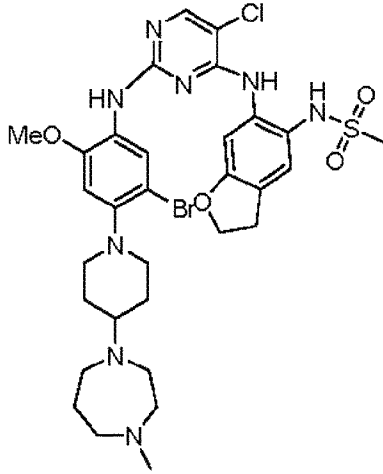


[1508] 상기 실시예 169의 단계 2)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
 $[M+H]^+ = 794$.

[1509] 실시예 282: *N*

-(6-((2-((5-브로모-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1510]

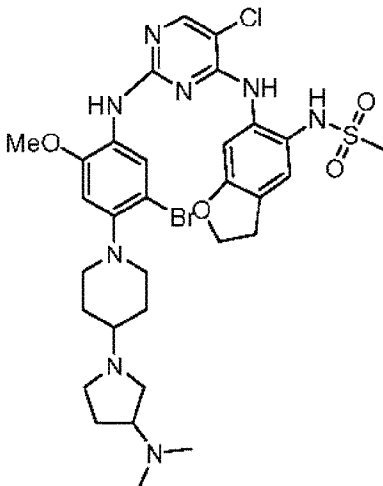


[1511] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
 $[M+H]^+ = 735$.

[1512] 실시예 283: N

-(6-((2-((5-브로모-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설포아마이드의 제조

[1513]



[1514] 상기 실시예 165의 단계 5)와 동일한 공정으로 수행하여 표제화합물을 얻었다.
 $[M+H]^+ = 735$.

[1515] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 신규 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 다음은 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[1516] [제제예]

[1517] 제제예 1: 정제(직접 가압)

[1518] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 14.1 mg, 크로스포비돈 USNF 0.8 mg 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 mg을 혼합하고 가압하여 정제로 만들었다.

[1519] 제제예 2: 정제(습식 조립)

- [1520] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 16.0 mg과 녹말 4.0 mg을 섞었다. 폴리솔베이트 80 0.3 mg을 순수한 물에 녹인 후 이 용액의 적당량을 첨가한 다음, 미립화하였다. 건조 후에 미립을 체질한 후 콜로이달 실리콘 디옥사이드 2.7 mg 및 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg과 섞었다. 미립을 가압하여 정제로 만들었다.
- [1521] 제제예 3 : 분말과 캡슐제
- [1522] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후에, 락토스 14.8 mg, 폴리비닐 피롤리돈 10.0 mg, 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg와 함께 섞었다. 혼합물을 적당한 장치를 사용하여 단단한 No. 5 젤라틴 캡슐에 채웠다.
- [1523] 제제예 4 : 주사제
- [1524] 활성성분으로서 100 mg을 함유시키고, 그 밖에도 만니톨 180 mg, Na₂HPO₄·12H₂O 26 mg 및 증류수 2974 mg를 함유시켜 주사제를 제조하였다.
- [1525] [실험예]
- [1526] 실험예 1. EGFR 키나아제 저해 활성 측정
- [1527] 본 실험예에서는 상기 실시예 1 내지 283에서 얻어진 화합물이 EGFR-wt, del19/T790M/C797S/ (EGFR-DTC), L858R/T790M/C797S (EGFR-LTC), del19/T790M (EGFR-DT), 및 L858R/T790M (EGFR-LT) 변이형을 발현하고 있는 Ba/F3 세포의 성장저해능을 확인하고자 하였다.
- [1528] Partneal Ba/F3 세포주는 EGFR 변이형이 도입되지 않은 세포다. 구체적으로 각각의 변이형을 발현하는 100,000 cell/ 1ml의 세포주를 96 well plate에 100 μ l 넣어 주었다. 2 mM의 화합물을 10 point, 1/4씩 연속 희석(serial dilution)하여 준비한다. 4 시간 후 화합물을 0.5 μ l (0.5% DMSO) 첨가하고, 5% CO₂의 37°C조건에서 72시간 동안 배양하였다. 배양 후, Celltiter glo assay 키트(Promega)를 사용하여 살아있는 세포 수를 측정하고, 각각의 화합물의 50% 성장 억제 값(GI50, μ M)을 측정하였다. 그 결과 정리하여 표 1에 나타내었다.

[1529] [표1]

실시예	GI ₅₀ Ba/F3 (μM)					
	Parental	EGFR-wt	EGFR-DT C	EGFR-LT C	EGFR-DT	EGFR-LT
1	E	D	C	nd	nd	nd
2	D	C	A	nd	nd	nd
3	D	D	C	nd	nd	nd
4	E	E	D	nd	nd	nd
5	B	C	A	nd	nd	nd
6	F	D	D	D	D	D
7	D	C	C	C	nd	nd
8	E	E	C	D	nd	nd
9	D	C	C	B	nd	nd
10	E	D	D	D	nd	nd
11	D	E	D	D	nd	nd
12	E	C	B	nd	nd	nd
13	D	D	C	nd	nd	nd
14	E	F	E	nd	nd	nd
15	D	D	C	C	A	C
16	D	E	D	nd	nd	nd
17	E	E	D	nd	nd	nd
18	C	B	D	D	D	D
19	E	D	D	D	D	D
20	E	E	D	D	D	D
21	F	E	D	D	D	E
22	D	E	D	D	B	E
23	C	C	C	C	C	D
24	D	C	A	A	A	A
25	D	D	C	C	nd	nd
26	E	C	B	B	nd	nd
27	E	E	C	D	nd	nd

28	E	E	D	D	nd	nd
29	F	F	F	F	nd	nd
30	F	F	E	E	nd	nd
31	E	E	D	E	nd	nd
32	E	E	E	E	nd	nd
33	E	E	E	E	nd	nd
34	E	E	D	C	nd	nd
35	C	C	B	B	nd	nd
36	E	D	C	C	nd	nd
37	F	F	F	F	nd	nd
38	D	C	B	B	B	C
39	D	C	A	A	C	B
40	E	D	B	C	nd	nd
41	E	D	C	D	nd	nd
42	D	D	B	C	nd	nd
43	D	C	C	B	nd	nd
44	D	D	B	B	B	C
45	D	D	B	B	B	C
46	E	E	E	nd	nd	nd
47	E	E	D	nd	nd	nd
48	E	E	D	nd	nd	nd
49	E	E	D	nd	nd	nd
50	D	D	C	nd	nd	nd
51	E	E	C	nd	nd	nd
52	C	C	B	nd	nd	nd
53	C	C	C	nd	nd	nd
54	E	C	E	nd	nd	nd
55	C	D	D	nd	nd	nd
56	E	D	D	D	C	D
57	D	D	D	D	C	D
58	C	C	C	C	C	D

59	D	D	D	nd	nd	nd
60	C	C	B	nd	nd	nd
61	D	E	E	nd	nd	nd
62	D	C	B	B	nd	nd
63	B	C	B	B	nd	nd
64	E	E	D	D	nd	nd
65	D	D	C	C	nd	nd
66	E	D	D	C	nd	nd
67	E	C	B	B	C	C
68	E	E	D	E	nd	nd
69	A	B	A	A	nd	nd
70	D	C	B	B	B	B
71	D	C	C	C	nd	nd
72	E	D	D	D	nd	nd
73	E	D	D	D	nd	nd
74	F	F	E	E	nd	nd
75	C	C	C	C	nd	nd
76	C	C	C	C	nd	nd
77	D	D	D	D	nd	nd
78	E	E	E	E	nd	nd
79	D	E	D	D	nd	nd
80	E	C	A	A	A	A
81	D	E	D	D	nd	nd
82	D	D	C	C	nd	nd
83	E	D	C	C	nd	nd
84	D	C	C	C	nd	nd
85	D	C	A	A	A	A
86	E	D	B	A	A	B
87	C	C	B	B	B	B
88	D	C	A	A	A	A
89	D	C	A	A	B	A

90	D	C	A	A	A	A
91	E	C	A	B	nd	nd
92	E	C	A	B	nd	nd
93	E	D	A	B	nd	nd
94	D	B	A	A	A	A
95	D	C	A	A	A	A
96	F	D	D	D	nd	nd
97	D	D	B	A	B	B
98	D	C	B	B	B	C
99	F	D	B	B	nd	nd
100	E	D	C	C	nd	nd
101	E	C	C	C	nd	nd
102	E	D	D	C	nd	nd
103	E	D	C	B	nd	nd
104	D	D	D	D	nd	nd
105	F	F	F	F	nd	nd
106	D	D	A	B	nd	nd
107	D	D	B	C	nd	nd
108	E	D	B	C	nd	nd
109	D	C	B	A	nd	nd
110	D	C	C	B	nd	nd
111	E	E	D	nd	D	E
112	C	C	B	B	nd	nd
113	E	E	D	D	nd	nd
114	D	D	C	C	nd	nd
115	E	C	A	A	C	B
116	E	D	B	C	nd	nd
117	E	D	D	D	nd	nd
118	F	D	C	C	nd	nd
119	E	D	D	D	nd	nd
120	F	E	E	E	nd	nd

121	F	E	E	E	nd	nd
122	D	C	C	B	nd	nd
123	E	D	C	C	nd	nd
124	C	C	B	B	nd	nd
125	C	C	B	C	nd	nd
126	E	E	C	D	nd	nd
127	F	F	E	E	nd	nd
128	E	E	D	D	nd	nd
129	F	E	E	E	nd	nd
130	D	D	D	B	nd	nd
131	D	C	B	A	A	B
132	D	D	C	C	nd	nd
133	D	D	C	C	nd	nd
134	C	C	B	B	C	C
135	D	D	C	C	nd	nd
136	D	D	C	C	nd	nd
137	E	D	C	C	nd	nd
138	D	E	C	C	nd	nd
139	D	E	D	D	nd	nd
140	D	C	B	A	A	B
141	F	D	D	D	nd	nd
142	D	D	C	B	D	D
143	C	C	C	C	D	D
144	D	D	D	C	D	C
145	E	E	C	C	nd	nd
146	E	D	C	C	nd	nd
147	D	D	B	B	B	B
148	D	D	C	C	C	D
149	C	C	C	B	C	C
150	D	D	B	B	C	C
151	D	C	A	A	A	A

152	D	C	A	A	A	A
153	E	D	C	C	C	D
154	E	E	C	D	D	E
155	C	B	A	A	A	B
156	C	A	A	A	A	A
157	D	C	C	B	B	B
158	E	D	A	A	B	B
159	E	C	A	A	A	A
160	E	D	B	C	C	C
161	E	E	C	D	C	D
162	E	D	C	E	E	E
163	F	E	C	E	E	E
164	F	E	C	E	E	E
165	E	D	B	B	B	B
166	D	C	A	A	nd	nd
167	E	D	C	E	E	E
168	E	B	A	A	A	A
169	D	C	A	A	A	A
170	C	B	A	A	A	A
171	C	B	A	A	A	B
172	C	C	A	A	B	A
173	C	C	B	B	A	A
174	D	C	A	B	A	A
175	F	D	B	B	C	C
176	D	C	A	A	B	B
177	E	E	B	A	C	C
178	E	D	A	B	B	B
179	D	C	C	B	C	B
180	E	D	B	B	B	B
181	E	D	C	B	B	B
182	F	E	B	B	B	B

183	B	A	A	A	A	A
184	D	B	C	A	A	A
185	D	D	D	B	nd	nd
186	C	B	B	B	nd	nd
187	D	C	B	B	nd	nd
188	D	C	A	A	B	B
189	D	B	A	A	A	B
190	C	C	B	B	A	A
191	E	C	A	A	A	A
192	C	B	A	A	A	A
193	D	C	A	B	C	C
194	C	C	B	B	B	C
195	C	C	B	B	nd	nd
196	E	D	A	C	A	B
197	E	C	B	C	A	C
198	nd	nd	nd	nd	nd	nd
199	C	C	A	A	A	B
200	C	C	B	B	A	B
201	B	A	A	A	A	A
202	C	C	B	B	A	B
203	E	D	B	B	A	C
204	E	B	A	B	A	B
205	E	B	A	A	A	A
206	E	C	A	B	A	A
207	E	C	B	B	B	A
208	E	C	A	B	A	A
209	E	C	A	B	B	A
210	E	D	C	B	B	B
211	E	C	B	A	A	B
212	E	C	B	A	A	A
213	E	C	B	B	A	C

214	E	C	B	B	A	A
215	E	C	B	B	A	B
216	E	B	A	B	A	A
217	D	C	A	A	A	A
218	D	C	A	C	A	B
219	E	C	A	B	A	A
220	B	D	C	C	C	B
221	D	C	B	B	B	B
222	E	C	A	C	A	A
223	E	E	D	D	C	C
224	C	D	B	B	C	B
225	E	D	A	B	B	B
226	D	C	B	B	B	B
227	C	A	A	B	A	A
228	C	C	A	B	B	A
229	E	D	B	C	A	B
230	E	D	C	C	B	C
231	E	E	C	C	C	C
232	E	D	B	C	B	C
233	E	D	B	B	B	B
234	E	E	C	C	C	C
235	E	D	B	C	B	C
236	E	E	C	C	C	C
237	E	D	C	A	C	A
238	E	E	E	C	E	C
239	E	D	D	C	B	B
240	E	D	C	A	C	A
241	E	D	C	B	C	A
242	E	E	E	B	D	A
243	E	D	C	A	C	A
244	C	B	B	A	A	A

245	E	E	B	A	C	A
246	E	D	C	A	C	A
247	E	D	C	C	B	C
248	E	C	B	A	A	A
249	E	C	B	A	A	A
250	E	C	A	A	A	A
251	E	C	B	A	A	B
252	E	B	B	A	A	A
253	C	D	A	B	B	B
254	D	D	A	B	A	B
255	E	E	B	C	B	C
256	C	C	B	C	A	C
257	C	E	A	C	B	C
258	C	D	A	C	B	C
259	D	D	A	C	B	B
260	E	C	C	C	A	B
261	E	B	C	B	A	B
262	B	C	B	B	A	B
263	F	D	D	C	C	C
264	E	C	B	B	A	A
265	D	C	B	B	B	B
266	E	E	D	C	B	C
267	D	D	C	B	B	B
268	E	D	C	C	B	B
269	E	D	C	C	B	B
270	D	D	A	A	A	A
271	E	E	A	A	A	A
272	E	E	D	D	D	D
273	D	B	D	C	D	C
274	D	B	E	D	D	D
275	D	C	D	D	C	D

276	E	D	C	C	B	C
277	E	F	F	F	E	E
278	E	F	E	F	F	E
279	E	E	E	E	C	D
280	E	B	C	A	A	A
281	C	C	B	A	A	A
282	E	C	C	B	A	A
283	E	C	C	B	A	A
BBT-176	D	D	C	C	B	C
TQB-3804	D	D	B	B	C	C
<p>[GI₅₀의 분류]</p> <p>A: 0.001 μM ~ 0.025 μM, B: 0.025 μM ~ 0.100 μM, C: 0.100 μM ~ 0.500 μM, D: 0.500 μM ~ 2.0 μM, E: 2.0 μM ~ 10.0 μM, F: > 10.0 Mm, nd: not determined</p>						

[1530]

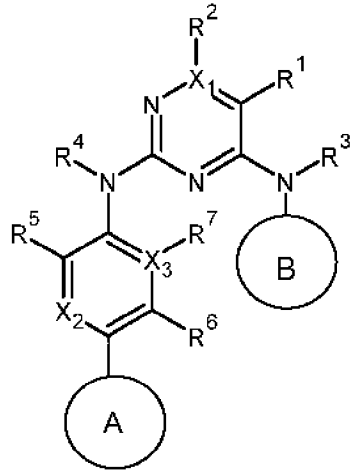
산업상 이용가능성

[1531] 이상에서 설명한 바와 같이, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 피리미딘 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 EGFR 단백질 키나아제에 대한 저해활성을 나타내므로, EGFR 단백질 키나아제에 의해 유발되는 비정상적인 세포 대사 및 당 대사로 유발되는 질환으로서 예를 들면 당뇨, 비만 등의 대사성질환 및 자궁내막암, 방광암, 위암, 폐암, 간암, 대장암, 소장암, 췌장암, 뇌암, 뼈암, 흑색종, 유방암, 경화성선종, 두경부암, 식도암, 갑상선암, 부갑상선암, 신장암, 육종, 전립선암, 요도암, 백혈병, 다발성골수종, 골수이형성증후군과 같은 혈액암, 호치킨병과 비호치킨림프종과 같은 림프종, 또는 섬유선종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 종양 질환의 예방 및 치료제로서 유용하다.

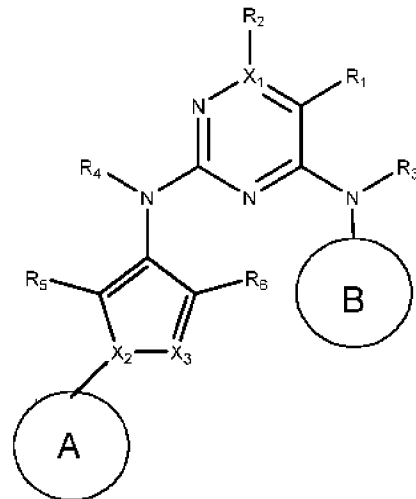
청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물:

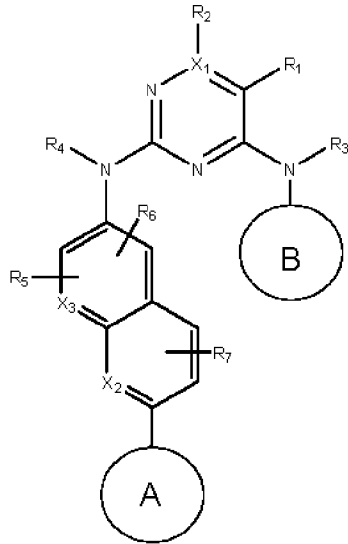
[화학식 10]



[화학식 11]



[화학식 12]



상기 화학식 10 내지 12에서,

R_1 는 수소; 히드록시기; 할로젠기; C_1 - C_{13} 알킬기; 또는 C_1 - C_6 알콕시기;이고,

R_2 는 수소; 할로젠기; C_1 - C_{13} 알킬기; C_3 - C_{10} 사이클릴기; 아미노기(- NR_8R_9); 또는 니트로기(- $N(O)_2$);이고,

R_3 는 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소; C_1 - C_{13} 알킬기; C_3 - C_{10} 사이클릴기; 설피드기(- SR_8); 술폰기(- $S(O)_2R_8$);또는 포스피릴기(- $P(O)R_8R_9$)이고;

R_5 , R_6 및 R_7 는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; C_1 - C_{13} 알킬기; C_1 - C_6 알콕시기; C_3 - C_{10} 사이클릴기; C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기; - $C(O)$ -(C_1 - C_{13} 알킬); 아미노기(- NR_8R_9); 니트로기(- $N(O)_2$);

아마이드기(- $(C=O)NR_8R_9$); 카르복실산기(- $C(O)OH$); 니트릴기(- CN); 유레아기(- $NR_8(C=O)NR_9$ -); 술폰아미드기(- $NHS(O)_2R_8$); 설피드기(- SR_8); 술폰기(- $S(O)_2R_8$);또는 포스피릴기(- $P(O)R_8R_9$)이고;

X_1 , X_2 및 X_3 은 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이고,

A는 C_1 - C_{13} 알킬기; 아미노기(- NR_8R_9); C_6 - C_{10} 아릴기; C_3 - C_{10} 사이클릴기; C_3 - C_{10} 헤테로아릴기; C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기; 또는 A는 R_6 과 연결된 탄소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, - $NHC(O)$ -, - $NHC(O)NH$ -, - $NHS(O)_2$ -, 또는 SO_2 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, 수소, C_1 - C_{13} 알킬기, C_6 - C_{10} 아릴기, C_3 - C_{10} 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 3 내지 7원(membered) 포화 고리를 형성하고;

B는 C_6 - C_{10} 아릴기; C_3 - C_{10} 사이클릴기; C_3 - C_{10} 헤테로아릴기; 또는 C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기; 이고,

X_1 또는 X_3 가 각각 독립적으로 질소일 때, R_2 또는 R_7 은 치환되지 않으며, 상기 C_1 - C_6 알콕시기, C_1 - C_{13} 알킬기 또는 C_3 - C_{10} 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C_1 - C_{13} 알킬기; C_1 - C_6 알콕시기; 아미노기(- NR_8R_9);

니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₈(C=O)NR₉-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₈R₉); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,

상기 C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-(C=O)R₈R₉); 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬기; 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알콕시기; C₆-C₁₀ 폐녹시; 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₈(C=O)NR₉-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₈R₉); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,

상기 R₈ 및 R₉은 각각 독립적으로 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 또는 R₈는 R₉과 연결된 질소 또는 탄소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, 수소, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 3 내지 7원(membered) 포화 고리를 형성하고, 상기 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함한다.

[청구항 2]

제 1항에 있어서,

R₁는 수소; 또는 할로젠기; 또는 C₁-C₃ 알킬기; 이고,

R₂는 수소; C₁-C₃ 알킬기; 또는 아미노기(-NR₈R₉); 이며,

R₃는 수소; C₁-C₃ 알킬기; 설피드기(-SR₈); 또는 술폰기(-S(O)₂R₈); 이고,

R₄는 수소; 또는 C₁-C₃ 알킬기;이며,

R₅는 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₃ 알킬기; 또는 C₁-C₆ 알콕시기; 이고,

R₆는 수소; 할로젠기; 또는 C₁-C₃ 알킬기; 이며,

R₇는 수소; 또는 C₁-C₃ 알킬기;인,

화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물.

[청구항 3]

제 1항에 있어서,

상기 A는 아미노기(-NR₈R₉); C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀

헤테로사이클릴기; 또는 A는 R₆과 연결된 탄소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, 수소, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 3 내지 7원(membered) 포화 고리를 형성하고; 상기 B는 C₆-C₁₀ 아릴기; 또는 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 인, 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물.

[청구항 4]

제 1항에 있어서,

R₁는 할로젠기; 이고,

R₂는 수소; 또는 아미노기(-NR₈R₉); 이며,

R₃는 수소; C₁-C₃ 알킬기; 또는 술폰기(-S(O)₂R₈); 이고,

R₄는 수소; 이며,

R₅는 수소; 할로젠기; 또는 C₁-C₆ 알콕시기; 이고,

R₆는 수소; 할로젠기; 또는 C₁-C₃ 알킬기; 이며,

R₇는 수소; 이며,

A는 피페라진, 피페리딘, 모르포린, 피롤리딘 및 이미다졸로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이며,

B는 벤젠, 사이아졸, 사이오펜, 피라졸, 벤조사이오펜, 피리다진, 피라진, 이미다졸, 옥사디아졸, 트리아졸, 퓨란, 피리미딘, 옥사졸, 피롤, 피리딘, 옥사디아졸, 트리아진, 시아디아졸, 이속사졸, 및 테트라졸로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인,

화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물.

[청구항 5]

제 1항에 있어서,

R₁는 Cl 또는 Br 이고,

R₂는 수소 또는 -NH₂ 이며,

R₃는 수소; -CH₃; 또는 -S(O)₂CH₃; 이고,

R₄는 수소; 이며,

R₅는 수소; Cl; Br; -OCH₃; -OCH₂CH₃ 또는 -OCH₂CF₃ 이고,

R₆는 수소; Cl; Br; F; -CH₃; 또는 -CF₃; 이며,

R₇는 수소; 이며,

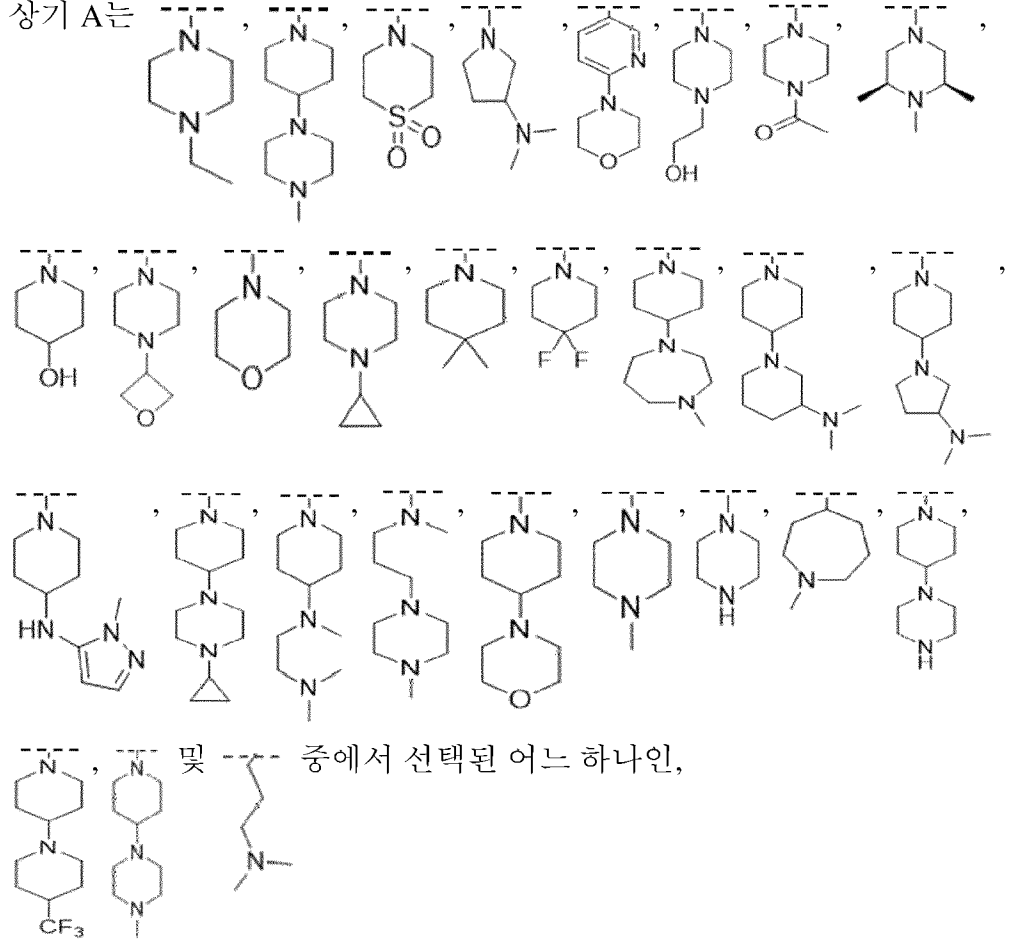
A는 피페라진, 피페리딘, 모르포린 및 피롤리딘로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이며,

B는 벤젠, 벤조사이아졸, 퀴놀린 및 퀴녹살린으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인,

화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물.

[청구항 6] 제 1항에 있어서,

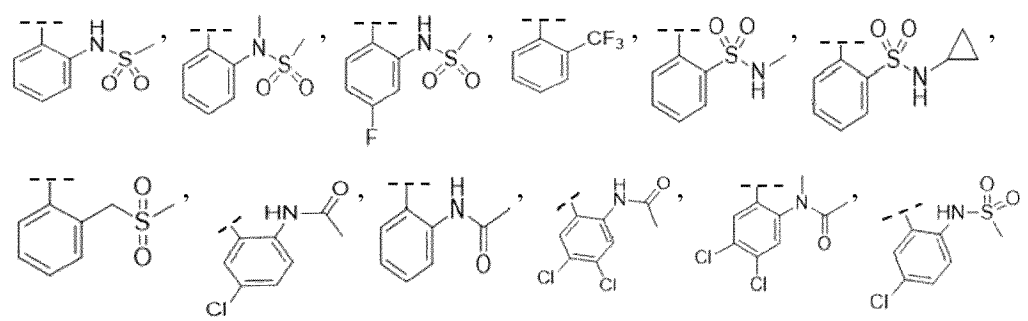
상기 A는

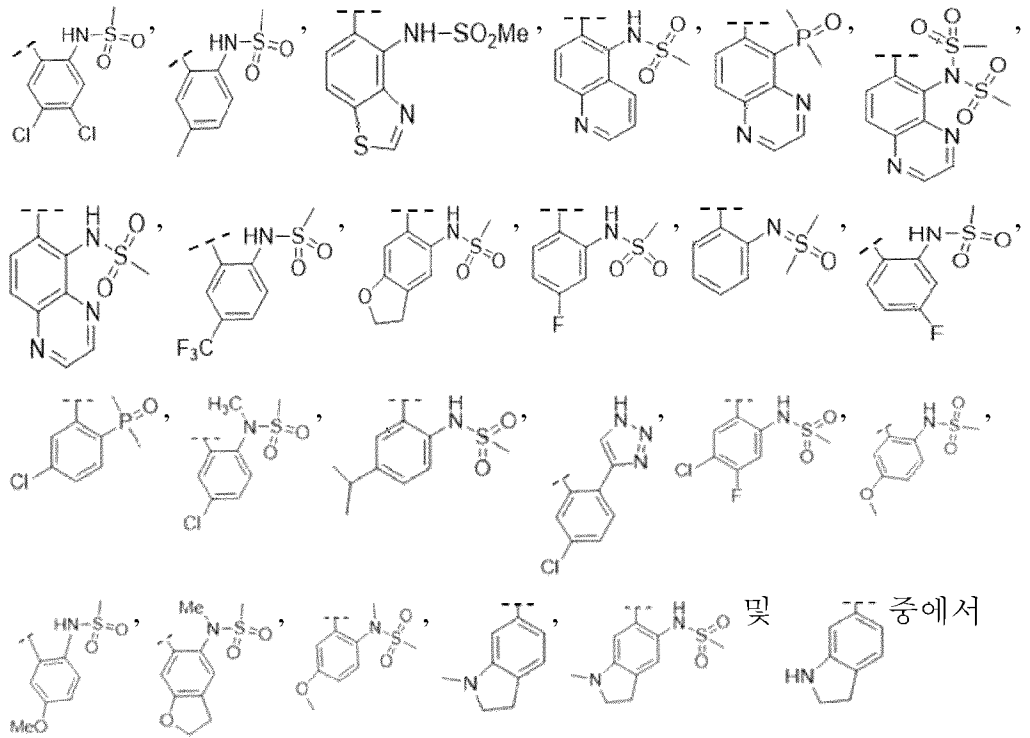


화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물.

[청구항 7] 제 1항에 있어서,

상기 B는





선택된 어느 하나인,

화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물.

[청구항 8]

제 1항에 있어서,

R_1 는 Cl 또는 Br 이고,

R_2 는 수소 또는 $-NH_2$ 이며,

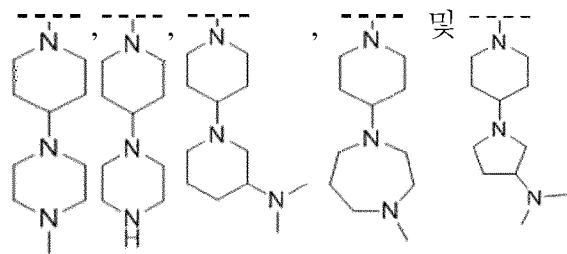
R_3 는 수소; $-CH_3$; 또는 $-S(O)_2CH_3$; 이고,

R_4 는 수소; 이며,

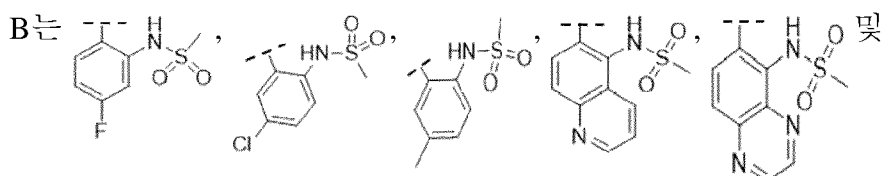
R_5 는 수소; Cl; Br; $-OCH_3$; $-OCH_2CH_3$ 또는 $-OCH_2CF_3$ 이고,

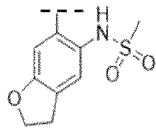
R_6 는 수소; Cl; Br; F; $-CH_3$; 또는 $-CF_3$; 이며,

R_7 는 수소; 이며,

A는  으로 이루어진 군에서

선택된 어느 하나이며,





으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인,

화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물.

[청구항 9]

제 1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물번호 1 내지 283로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물:

화합물번호 1: *N*

-(2-((5-클로로-2-((6-(4-에틸피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 2: *N*

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 3: *N*

-(2-((5-클로로-2-((6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 4: *N*

-(2-((5-클로로-2-((6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 5: *N*

-(2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 6: *N*

-(2-((5-클로로-2-((6-(1,1-다이옥시싸이오몰폴리노)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 7: *N*

-(2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 8: *N*

-(5-클로로-2-((6-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-(2-(메틸설포아마이드)페닐)메탄설포아마이드

;

화합물번호 9: *N*

-(5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-N-(2-(메틸설포아마이드)페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 10: N

-(5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-N-(2-(메틸설포아마이드)페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 11: N

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)-N-메틸설포아마이드;

화합물번호 12: N

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아마이드)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 13: N

-(2-((5-클로로-2-((6-몰폴리노피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아마이드)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 14: N

-(2-((5-클로로-2-((6-(4-(4-메틸피페라진-1-yl)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아마이드)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 15: N

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 16: N

-(2-((5-클로로-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 17: N

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 18: N

-(2-((5-클로로-2-((6-(4-(2-하이드록시메틸)피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 19: N

-(2-((2-((6-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 20: *N*

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-((3*S*,5*R*)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 21: *N*

-(2-((5-클로로-((6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 22: *N*

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 23: *N*

-(2-((5-클로로-2-((6-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 24: *N*

-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 25: *N*

-(2-((5-브로모-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 26: *N*

-(2-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 27: *N*

-(2-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 28: *N*

-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 29: *N*

-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-몰폴리노피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 30: *N*

-2-((5-브로모-2-((6-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설펜아마이드;
화합물번호 31: N

-2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(4-몰폴리노피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설펜아마이드;
화합물번호 32: N

-2-((5-브로모-2-((6-(4,4-다이메틸피페리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설펜아마이드 ;
화합물번호 33: N

-2-((5-브로모-2-((6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설펜아마이드;
화합물번호 34: N

-2-((5-브로모-2-((2-클로로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설펜아마이드;
화합물번호 35: N

-2-((5-브로모-2-((2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설펜아마이드 ;
화합물번호 36: N

-2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설펜아마이드;
화합물번호 37: N

-2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(4-(1-메틸-4-일)피페라진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설펜아마이드;
화합물번호 38: N

-2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설펜아마이드;
화합물번호 39: N

-2-((5-브로모-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설펜아마이드;
화합물번호 40: N

-2-((5-브로모-2-((4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설펜아마이드;

화합물번호 41: *N*

-2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 42: *N*

-2-((5-브로모-2-((4-(4-4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 43: *N*

-2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 44: *N*

-2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 45: *N*

-2-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)플루오로페닐)메탄설포아마이드;

화합물번호 46: 5-클로로-*N*²

-2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*⁴-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미딘-2,4-디아민;

화합물번호 47: 5-클로로-*N*²

-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*⁴-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미딘-2,4-디아민;

화합물번호 48: 5-클로로-*N*²-(4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)-*N*⁴

-2-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미딘-2,4-디아민;

화합물번호 49: 5-클로로-*N*²-(6-몰폴리노피리딘-3-일)-*N*⁴

-2-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미딘-2,4-디아민;

화합물번호 50:

2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드;

화합물번호 51:

2-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드;

화합물번호 52:

2-((5-클로로-2-((6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아

미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드;

화합물번호 53:

2-((5-클로로-2-((6-몰폴리노피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드;

화합물번호 54:

2-((5-클로로-2-((6-(4-에틸피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드;

화합물번호 55:

2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드;

화합물번호 56:

2-((5-클로로-2-((6-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드;

화합물번호 57:

2-((5-클로로-2-((6-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드;

화합물번호 58:

2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤젠설포아마이드;

화합물번호 59:

2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-사이클로프로필벤젠설포아마이드;

화합물번호 60:

2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-사이클로프로필벤젠설포아마이드;

화합물번호 61:

2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-사이클로프로필벤젠설포아마이드;

화합물번호 62: 5-클로로-*N*²

-(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*⁴-(2-(메틸설포닐)메틸)페닐)피리미딘-2,4-다이아민;

화합물번호 63: 5-클로로-*N*²

-(3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-*N*⁴-(2-(메틸설포닐)메틸)페닐)피리미딘-2,4-다이아민;

화합물번호 64: 5-클로로-*N*²

-(2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-*N*⁴-(2-

(메틸설포닐)메틸)페닐)피리미딘-2,4-다이아민;

화합물번호 65: *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드;

화합물번호 66: *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드;

화합물번호 67: *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드;

화합물번호 68: *N*

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드;

화합물번호 69: *N*

-(2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드;

화합물번호 70: *N*

-(2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드;

화합물번호 71: *N*

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드;

화합물번호 72: *N*

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드;

화합물번호 73: *N*

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드;

화합물번호 74: *N*

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((6-몰폴리노피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드;

화합물번호 75: *N*

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드;

화합물번호 76: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드;

화합물번호 77: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아세트아마이드;

화합물번호 78: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)-N-메틸아세트아마이드;

화합물번호 79: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)-N-메틸아세트아마이드;

화합물번호 80: N

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설펜아마이드;

화합물번호 81: N

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설펜아마이드;

화합물번호 82: N

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설펜아마이드;

화합물번호 83: N

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설펜아마이드;

화합물번호 84: N

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설펜아마이드;

화합물번호 85: N

-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노-4-클로로)페닐)메탄설펜아마이드;

화합물번호 86: N

-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로)페닐)메탄설펜아마이드;

화합물번호 87: N

-(2-((5-브로모-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 88: N

-(2-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 89: N

-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 90: N

-(2-((5-브로모-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 91: N

-(2-((5-브로모-2-((4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 92: N

-(2-((5-브로모-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 93: N

-(2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 94: N

-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 95: N

-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 96: N

-(2-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 97: N

-2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 98: N

-2-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 99: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 100: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 101: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 102: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)아민노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 103: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 104: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((4-(4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 105: N

-(4,5-다이클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(메틸(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)아미노)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 106: N

-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 107: N

-2-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸페닐)메탄설폰아마이드;
화합물번호 108: N

-2-((5-브로모-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(4-메톡시-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸페닐)메탄설폰아마이드;
화합물번호 109: N

-2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸페닐)메탄설폰아마이드;
화합물번호 110: N

-5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-N-(4-(메틸설폰아마이드)벤조[d]싸이아졸-5-일)메탄설폰아마이드;
화합물번호 111: N

-5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-N-(4-(메틸설폰아마이드)벤조[d]싸이아졸-5-일)메탄설폰아마이드;
화합물번호 112: N

-5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-N-(4-(메틸설폰아마이드)벤조[d]싸이아졸-5-일)메탄설폰아마이드;
화합물번호 113: N

-5-클로로-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-N-(4-(메틸설폰아마이드)벤조[d]싸이아졸-5-일)메탄설폰아마이드;
화합물번호 114: N

-5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-N-(4-(메틸설폰아마이드)벤조[d]싸이아졸-5-일)메탄설폰아마이드;
화합물번호 115: N

-6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀린-5-일)메탄설폰아마이드;
화합물번호 116: N

-6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀린-5-일)메탄설폰아마이드;
화합물번호 117: N

-6-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-몰폴리노피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀린-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 118: N

-(6-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메톡시피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀린-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 119: N

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀린-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 120: N

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 121: N

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 122:

(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;

화합물번호 123:

(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;

화합물번호 124:

(6-((5-클로로-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;

화합물번호 125:

(6-((5-클로로-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;

화합물번호 126:

(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;

화합물번호 127:

(6-((5-클로로-2-((6-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴놀살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;

화합물번호 128:

(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;

화합물번호 129:

4-(5-((5-클로로-4-((5-(다이메틸포스포릴)퀴녹살린-6-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시피리딘-2-일)싸이오몰폴린 1,1-다이옥사이드;

화합물번호 130:

(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;

화합물번호 131: *N*

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 132: *N*

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 133: *N*

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 134: *N*

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 135: *N*

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-6-((3*S*,5*R*)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 136: *N*

-(6-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 137: *N*

-(2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 138: *N*

-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 139: N

-2-((5-클로로-2-((4-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 140: N

-6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 141: N

-2-((6-아미노-5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 142:

((2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)이미노)다이메틸- λ^6 -설파논;

화합물번호 143:

((2-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)이미노)다이메틸- λ^6 -설파논;

화합물번호 144:

((2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)이미노)다이메틸- λ^6 -설파논;

화합물번호 145: N

-2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(1-메틸아제판-4-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 146: N

-2-((5-브로모-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 147: N

-2-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 148: N

-2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(트라이플루오로메틸)-[1,4'-바이

피페리딘]-1'-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 149: *N*

-(2-((5-브로모-2-((5-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 150: *N*

-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(트라이플루오로메틸)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 151: *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 152: *N*-(4-클로로-2-((6-클로로-3-((

-2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-1,2,4-트리아진-5-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 153 :

(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)다이메틸포스핀옥사이드;

화합물번호 154 :

(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)다이메틸포스핀옥사이드;

화합물번호 155 : *N*

-(2-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 156 : *N*

-(2-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 157 : *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 158 : *N*

-4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 159 : N

-4-클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 159 : N

-4-클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 160 : N

-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-아이소프로필페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 161 : N

-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-아이소프로필페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 162 : N

-4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 163 : N

-4-클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 164 : N

-2-((6-클로로-3-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-1,2,4-트리아진-5-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 165 : N

-6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 166 : 5-클로로-N4-(5-클로로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)-N2-(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-디아민;

화합물번호 167 : *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((1-(3-(다이메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 168 : *N*

-(6-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 169 : *N*

-(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 170 : *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 171 : *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 172 : *N*

-(6-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 173 : *N*

-(6-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 174 : *N*

-(6-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 175 : *N*

-(6-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 176 : *N*

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄

설폰아마이드;

화합물번호 177 : *N*

-2-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 178 : *N*

-2-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 179 : *N*

-4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 180 : *N*

-4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 181 : *N*

-4-클로로-2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 182 : *N*

-4-클로로-2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 183 : *N*

-6-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드.

화합물번호 184 : *N*

-6-((5-브로모-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 185 : 5-클로로-*N*⁴-(5-클로로-2-(1*H*-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-*N*²-(2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민;

화합물번호 186 : 5-클로로-*N*⁴-(5-클로로-2-(1*H*-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-*N*²-(5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피

리미딘-2,4-다이아민;

화합물번호 187 : 5-브로모- N^4 -(5-클로로-2-(1*H*-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)- N^2 -(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민;

화합물번호 188 : *N*

-(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 189 : *N*

-(6-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 190 :

(6-((5-클로로-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;

화합물번호 191 : *N*

-(2-((5-브로모-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)메탄설폰아마이드 ;

화합물번호 192 :

(6-((5-브로모-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드.

화합물번호 193 :

(6-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;

화합물번호 194 :

(6-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)퀴녹살린-5-일)다이메틸포스핀 옥사이드;

화합물번호 195 : 5-브로모- N^4 -(5-클로로-2-(1*H*-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)- N^2 -(5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민;

화합물번호 196 : *N*

-(6-((5-브로모-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨

란-5-일)메탄설편아마이드;

화합물번호 197 : N

-(6-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설편아마이드;

화합물번호 198 : N

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄설편아마이드;

화합물번호 199 : N

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설편아마이드;

;

화합물번호 200 : N

-(2-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설편아마이드;

;

화합물번호 201 : N

-(2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설편아마이드.

화합물번호 202 : N

-(2-((5-클로로-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설편아마이드;

화합물번호 203 : N

-(2-((5-클로로-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설편아마이드;

;

화합물번호 204 : N

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설편아마이드;

화합물번호 205 : N

-(6-((5-클로로-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설편아마이드;

화합물번호 206 : N

-(6-((5-클로로-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)

메탄설펜아마이드;

화합물번호 207 : N

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설펜아마이드;

화합물번호 208 : N

-(6-((5-클로로-2-((4-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설펜아마이드;

화합물번호 209 : N

-(6-((5-클로로-2-((4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설펜아마이드;

화합물번호 210 : N

-(6-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설펜아마이드;

화합물번호 211 : N

-(6-((5-브로모-2-((4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설펜아마이드;

화합물번호 212 : N

-(6-((5-브로모-2-((4-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설펜아마이드;

화합물번호 213 : N

-(6-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설펜아마이드;

화합물번호 214 : N

-(6-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설펜아마이드;

화합물번호 215 : N

-(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설펜아마이드;

화합물번호 216 : N

-6-((5-브로모-2-((5-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 217 : N

-6-((5-브로모-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 218 : N

-6-((5-클로로-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 219 : N

-6-((5-클로로-2-((5-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 220 : N

-6-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 221 : N

-6-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 222 : N

-6-((5-클로로-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 223 : N

-6-((5-클로로-2-((2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 224 : N-6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 225 : N

-6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-(트라이플루오로메틸)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 226 : N

-(4-클로로-2-((5-클로로-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-N-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 227 : N

-(2-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)-N-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 228 : N

-(2-((5-브로모-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-클로로페닐)-N-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 229 : N

-(2-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 230 : N

-(2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 231 : N

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 232 : N

-(2-((5-클로로-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 233 : N

-(2-((5-클로로-2-((4-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 234 : N

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(트라이플루오로메틸)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 235 : N

-(2-((5-클로로-2-((4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄

설폰아마이드;

화합물번호 236 : N

-(2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 237 : N

-(2-((5-클로로-2-((5-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;

화합물번호 238 : N

-(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 239 : N

-(6-((5-브로모-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 240 : N

-(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 241 : N

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 242 : N

-(6-((5-클로로-2-((5-플루오로-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 243 : N

-(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 244 : N

-(6-((5-브로모-2-((3-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 245 : N

-(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(트라이플루오로메틸)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 246 : *N*

-(6-((5-브로모-2-((2-클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 247 : *N*

-(6-((5-브로모-2-((2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 248 : *N*

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 249 : *N*

-(6-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 250 : *N*

-(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 251 : *N*

-(6-((5-브로모-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 252 : *N*

-(6-((5-브로모-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 253 : *N*

-(6-((5-브로모-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 254 : *N*

-(6-((5-브로모-2-((5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-

N-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 255 : *N*

-(6-((5-브로모-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-(트라이플루오로메틸)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 256 : *N*

-(6-((5-브로모-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 257 : *N*

-(6-((5-브로모-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 258 : *N*

-(6-((5-브로모-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 259 : *N*

-(6-((5-클로로-2-((2,5-다이클로로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 260 : *N*

-(2-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 261 : *N*

-(6-((5-브로모-2-((4-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 262 : *N*

-(6-((5-브로모-2-((4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 263 : *N*

-(6-((5-클로로-2-((2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-*N*-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 264 : *N*

-(6-((5-클로로-2-((5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 265 : N

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 266 : N

-(6-((5-클로로-2-((4-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 267 : N

-(6-((5-클로로-2-((4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-N-메틸메탄설폰아마이드;

화합물번호 268 : N

-(6-((5-클로로-2-((2,5-다이플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 269 : N

-(5-((5-브로모-2-((2,5-다이플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-4-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 270 : N

-(6-((2-((5-브로모-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 271 : N

-(6-((2-((5-브로모-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 272 : 5-클로로-N²

-(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-N⁴-(1-메틸인돌린-6-일)피리미딘-2,4-다이아민;

화합물번호 273 : 5-클로로-N²

-(5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-N⁴-(1-메틸인돌린-6-일)피리미딘-2,4-다이아민;

화합물번호 274 : 5-클로로-N²

-(2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)- N^4 -(1-메틸인돌린-6-일)피리미딘-2,4-다이아민;

화합물번호 275 : 5-클로로- N^2

-(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)- N^4 -(1-메틸인돌린-6-일)피리미딘-2,4-다이아민;

화합물번호 276 : N

-(6-((5-클로로-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1-메틸인돌린-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 277 : 5-클로로- N^2

-(2-클로로-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)- N^4 -(인돌린-6-일)피리미딘-2,4-다이아민;

화합물번호 278 : 5-클로로- N^2

-(5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)- N^4 -(인돌린-6-일)피리미딘-2,4-다이아민;

화합물번호 279 : 5-클로로- N^4 -(인돌린-6-일)- N^2

-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-2,4-다이아민;

화합물번호 280 : N

-(6-((2-((5-브로모-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 281 : N

-(6-((2-((5-브로모-2-((5-브로모-4-(3-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드;

화합물번호 282 : N

-(6-((2-((5-브로모-2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드; 및

화합물번호 283 : N

-(6-((2-((5-브로모-4-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)메탄설폰아마이드.

[청구항 10]

제1항에 있어서,

상기 약학적으로 허용 가능한 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 만델산, 타타르산, 시트르산, 아스코빈산, 팔미트산,

말레인산, 하이드록시말레인산, 벤조산, 하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산 및 툴루엔설폰산으로 구성된 군에서 선택되는 무기산 또는 유기산의 염인, 화학식 10, 11 또는 12로 표시되는 피리미딘 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물.

- [청구항 11] 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물이 유효성분으로 포함되어 있는, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 12] 제11항에 있어서, 상기 암이 EGFR 돌연변이로 유발되는 것을 특징으로 하는, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 13] 제11항에 있어서, 상기 약학 조성물은 EGFR 돌연변이를 갖는 환자에 적용되는, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 14] 제11항에 있어서, 상기 암은 교모세포종, 삼중음성 유방암, 대장암, 폐암, 역형성대세포림프종, 위장관 간질종양, 다발성골수종, 급성골수성백혈병, 간암, 위암, 갑상선암 및 두경부암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상인, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 15] 제14항에 있어서, 상기 암은 폐암인, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 16] 제11항에 있어서, 상기 약학 조성물은 EGFR 관련 돌연변이인 엑손19결손/T790M/C797S의 삼중 돌연변이 또는 L858R/T790M/C797S의 삼중 돌연변이를 보유한 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 암의 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 17] 제11항에 있어서, 상기 약학 조성물은 EGFR 관련 돌연변이인 엑손19결손/T790M의 이중 돌연변이 또는 L858R/T790M의 이중 돌연변이를 보유한 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 암의 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 18] 제11항에 있어서, 상기 약학 조성물은 EGFR 관련 돌연변이인 엑손19결손 돌연변이 또는 L858R 돌연변이를 보유한 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 암의 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/004702

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 401/12(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 401/12(2006.01); A23L 33/10(2016.01); A61K 31/675(2006.01); C07D 403/12(2006.01); C07D 413/12(2006.01); C07F 9/6506(2006.01); C07F 9/6558(2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal), STN (registry, caplus) & keywords: 피리미딘(pyrimidine), 암(cancer), 단백질 키나아제(protein kinase), EGFR 돌연변이(EGFR mutation)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
DX	KR 10-2018-0135781 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 21 December 2018 (2018-12-21) See claims 1, 10 and 12-16; and paragraphs [0129] and [0335]-[0336].	1-18
X	WO 2020-216371 A1 (JIANGSU SIMCERE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 29 October 2020 (2020-10-29) See claims 1 and 30; and pages 20 and 195.	1-18
X	CN 112538072 A (QILU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 23 March 2021. See claims 1-29; and paragraphs [0150]-[0151] and [0155].	1-18
X	CN 110305161 A (JINAN UNIVERSITY et al.) 08 October 2019 (2019-10-08) See claims 1-19; and paragraphs [0111], [0121]-[0123] and [0509]-[0511].	1-7,9-18
A	WO 2010-146133 A1 (CELLZOME LIMITED) 23 December 2010 (2010-12-23) See entire document.	1-18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 01 July 2022		Date of mailing of the international search report 01 July 2022
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/004702

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2018-0135781	A	21 December 2018	AU	2020-286361	A1	16 January 2020
				AU	286361	B2	19 November 2020
				CN	110740999	A	31 January 2020
				EP	3640246	A1	22 April 2020
				EP	3640246	A4	05 August 2020
				JP	2020-523360	A	06 August 2020
				JP	6945015	B2	06 October 2021
				KR	10-2018-0135815	A	21 December 2018
				KR	10-2023156	B1	19 September 2019
				MX	2019014548	A	07 February 2020
				US	11253516	B2	22 February 2022
				US	2020-0179384	A1	11 June 2020
				WO	2018-230934	A1	20 December 2018
				WO	2020-216371	A1	29 October 2020
CN	112538072	A	23 March 2021	None			
CN	110305161	A	08 October 2019	None			
WO	2010-146133	A1	23 December 2010	CA	2763730	A1	23 December 2010
				EP	2443106	A1	25 April 2012
				US	2012-0172384	A1	05 July 2012

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07D 401/12(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 401/12(2006.01); A23L 33/10(2016.01); A61K 31/675(2006.01); C07D 403/12(2006.01); C07D 413/12(2006.01); C07F 9/6506(2006.01); C07F 9/6558(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(registry, caplus) & 키워드: 피리미딘(pyrimidine), 암(cancer), 단백질 키나아제(protein kinase), EGFR 돌연변이(EGFR mutation)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
DX	KR 10-2018-0135781 A (한국화학연구원) 2018.12.21 청구항 1, 10, 12-16; 단락 [0129], [0335]-[0336]	1-18
X	WO 2020-216371 A1 (JIANGSU SIMCERE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2020.10.29 청구항 1, 30; 페이지 20, 195	1-18
X	CN 112538072 A (QILU PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 2021.03.23 청구항 1-29; 단락 [0150]-[0151], [0155]	1-18
X	CN 110305161 A (JINAN UNIVERSITY 등) 2019.10.08 청구항 1-19; 단락 [0111], [0121]-[0123], [0509]-[0511]	1-7,9-18
A	WO 2010-146133 A1 (CELLZOME LIMITED) 2010.12.23 전문	1-18
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일	
2022년07월01일(01.07.2022)	2022년07월01일(01.07.2022)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관	
대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)	허주형	
팩스 번호 +82-42-481-8578	전화번호 +82-42-481-5373	

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2018-0135781 A	2018/12/21	AU 2020-286361 A1	2020/01/16
		AU 286361 B2	2020/11/19
		CN 110740999 A	2020/01/31
		EP 3640246 A1	2020/04/22
		EP 3640246 A4	2020/08/05
		JP 2020-523360 A	2020/08/06
		JP 6945015 B2	2021/10/06
		KR 10-2018-0135815 A	2018/12/21
		KR 10-2023156 B1	2019/09/19
		MX 2019014548 A	2020/02/07
		US 11253516 B2	2022/02/22
		US 2020-0179384 A1	2020/06/11
		WO 2018-230934 A1	2018/12/20
WO 2020-216371 A1	2020/10/29	CN 113166103 A	2021/07/23
CN 112538072 A	2021/03/23	없음	
CN 110305161 A	2019/10/08	없음	
WO 2010-146133 A1	2010/12/23	CA 2763730 A1	2010/12/23
		EP 2443106 A1	2012/04/25
		US 2012-0172384 A1	2012/07/05