

발명의 설명

발명의 명칭: HER2 변이에 유효한 신규 골격 유도체와 이를 포함하는 약학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 HER2 변이를 지니는 암종에 대하여 키나아제 활성을 억제하는 효과가 있는 신규한 화합물에 관한 것이다. 또한 본 발명은 이러한 신규한 화합물을 함유하는 항암 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 상피세포 성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor; EGFR)란 수용체 부분과 티로신 키나아제 부분으로 이루어진 단백질로서 세포막을 통과하여 세포 외부의 신호를 세포 내부로 전달하는 역할을 한다. EGFR/ERBB 단백질 패밀리에선 이러한 EGFR를 비롯하여 EGFR과 구조적으로 유사한 티로신 키나아제들이 포함되는데, 구체적으로 EGFR(ERBB1), HER2(Neu, ERBB2), HER3(ERBB3) 및 HER4(ERBB4)의 네 가지 구성원이 있다. EGFR 패밀리 키나아제들은 개체의 발달 과정에서 필수 기능을 수행하는데, 패밀리 구성원들 사이에서 이종다량체(heteromultimer)를 형성하는 방식으로 세포 성장, 혈관 신생 등 다양한 신호 전달 과정에 관여한다. 대부분의 고형암 세포에서 EGFR 패밀리 단백질이 비정상적으로 과발현되어 있거나 돌연변이가 빈번한 것으로 보고되고 있고, 이는 좋지 않은 예후와 관련되어 있다. 이러한 HER2의 변이 또는 EGFR 및 HER2 티로신 키나아제 도메인의 엑손 20 삽입과 같은 돌연변이는 EGFR와 HER2를 통상적인 활성 통제에서 벗어나게 하여 항시 활성화를 불러오는데 이는 비소세포성 폐암을 비롯한 다양한 암의 주요 병인으로 알려져 있다. 엑손 20 삽입형 돌연변이는 비소세포성 폐암에서 발견되는 세 번째로 흔한 상피세포 성장인자 수용체 돌연변이 군이다. 대표적인 HER2 엑손 20 삽입형 돌연변이는 A775_G776insYVMA로서 HER2 돌연변이의 85% 정도의 비중을 차지한다.
- [3] 상피세포 성장인자 수용체 티로신 키나아제 저해제에 대한 반응이 없으면서 이러한 돌연변이를 가지고 있는 암에 대해서는 거의 알려지지 않았기 때문에 효과적인 표적 치료가 어려운 상황이다. 따라서, 상피세포 성장인자 수용체 변이에 대한 항암 효과가 우수한 표적 치료 항암제로서 항종양 활성을 가지며 부작용이 없는 물질의 개발이 필요하다.

발명의 내용

기술적 과제

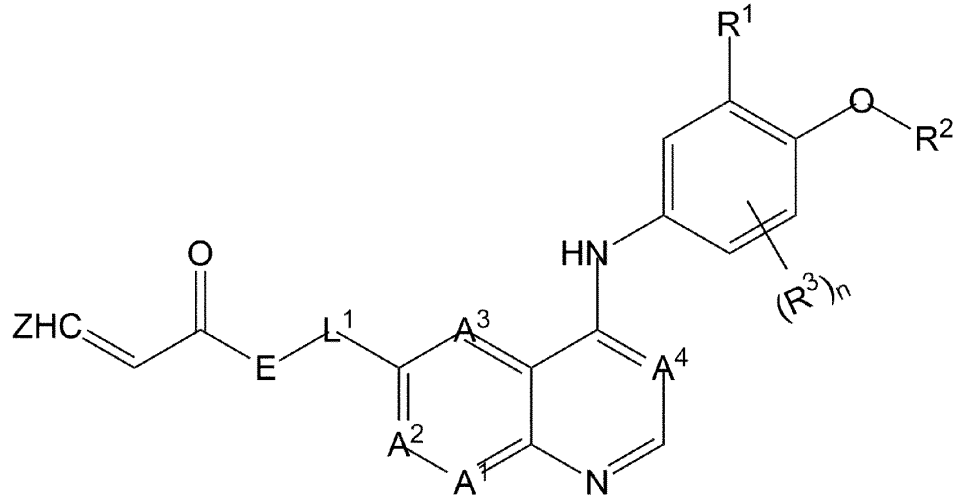
- [4] 본 발명의 기술적 과제는 변이가 일어난 HER2 키나아제의 활성을 억제할 수 있는 신규한 화합물을 제공하는데 있다. 더욱 바람직하게는 본 발명의 기술적 과제는 야생형(wild type) EGFR에 비하여 HER2 변이체를 더 강하게 저해하는 선택적 억제제 화합물을 제공하는데 있다.

과제 해결 수단

[5] 본 발명의 한 측면에서는 화학식 1로 정의하는 화합물 또는 그 토포이성질체, 그 입체이성질체 및 이들의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

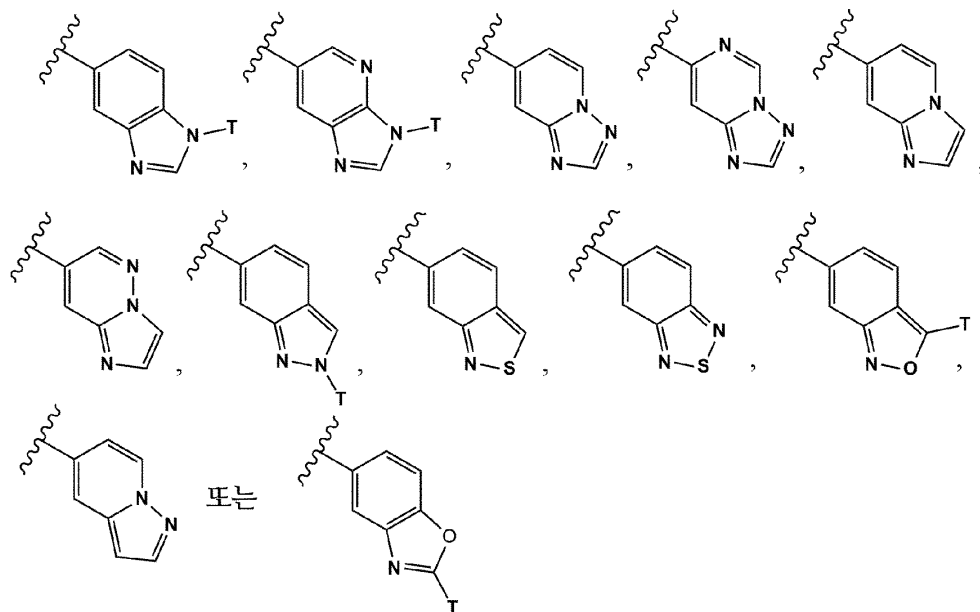
[6] [화학식 1]

[7]

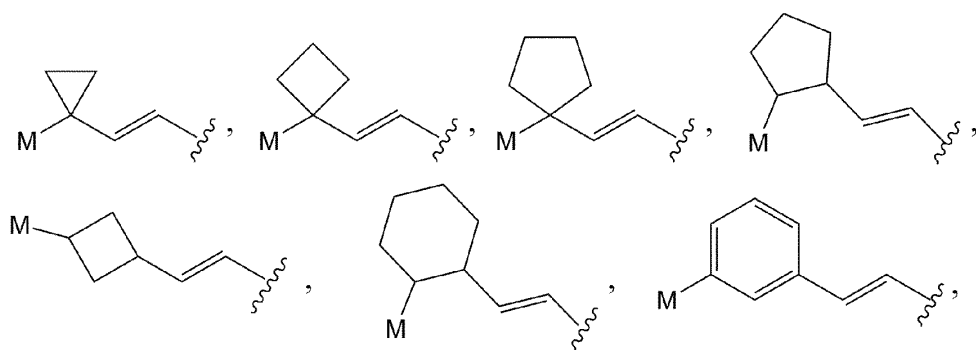


[8] 위 화학식에서 A¹과 A³은 서로 독립적으로 N 또는 CH이고, A²와 A⁴는 서로 독립적으로 N 또는 CR^a이고, 여기서 R^a는 H, CN, C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄알콕시이며, R¹은 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, CF₃ 또는 할로젠이며, R²는 육원-오원 융합 이중고리 헤테로아릴기 또는 육원-육원 융합 이중고리 헤테로아릴기이고, 이 때 선택적으로 상기 육원-오원 융합 이중고리 헤테로아릴기 또는 육원-육원 융합 이중고리 헤테로아릴기는 하나 혹은 복수의 수소 원자가 할로젠, C₁₋₄알킬과 C₁₋₄알콕시 중에서 선택하는 작용기로 각각 서로 독립적으로 치환될 수 있다. 한 구체적인 실시 형태에서 R²는 다음의 융합 이중고리 헤테로아릴 치환기 중에서 선택한다:

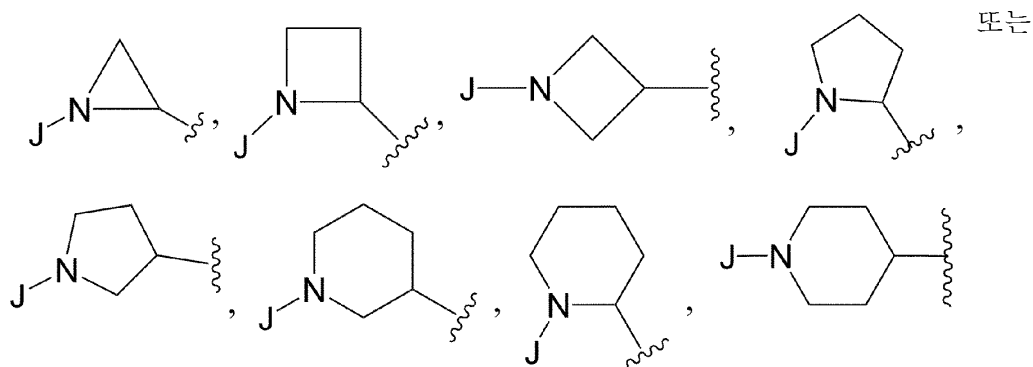
[9]



[10] 이 때 T는 H 또는 C₁₋₄알킬이다. 각각의 R³은 서로 독립적으로 할로젠, C₁₋₄알콕시 또는 C₁₋₄알킬이고, n은 0 내지 3의 정수이며, L¹은



CH=CH-M, -CH=CHQ¹M, -NR^bQ¹M, -OQ¹M, -S(=O)₂Q¹M, -N(Q²)C(=O)Q¹M, -C(=O)N(Q²)Q¹M, -C≡C-M 또는 -C≡C-Q¹M인데, 이 때 Q¹은 C₁₋₃알킬렌, Q²는 수소 또는 C₁₋₃알킬, R^b는 H 또는 C₁₋₃알킬, M은 상기 화학식에서 E 작용기로 연결되는 단일 결합이다. E는

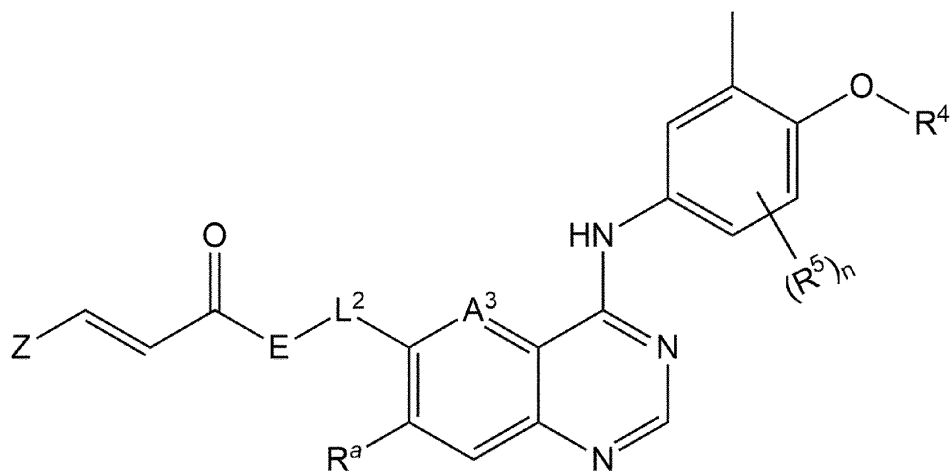


-NR^e-이고, 여기서 J는 -C(=O)CH=CHZ의 카르보닐기로 연결되는 단일 결합이다. 이 때 R^e는 H, C₁₋₄알킬 또는 C₃₋₆사이클로알킬이며, Z는 H, C₁₋₄알킬, X, -C₁₋₃알킬렌-X 또는 -C₁₋₃알킬렌-NR^dR^e이고, 이 때 X는 치환 또는 무치환 5~6원헤테로사이클로알킬이며, R^d와 R^e는 서로 독립적으로 H 또는 C₁₋₃알킬이고, 상기 치환 5~6원헤테로사이클로알킬은 해당 무치환 5~6원헤테로사이클로알킬 고리 중의 수소 하나 이상이 C₁₋₄알킬, 할로젠, CN, NO₂와 CF₃으로 이루어지는 군에서 각각 서로 독립적으로 선택하는 작용기로 치환된 고리이다.

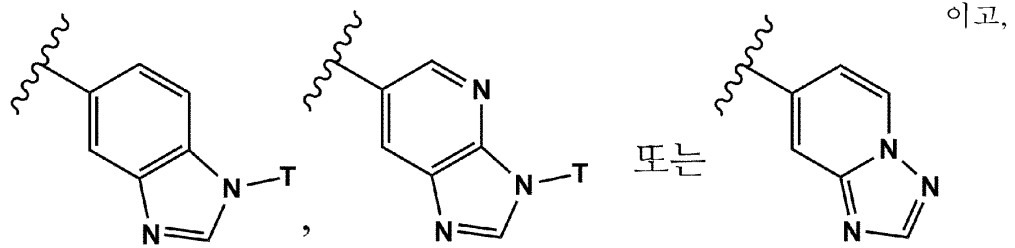
[11] 본 발명의 한 실시 형태에서 본 발명의 화합물 또는 그 토포이성질체, 그 입체이성질체 및 이들의 약학적으로 허용되는 염은 화학식 2의 구조를 지닌다.

[12] [화학식 2]

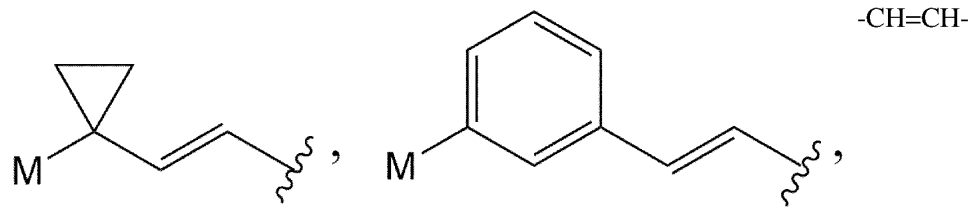
[13]



[14] 위 화학식에서 R⁴는



각각의 R^5 는 서로 독립적으로 할로젠 또는 C_{1-4} 알콕시이고, n 은 0 내지 3의 정수이며, R^a 는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이다. L^2 는

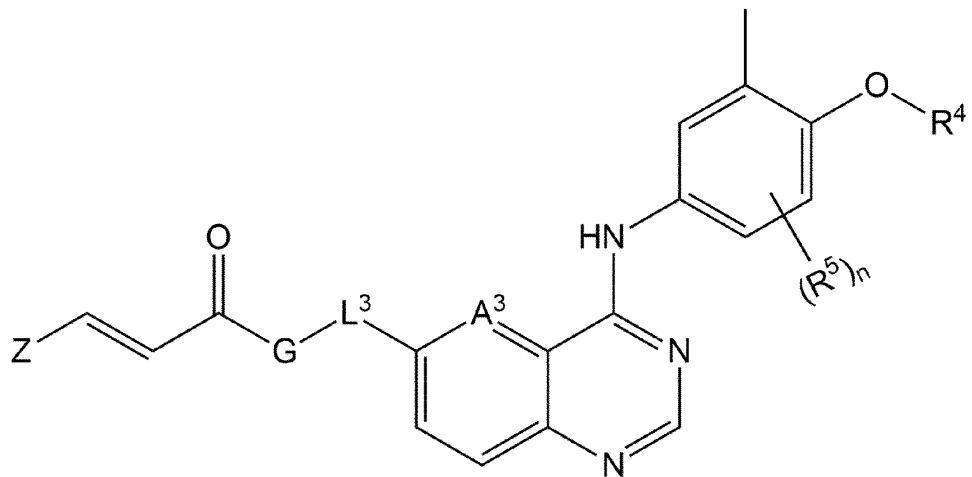


M , $-\text{CH}=\text{CHQ}^1M$, $-\text{NR}^b\text{Q}^1M$ 또는 $-\text{OQ}^1M$ 이다. A^3 , E, Z, T, Q^1 과 R^b 의 의미는 앞서 화학식 1에서 설명한 바와 동일하며, M 은 해당 탄소가 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}=\text{CHZ}$ 의 카르보닐기에 단일 결합으로 연결되어 있다는 표시이다.

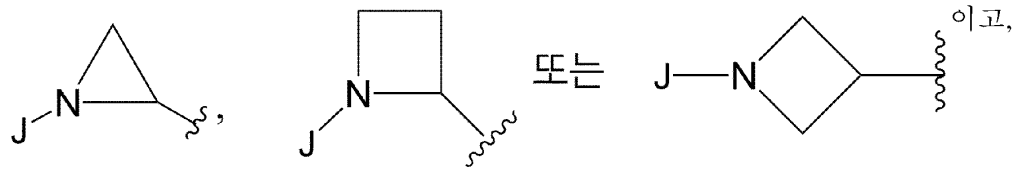
[15] 본 발명의 한 구체적인 실시 형태에서 본 발명의 화합물 또는 그 토포이성질체, 그 입체이성질체 및 이들의 약학적으로 허용되는 염은 화학식 3의 구조를 지닌다.

[16] [화학식 3]

[17]



[18] 화학식 3의 화합물에서 A^3 , R^4 , R^5 와 Z의 의미는 앞서 화학식 2에서 설명한 바와 동일하며, L^3 은 $-\text{CH}=\text{CH}-M$, $-\text{CH}=\text{CHQ}^1M$, $-\text{NR}^b\text{Q}^1M$ 또는 $-\text{OQ}^1M$ 이고, G는 $-\text{NR}^c-$,

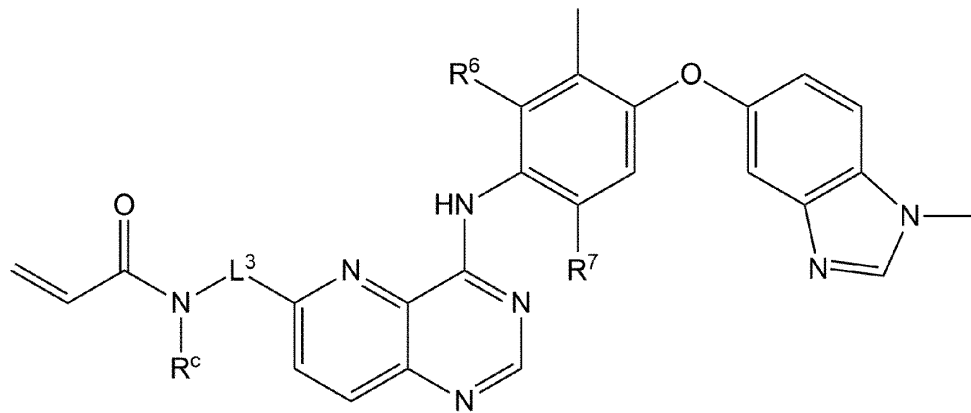


여기서 R^c 는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이며, J는 $-C(=O)CH=CHZ$ 의 카르보닐기로 연결되는 단일 결합이다.

[19] 본 발명의 다른 또 하나의 구체적인 실시 형태에서 본 발명의 화합물 또는 그 토토이성질체, 그 입체이성질체 및 이들의 약학적으로 허용되는 염은 화학식 4의 구조를 지닌다.

[20] **[화학식 4]**

[21]



[22] 위 화학식에서 L^3 은 $-CH=CH-M$, $-CH=CHQ^1M$, $-NR^bQ^1M$ 또는 $-OQ^1M$ 인데, 여기서 M은 $CH_2=CHC(=O)NR^c$ 작용기로 연결되는 단일 결합이며, R^c 는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이다. R^6 과 R^7 은 서로 독립적으로 H 또는 F이며 Q^1 과 R^b 의 의미는 앞서 화학식 1에서 설명한 바와 같다.

[23] 본 발명의 다른 측면에서는 전술한 화합물, 그 토토이성질체, 그 입체이성질체 또는 그 약학적으로 허용되는 염을 치료학적 유효량으로 함유하면서 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 암의 치료를 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[24] 본 발명의 다른 또 하나의 측면에서는 암의 치료 방법을 제공한다. 이 방법은 치료적 유효량으로 본 발명의 화합물, 예컨대 화학식 1로 정의되는 화합물을, 또는 이러한 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

발명의 효과

[25] 본 발명의 화합물은 HER2 키나아제, 특히 변이를 지닌 HER2의 키나아제 활성을 억제할 수 있다. 한 구체적인 실시 형태에서 본 발명의 화합물은 엑손 20 변이를 지닌 HER2의 키나아제 활성을 억제할 수 있다. 더욱 구체적인 실시 형태에서 본 발명의 화합물은 엑손 20 삽입형 돌연변이를 지닌 HER2의

키나아제 활성을 억제할 수 있다. 가장 구체적인 실시 형태에서 본 발명의 화합물은 야생형 EGFR 키나아제보다 강력하게 엑손 20 삽입형 돌연변이를 지닌 HER2의 키나아제 활성을 억제할 수 있다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [26] 이하 본 발명의 구현예를 상세히 설명하기로 한다. 이에 앞서, 본 명세서 및 청구 범위에 사용된 용어나 단어는 통상적이거나 사전적인 의미로 한정해서 해석되어서는 아니되며, 발명자는 그 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해 용어의 개념을 적절하게 정의할 수 있다는 원칙에 입각하여 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야만 한다.
- [27] 따라서 본 명세서에 기재된 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 목적으로 제시한 하나의 예에 불과할 뿐이고 본 발명의 기술적 사상을 모두 대변하는 것은 아니므로, 본 출원 시점에 있어서 이들을 대체할 수 있는 다양한 균등물과 변형예들이 있을 수 있음을 이해하여야 한다.
- [28] 본 발명에서 사용되는 모든 기술 용어는 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 본 명세서에 기재된 수치는 명시하지 않아도 "약"의 의미를 포함하는 것으로 간주한다. 본 명세서에서 용어 "내지"를 이용하여 표시된 수치 범위는 용어 "내지" 전과 후에 기재되는 수치를 각각 하한 및 상한으로서 포함하는 범위를 포함한다.
- [29] HER2와 HER2의 엑손 20 돌연변이
- [30] HER2는 사람 표피 성장 인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2)의 약어로서, ERBB2라는 다른 약어로도 알려져 있는 단백질이다. HER2는 EGFR/ErbB 단백질 패밀리의 일원이고 티로신 키나아제 활성을 지니고 있다. HER2의 야생형 전령 RNA 서열은 유전자은행 접속 번호(GenBank accession)가 NM_004448.2로 주어진다. HER2 변이는 크게 유전자 증폭, 단백질 과발현, 및 유전자 돌연변이로 분류될 수 있다. HE2 유전자 증폭은 HER2 유전자가 정상보다 많은 복사본을 가지게 되는 상태로, 이로 인해 HER2 단백질의 과발현이 발생한다. HER2 단백질 과발현은 HER2 유전자의 증폭으로 인해 HER2 단백질이 세포 표면에 과도하게 나타나는 현상으로 암세포의 비정상적인 성장과 전이를 촉진한다. HER2 유전자 돌연변이는 HER2 유전자 자체에 발생하는 돌연변이로 단백질의 기능을 변화시킬 수 있으며 유방암, 폐암, 방광암, 난소암 등에서 발견된다. HER2의 돌연변이 중에는 야생형 서열의 엑손 20에 뉴클레오티드 서열이 삽입된 엑손 20 삽입형이 있다.
- [31] 본 명세서에서 유전자 변이(gene alteration) 또는 변이란 해당 유전자의 야생형 서열에서 염기 서열이 달라지는 돌연변이와, 해당 유전자의 과발현, 유전자

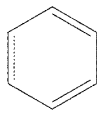
중폭 등 해당 유전자가 야생형에서 조절되는 상태로부터 벗어난 상태를 모두 포괄하는 의미이다.

- [32] 본 명세서에서 삽입 또는 삽입형 돌연변이 또는 삽입형 변이는 DNA 서열에서 하나 이상의 뉴클레오티드 염기쌍이 추가되는 것을 가리킨다. 예를 들어 HER2 엑손 20의 삽입형 변이에는 HER2의 아미노산 서열 770번 내지 785번 잔기에 해당하는 HER2의 DNA 서열에서 3~18개 길이의 뉴클레오티드가 한 번 이상 삽입된 것들을 망라한다.
- [33] HER2 엑손 20 돌연변이에는 HER2 아미노산 서열의 잔기 번호 770~785 사이에 하나 이상의 점 돌연변이, 3~18개 뉴클레오티드의 삽입 및/또는 삭제 변이가 포함될 수 있다. 이러한 하나 이상의 HER2 엑손 20 돌연변이는 Ala775, Gly776, Ser779 및/또는 Pro780 잔기에 생길 수 있다. 상기 하나 이상의 HER2 엑손 20 돌연변이는 A775insV G776C, A775insYVMA, G776V, G776C V777insV, G776C V777insC, G776del insVV, G776del insVC 및/또는 P780insGSP일 수 있다.
- [34] 본 명세서에서 "선택적 억제" 또는 "선택적으로 억제"란 본 발명의 화합물이 생물학적 표적이 되는 키나아제의 신호 전달 활성을, 해당 표적과의 직접적인 상호작용을 통하여, 또는 간접적인 상호작용을 거쳐, 그 표적이 아닌 키나아제의 신호 전달 활성을 저하하는 것보다 더 크게 저하시킬 수 있을 때를 일컫는다. 예를 들어 야생형 EGFR보다 엑손 20 돌연변이 HER2를 선택적으로 억제하는 화합물은 야생형 EGFR 동형체(isoform)에 대한 활성을 기준으로 삼았을 때 엑손 20 돌연변이 동형체에 대한 활성이 적어도 대략 두 배(혹은 적어도 대략 세 배, 대략 다섯 배, 대략 열 배 혹은 대략 천 배)이다.
- [35] 용어의 정의
- [36] 본 명세서에서 접두어 " C_{x-y} " 또는 " $C_x \sim C_y$ "(여기서 x 와 y 는 자연수이다)는 어떠한 작용기 앞에 쓰여서 해당 작용기가 그 주골격 내에 지니고 있는 탄소 원자의 수를 가리킨다. 예컨대, C_{1-4} 알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자를, C_{1-3} 알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 지니는 알킬기임을 각각 가리킨다. 예를 들어 $C_1 \sim C_4$ 알콕시기에는 메톡시, 에톡시, n -프로폭시, i -프로폭시, n -부톡시, sec -부톡시와 t -부톡시가 포함된다. 예를 들어 $C_3 \sim C_6$ 사이클로알킬기에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실기가 포함된다. 아울러 본 명세서에서 고리 작용기 또는 화합물(탄소 고리와 헤테로고리를 모두 포함한다) 앞에서 그 고리를 이루는 원소의 수를 가리켜 한정하는 경우, 그 고리는 해당 수의 원소, 즉 탄소 및/또는 헤테로원자로 이루어지는 고리이다. 예를 들어 육원고리 헤테로아릴이라고 하면, 헤테로원자를 하나 이상 포함하여 탄소와 함께 이루는 고리로서 고리를 이루는 원소 수가 6인 헤테로아릴기를 가리킨다.
- [37] 본 명세서에서 별도로 언급이 없는 한, 하나의 작용기가 결합으로 화합물의 다른 부분에 연결될 때에는 적절한 원자라면 해당 작용기의 어느 원자를

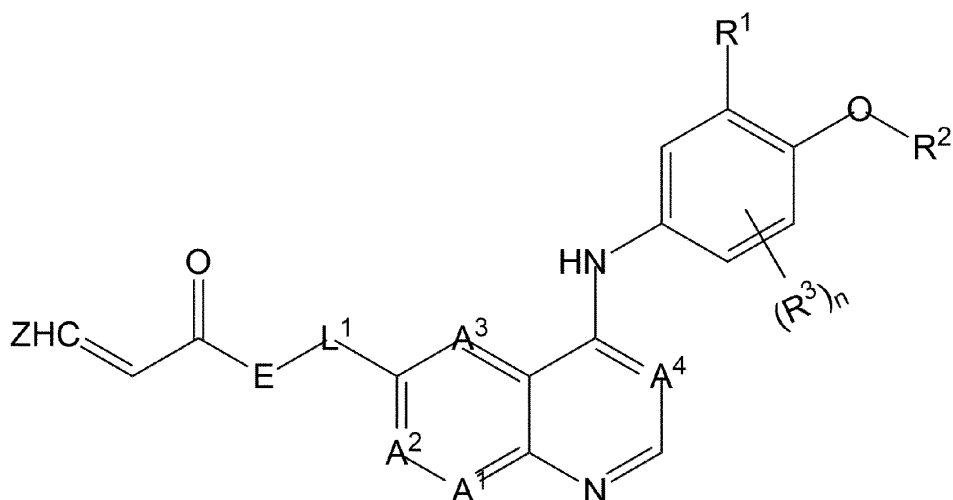
통해서건 연결될 수 있다. 예컨대 프로필기라고 할 때에는 프로프-1-일과 프로프-2-일이 모두 포함된다.

- [38] 본 명세서에서 "할로젠"이란 용어는 플루오르, 염소, 브롬과 요오드 중에서 선택하는 원자를 가리킨다.
- [39] 본 명세서에서 " C_{1-4} 알킬"이란 용어는 n 이 1 내지 4의 자연수일 때 화학식이 C_nH_{2n+1} 인 1가의 포화 탄화수소 원자단을 가리킨다. C_{1-4} 알킬기는 탄소 수 1 이상 4 이하의 모든 직쇄형 또는 분지형의 포화 탄화수소를 망라하는데, 예를 들어 n -프로필, i -프로필, 2급(*sec*)-부틸, 3급(*tert*)-부틸 등등이 있다.
- [40] 본 명세서에서 " C_{1-3} 알킬렌"이란 용어는 n 이 1 내지 3의 자연수일 때 화학식이 C_nH_{2n} 인 2가의 포화 탄화수소 원자단을 가리킨다. 본 명세서에서 C_{1-3} 알킬렌이라고 일컫는 작용기에는, 직쇄형과 분지 형태의 작용기가 모두 포함되고, 이 때 전술한 2가의 결합수가 모두 같은 탄소 원자에 있을 수도 있고, 두 개의 서로 다른 탄소 원자에 나뉘어 있을 수도 있다. C_{1-3} 알킬렌의 예로는 메틸렌, 에틸렌류($-CH_2CH_2-$ 또는 $-CH(CH_3)-$)와 프로필렌류($-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ 또는 $-C(CH_3)_2-$)가 있다.
- [41] 본 명세서에서 "사이클로알킬"이라는 용어는 고리를 이룬 포화 탄화수소로서 화학식이 C_nH_{2n-1} 인 1가의 원자단을 가리킨다. C_{3-6} 사이클로알킬의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸과 사이클로헥실이 있다.
- [42] 본 명세서에서 "이중고리" 화합물이라고 함은 두 개의 고리를 포함하여 이루어진 탄소고리 화합물 또는 헤테로고리 화합물로서 그 구성 두 개 고리 사이에 하나 이상의 고리 원자를 공유하여 이루어져 있는 화합물을 가리킨다. 이중고리 화합물에서 양 고리 사이에 공유되는 원자를 다리목 원자(bridgehead atom)라고 하는데, 이중고리 화합물의 종류에는 다리목 원자의 수와 다리목 원자 사이의 직접 연결 여부에 따라 세 종류가 있다. 융합 이중고리(fused bicyclic) 화합물은 다리목 원자가 두 개이고, 서로 결합으로 직접 이어져 있다. 융합 이중고리 화합물의 예로는 데칼린, 나프탈렌, 안트라센, 페난트렌, 인돌, 벤조퓨란, 퓨린, 퀴놀린 등이 있다. 다리목 원자가 하나뿐인 고리 화합물은 스피로고리 화합물이다. 다리걸친 고리(bridged ring) 화합물은 다리목 원자가 두 개로서 결합으로 서로 직접 이어져 있지 않고 하나 이상의 고리 원자가 두 다리목 원자 사이에 개재하고 있다. 다리걸친 고리 화합물의 예로는 노르보르난, 7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄, 아다만탄 등을 들 수 있다.
- [43] 본 명세서에서 융합 이중고리 화합물은 해당 화합물을 이루는 두 고리 각각의 구성 고리 원자 수를 지정하여 표시할 수 있다. 예컨대 티에노피리딘, 벤조퓨란, 인돌 등은 오원-육원 융합 이중고리 화합물이라고 할 수 있다. 마찬가지로 퓨린, 나프탈렌, 크로만, 테트라하이드로퀴놀린, 퀴놀린, 퀴녹살린, 프테리딘 등은 육원-육원 융합 이중고리 화합물이라고 할 수 있다.

- [44] 본 명세서에서 "아릴"이라는 용어는 방향족성인 $C_6 \sim C_{14}$ 작용기로서 하나 내지 세 개의 방향족 고리를 지닐 수 있는 1가의 탄화수소 작용기를 가리킨다. 예컨대 아릴에는 C_6 , C_{10} , C_{13} 과 C_{14} 의 방향족 탄화수소 고리 원자단이 포함되는데, 이를 테면 페닐, 나프틸, 안트라센일과 플루오렌일을 들 수 있다.
- [45] 본 명세서에서 "헤테로아릴"이라는 용어는 불포화고리로서, 탄소 원자와 질소, 산소 및 황 중에서 선택하는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하여 이루어진 1가의 방향족성 고리를 가리킨다. 헤테로아릴의 고리계는 단일 고리이거나, 융합 고리 형태의 이중 고리 또는 삼중 고리일 수 있다. 헤테로아릴이라는 용어에서 고리 구성 원자들 중에 $—O—O—$, $—O—S—$ 또는 $—S—S—$ 와 같은 산소와 황 원자들 사이의 직접 연결을 포함하고 있는 고리는 제외된다. 헤테로아릴의 예를 일부만 들자면 피롤일, 이미다졸일, 피라졸일, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피리미딜, 트리아졸일, 퀴나졸린일, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 벤조퓨릴, 2-티엔일, 옥사졸일, 이소티아졸일, 티아디아졸일 등이 있다. 헤테로아릴은 또한 그 헤테로원자를 특정하여 한정할 수도 있는데, 헤테로원자가 질소인 헤테로아릴이라고 하면 예를 들어, 피롤일, 이미다졸일, 피라졸일, 2-피리딜 등은 포함하나, 퓨릴, 옥사졸일, 티엔일 등은 제외된다.
- [46] 융합 이중고리 헤테로아릴기에는 육원-오원 융합 이중고리 헤테로아릴기로서 벤즈이미다졸일, 벤조퓨란일, 벤조티오펜일, 아이소인돌일, 인다졸일, 이미다조피리딘일, 이미다조피리미딘일, 이미다조피리다진일, 피라졸로피리딘일, 피롤로피리미딘일, 피롤로피리딘일, 피롤로피라진일, 트리아졸로피리딘일, 트리아졸로피리미딘일, 퓨릴, 벤조옥사졸일, 벤조티아졸일, 벤즈아이소티아졸일, 벤조티아다리아졸일, 안트라닐일, 벤즈아이소옥사졸일, 벤조피라졸일, 벤조티아다리아졸일 등이 있고, 육원-육원 융합 이중고리 헤테로아릴로서 벤조피리딘일, 벤조피리미딘일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 퀴놀리진일, 치놀린일(cinnoliny) 등이 있다.
- [47] 본 명세서에서 "헤테로사이클로알킬"이란 용어는 사이클로알킬에서 고리를 이루는 탄소 원자 중 적어도 하나 이상을 질소, 산소와 황 중에서 선택하는 헤테로원자로 매 경우마다 독립적으로 치환한 1가의 원자단을 가리킨다. 헤테로사이클로알킬의 예로는 피롤리딘일, 이미다졸리딘일, 피페리딘일, 피롤린일, 피페라진일, 모르폴린일, 티아졸리딘일 등이 있다.
- [48] 본 명세서에서 어느 작용기 앞의 "치환" 또는 "치환된"이란 용어는, 명세서에서 따로 언급하지 않는 한, 그 작용기의 수소 중 하나 이상이 수소가 아닌, 지정하는 다른 작용기로 바뀐 구조를 가리키며, 이 때 치환된 작용기가 정상적인 원자가를 유지하고, 화학적으로 안정한 작용기를 산출하는 것을 전제로 한다. 전형적인 경우에 치환기는 할로젠, CN, OH, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-14} 헤테로아릴, C_{1-6} 알콕시와 CF_3 중에서 선택한다.

- [49] 본 명세서에서 어느 화합물의 일부를 이루는 한 치환기의 특정 원자에 "~~~~~" 표시가 있는 경우는 그 원자를 통하여 해당 치환기가 그 화합물의 나머지 부분에 화학 결합으로 직접 연결되어 있다는 것을 가리킨다.
- [50] 본 명세서에서 결합선에 "---"와 같이 점선 표시가 있는 경우 그 결합선은 존재할 수도 존재하지 않을 수도 있는 선택적인 요소라는 것을 가리킨다. 예를 들어  와 같은 표시는 이 구조식이 벤젠과 1,3-사이클로헥사디엔을 포괄한다는 의미를 나타낸다.
- [51] 본 명세서에서 어느 화합물에 대하여 그 "약학적으로 허용되는 염"이란 해당 화합물의 바람직한 생물학적 활성을 훼손하지 않으면서 사람이나 동물 조직에 접촉시켜 사용하는데 부적절한 독성, 자극성이나 알레르기성 반응 등을 유발하지 않는 종류의 염을 가리킨다. 약학적으로 허용되는 염은 이 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어 버그(Berge) 외 *J. Pharmaceutical Sciences*(1977) 통권 66, 1~19쪽 게재 논문 등의 선행 문헌을 참조할 수 있다. 약학적으로 허용되는 염의 예를 일부만 들자면, 산 부가염으로서 염산염, 브롬화수소산염, 인산염, 황산염, 과염소산염, 아세트산염, 옥살산염, 말레산염, 타르타르산염, 시트르산염, 숙신산염, 말론산염, 아디프산염, 알긴산염, 아스코르브산염, 아스파르트산염, 벤조산염, 벤젠설폰산염, 황화수소산염, 등이 있고, 염기 부가염으로서 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염, 암모늄염, 사급암모늄($N^+(C_{1-4} \text{알킬})_4$)이 있는데, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염의 예로는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등이 있다.
- [52] 이 기술 분야의 숙련된 기술자라면 본 발명의 화합물들 중 일부는 하나 이상의 토토이성질체 형태로 존재할 수 있다는 점은 양지할 것이다. 하나의 화학 구조식은 한 가지 토토이성질체 형태만을 나타낼 수밖에 없기 때문에, 편의상 하나의 구조식으로 화합물을 지칭하는 경우에 해당 화합물의 토토이성질체 변형까지도 그 구조식에서 망라하고 있다는 점은 잘 이해할 수 있을 것이다. 화합물에 따라서는 여러 토토이성질체들 중 한 가지 형태로 주로 존재할 수도 있고, 실온에서 복수의 토토이성질체의 혼합물로 존재할 수도 있으며, 하나의 토토이성질체만을 단리해 낼 수도 있다. 토토이성질체의 예로는 피리돈 형태와 히드록시피리딘 형태 사이, 케토 형태와 엔올 형태 사이를 들 수 있다.
- [53] 화합물
- [54] 본 발명의 한 측면에서는 화학식 1로 정의하는 화합물, 그 토토이성질체, 그 입체이성질체 및 이들의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[55] [화학식 1]



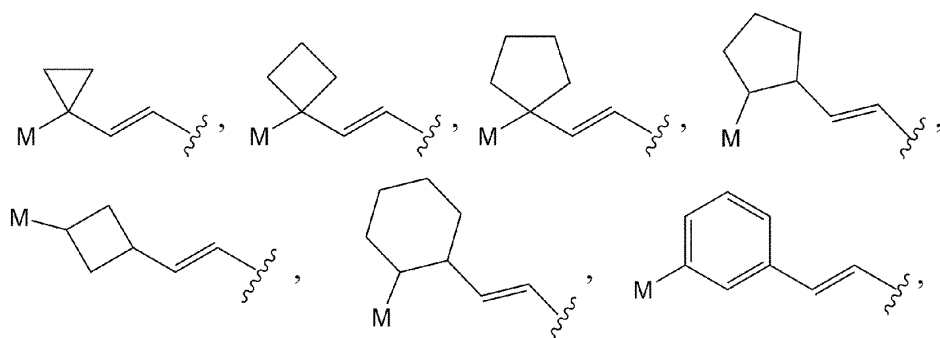
[56] 위 화학식 1에서 A¹과 A³은 서로 독립적으로 N 또는 CH이다. 화학식 1에서 A²와 A⁴는 서로 독립적으로 N 또는 CR^a이고, 이 때 R^a는 H, CN, C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄알콕시이다.

[57] 화학식 1에서 R¹은 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, CF₃ 또는 할로젠이다.

[58] 화학식 1의 R²는 육원-오원 융합 이중고리 헤테로아릴기 또는 육원-육원 융합 이중고리 헤테로아릴기이고, 이 때 선택적으로 상기 육원-오원 융합 이중고리 헤테로아릴기 또는 육원-육원 융합 이중고리 헤테로아릴기는 하나 이상의 수소 원자가 할로젠, C₁₋₄알킬과 C₁₋₄알콕시 중에서 선택하는 작용기로 각각 서로 독립적으로 치환될 수 있다.

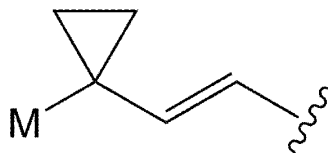
[59] 화학식 1의 화합물에서 각각의 R³은 서로 독립적으로 할로젠, C₁₋₄알콕시 또는 C₁₋₄알킬이고, n은 0 내지 3의 정수이다.

[60] 화학식 1의 화합물에서 L¹은



-CH=CH-M, -CH=CHQ¹M, -NR^bQ¹M, -OQ¹M, -S(=O)₂Q¹M, -N(Q²)C(=O)Q¹M과 -C(=O)N(Q²)Q¹M, C≡C-M과 -C≡C-Q¹M중에서 선택하는 이가의 치환기인데, 이 때 Q¹은 C₁₋₃알킬렌, Q²는 수소 또는 C₁₋₃알킬, R^b는 H 또는 C₁₋₃알킬이고, M은 E

작용기로 연결되는 단일 결합이다. 요컨대 이가 작용기인 L^1 이 $-\text{CH}=\text{CHQ}^1\text{M}$ 인 경우 이 $-\text{CH}=\text{CHQ}^1\text{M}$ 의 바이닐기 중의 Q^1 과 결합하고 있는 탄소는 화학식 1의 E 작용기로 연결되며, "—" 표시는 전술한 E 작용기쪽 방향과 반대되는 방향으로, 즉 이 바이닐기 중 나머지 탄소가 화학식 1의 융합 이중고리로 직접 연결되어 있다는 표시이다. 이와 마찬가지로 L^1 이

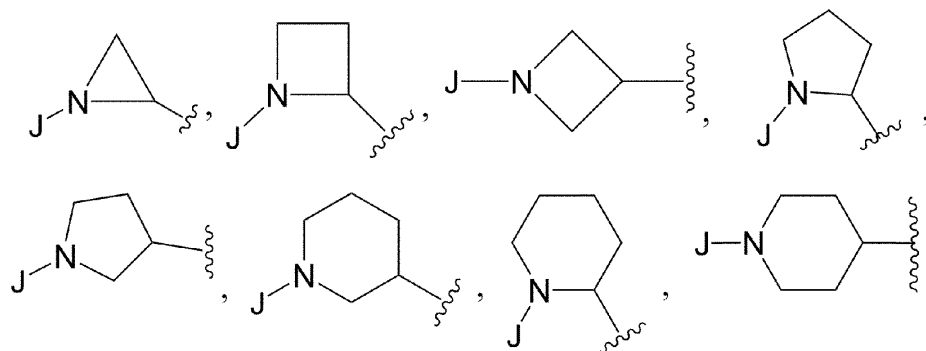


인 경우에는 해당 L^1 기에서 M 표시가 붙은 고리의 탄소는 E 작용기와 직접 연결되어 있고, "

" 표시가 붙은 바이닐기 탄소는 화학식 1의 화합물에서 E 작용기쪽 방향과 반대되는 방향으로, 즉 화학식 1의 융합 이중고리로 직접 연결되어 있다는 의미이다.

[61] 화학식 1의 화합물에서 E는 다음의 이가 작용기 중에서 선택한다:

[62]



와 $-\text{NR}^c$.

[63] 이 때 R^c 는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이다. 이가 작용기 E에서 J와 "

" 표시는 앞서 이가 작용기 L^1 에 대해서 설명한 바와 유사하게, J 표시가 붙은 탄소는 화학식 1의 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}=\text{CHZ}$ 작용기에 단일 결합으로 직접 연결된다는 것을 가리키고,

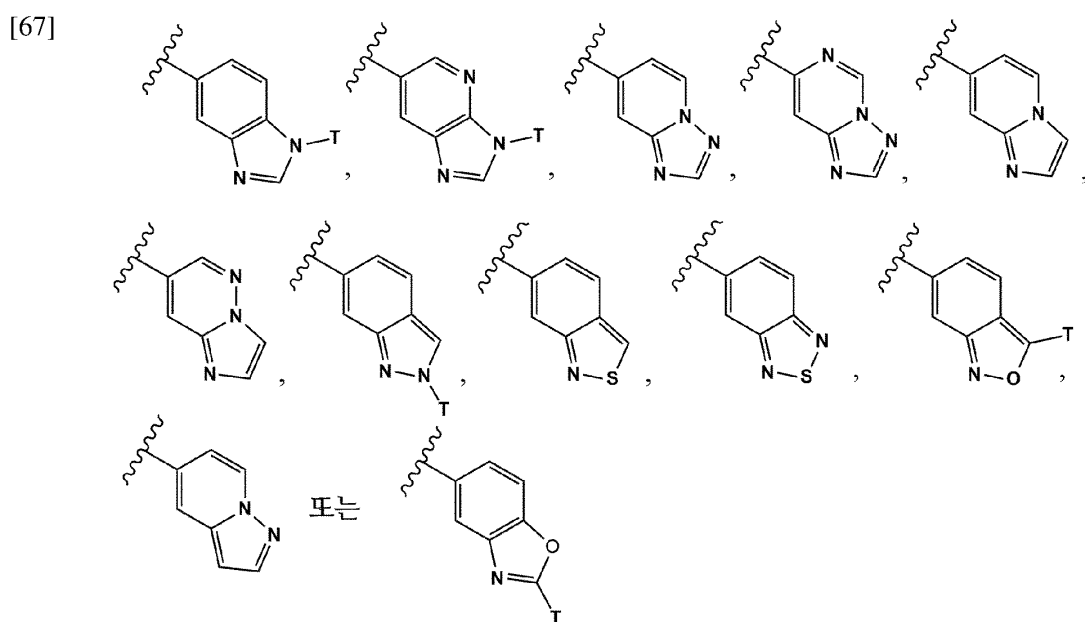
표시가 붙은 고리 탄소는 화학식 1의 화합물 중에서 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}=\text{CHZ}$ 작용기로 연결되는 방향의 반대쪽으로, 즉 L^1 에 직접 연결되어 있다는 것을 가리킨다.

[64] 화학식 1의 화합물에서 Z는 H, C_{1-4} 알킬, X, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬렌-X 또는 $-\text{C}_{1-3}$ 알킬렌- NR^d 이고, 이 때 X는 치환 또는 무치환 5~6원헤테로사이클로알킬이며, R^d 와 R^e 는 서로 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고, 상기 치환 5~6원헤테로사이클로알킬은

해당 무치환 5~6원헤테로사이클로알킬 고리 중의 수소 하나 이상이 C_{1-4} 알킬, 할로젠, CN , NO_2 와 CF_3 으로 이루어지는 군에서 각각 서로 독립적으로 선택하는 작용기로 치환된 고리이다.

- [65] 한 구체적인 실시 형태에서 화학식 1의 화합물은 A^1 내지 A^3 중 적어도 하나는 질소(N)이다. 다른 더 구체적인 실시 형태에서 화학식 1의 화합물은 상기 L^1 이 $-CH=CH-Q^1M$ 이고, Q^1 은 CH_2 또는 $-CH(CH_3)-$ 이며, E는 $-NR^c$ -, Z는 수소(H)이다. 또 다른 더 구체적인 실시 형태에서 화학식 1의 화합물은 상기 L^1 이 $-C\equiv C-Q^1M$ 이고, Q^1 은 CH_2 이며, E는 $-NR^c$ 이다.

- [66] 다른 구체적인 실시 형태에서는 화학식 1의 R^2 를 이하 융합 이중고리 헤테로아릴기 중에서 선택할 수 있는데,

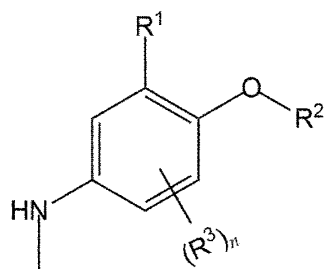


- [68] 이 때 T는 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 여기서

표시는

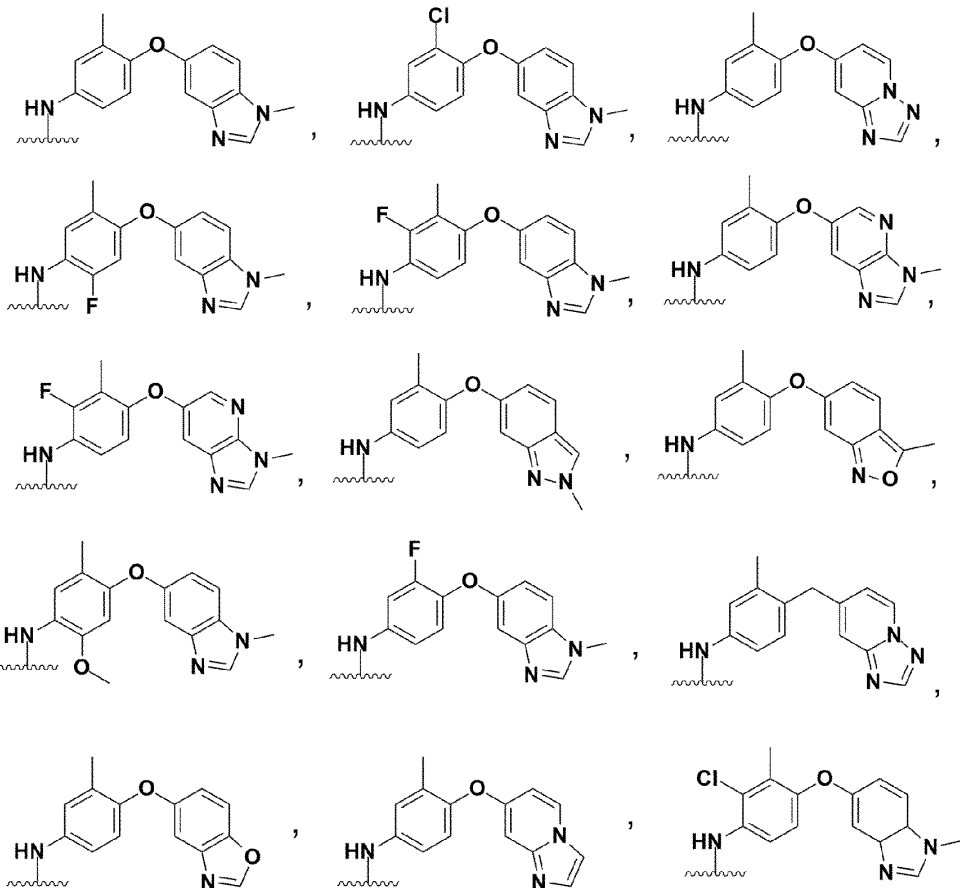
가 연결되어 있는 탄소 원자가 화학식 1 화합물의 나머지 부분에, 즉 OR^2 부위의 산소 원자에 직접 단일결합으로 연결되어 있다는 것을 가리킨다.

- [69] 더욱 구체적인 실시 형태에서는 본 발명 화학식 1 화합물 중



부위를 아래 작용기 중에서 선택한다:

[70]



[71] 여기서

표시는 해당 -NH의 질소 원자가, 화학식 1의 화합물 중 나머지 부분에, 즉 A¹ 내지 A³이 포함되어 있는 헤테로이중고리에 단일결합으로 직접 연결되어 있다는 것을 가리킨다.

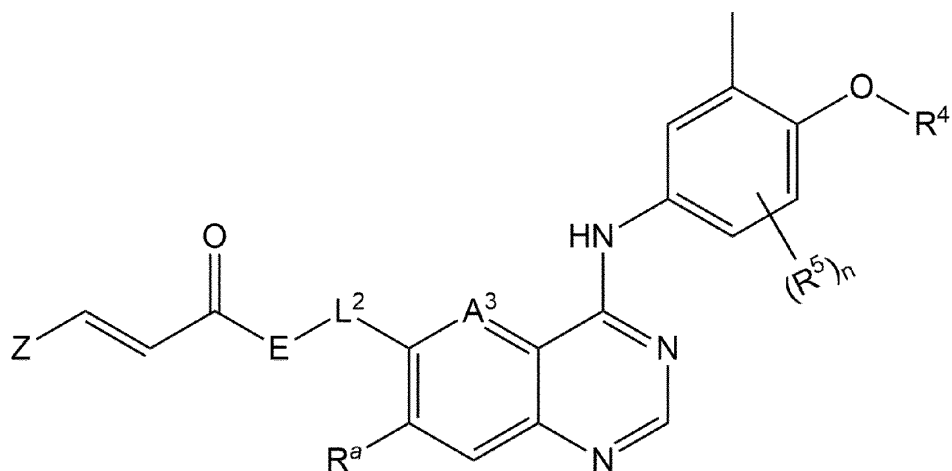
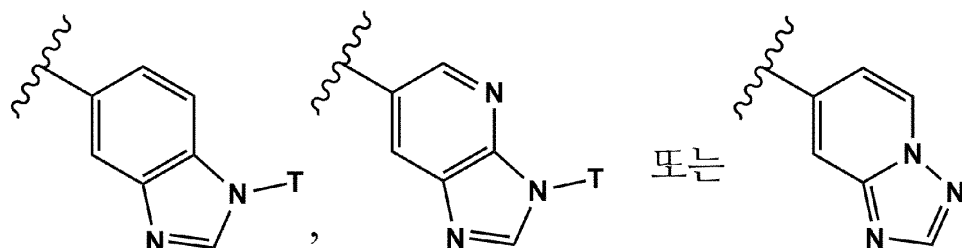
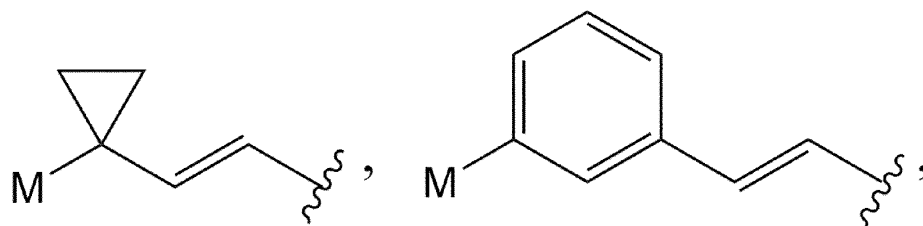
[72] 본 발명 화학식 1의 화합물의 구체적인 실시 형태에서는 L¹-E-C(=O)CH=CHZ 부위를 다음의 작용기 중에서 선택한다.

-00000004

[75] 한 실시 형태에서 본 발명의 화합물은 화학식 2로 나타낸 구조를 취한다.

[75] 한 실시 형태에서 본 발명의 화합물은 화학식 2로 나타낸 구조를 취한다.

[76] [화학식2]

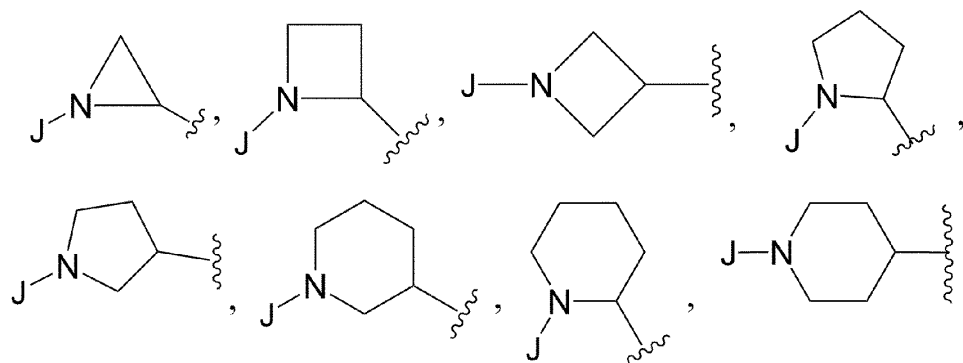
[77] 화학식 2의 화합물에서 R^4 는 다음의 헤테로이중고리 치환기 중에서 선택한다:[78] 여기서 T는 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.[79] 화학식 2의 화합물에서 각각의 R^5 는 서로 독립적인 할로젠 또는 C_{1-4} 알콕시이고, n은 0 내지 3의 정수이다.[80] 화학식 2의 화합물에서 A^3 은 N 또는 CH이고, R^a 는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이다.[81] 화학식 2에서 L^2 는

-CH=CH-M, -CH=CHQ¹M, -NR^bQ¹M과 -OQ¹M 중에서 선택하는 이가의 작용기로서, 이 때 Q¹은 C_{1-3} 알킬렌, R^b는 H 또는 C_{1-3} 알킬이다. L^2 에서 M과 "

" 표시는 앞서 이가 작용기 L¹에 대해서 설명한 바와 유사하게, M 표시가 붙은 탄소는 화학식 2의 E 작용기에 단일결합으로 직접 연결된다는 것을 가리키고,

표시가 붙은 고리 탄소는 화학식 2의 화합물 중에서 E 작용기로 연결되는 방향의 반대쪽으로, 즉 A³이 있는 헤테로이종고리에 단일결합으로 직접 연결되어 있다는 것을 가리킨다.

- [82] 화학식 2에서 E는 화학식 1의 E와 동일하게 이가 작용기로서



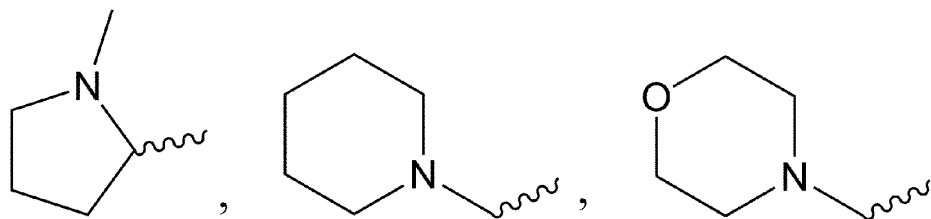
와 -NR^c 중에서 선택한다. 이 때 R^c는 H, C₁₋₄알킬 또는 C₃₋₆사이클로알킬로 화학식 1에서의 정의와 동일하다. 여기서 J는 -C(=O)CH=CHZ의 카르보닐기로 연결되는 단일결합이다.

- [83] 화학식 2에서 Z는 화학식 1에서와 동일하게 H, C₁₋₄알킬, X, -C₁₋₃알킬렌-X 또는 -C₁₋₃알킬렌-NR^dR^e이고, 이 때 X는 치환 또는 무치환 5~6원헤테로사이클로알킬이며, R^d와 R^e는 서로 독립적으로 H 또는 C₁₋₃알킬이고, 상기 치환 5~6원헤테로사이클로알킬은 해당 무치환 5~6원헤테로사이클로알킬 고리 중의 수소 하나 이상이 C₁₋₄알킬, 할로젠, CN, NO₂와 CF₃으로 이루어지는 군에서 각각 서로 독립적으로 선택하는 작용기로 치환된 고리이다.

- [84] 하나의 구체적인 실시 형태에서, 화학식 2의 화합물은 A³이 질소(N)이다.

- [85] 다른 하나의 구체적인 실시 형태에서 화학식의 2의 화합물은 R⁵가 플루오르(F)이다.

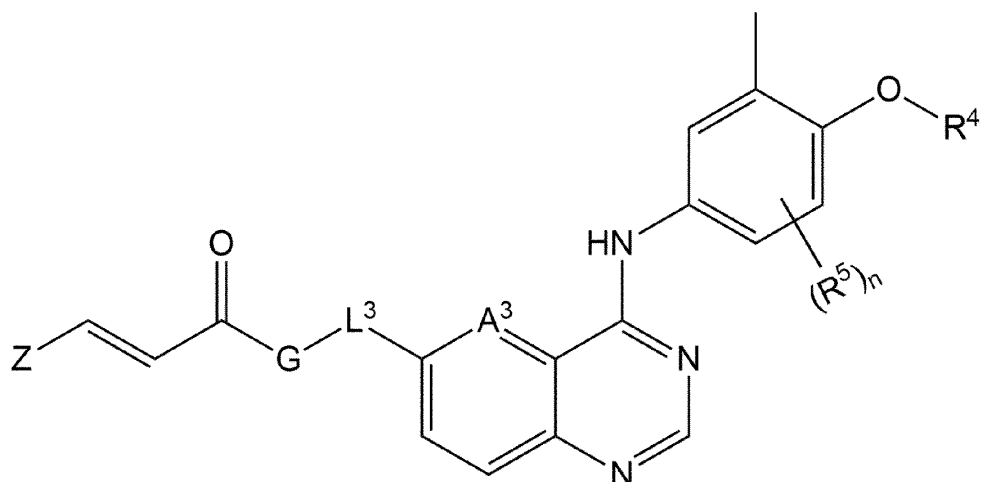
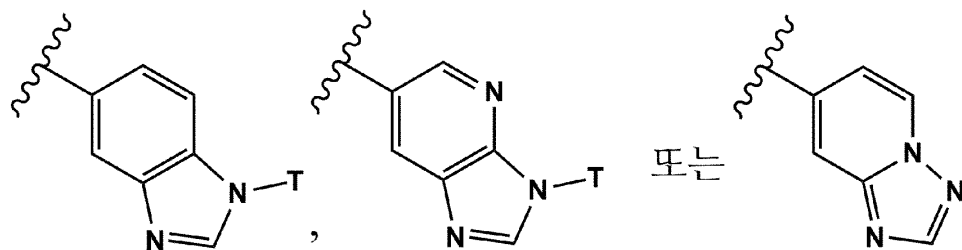
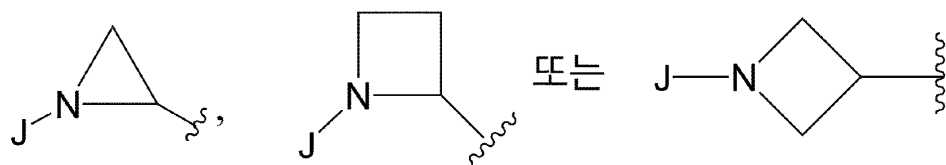
- [86] 다른 하나의 구체적인 실시 형태에서 화학식의 2의 화합물은 Z가 H, CH₃,



또는 -CH₂N(CH₃)₂이다.

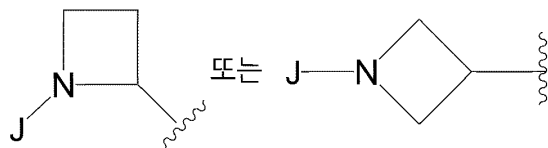
- [87] 다른 실시 형태에서 본 발명의 화합물은 화학식 3의 구조를 취한다.

[88] [화학식3]

[89] 위 화학식에서 R⁴는이고, 여기서 T는 H 또는 C₁₋₄알킬이다.[90] 각각의 R⁵는 서로 독립적인 할로젠이고, n은 0 내지 3의 정수이다.[91] A³은 N 또는 CH이다.[92] L³은 -CH=CH-M, -CH=CHQ¹M, -NR^bQ¹M 또는 -OQ¹M이고, 여기서 Q¹은 C₁₋₃알킬렌, R^b는 H 또는 C₁₋₃알킬, M은 상기 G 작용기로 연결되는 단일 결합이다.[93] G는 -NR^c-,이고, 여기서 R^c는 H, C₁₋₄알킬 또는 C₃₋₆사이클로알킬이며, J는 -C(=O)CH=CHZ의 카르보닐기로 연결되는 단일결합이고,[94] Z는 H, C₁₋₄알킬, X, -C₁₋₃알킬렌-X 또는 -C₁₋₃알킬렌-NR^dR^e이고, 이 때 X는 치환 또는 무치환 5~6원헤테로사이클로알킬이며, R^d와 R^e는 서로 독립적으로 H 또는 C₁₋₃알킬이고, 상기 치환 5~6원헤테로사이클로알킬은 해당 무치환 5~6원헤테로사이클로알킬 고리 중의 수소 하나 이상이 C₁₋₄알킬, 할로젠, CN,

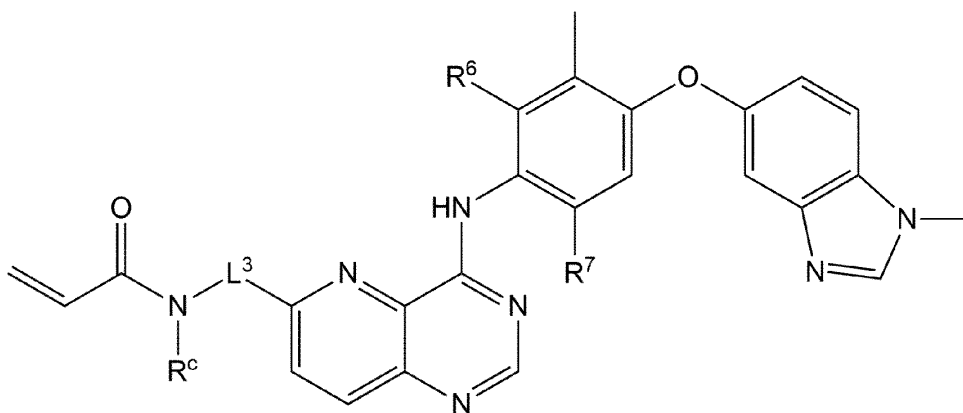
NO_2 와 CF_3 으로 이루어지는 군에서 각각 서로 독립적으로 선택하는 작용기로 치환된 고리이다.

- [95] 더욱 구체적인 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 3의 구조에서 G가 - NR^c ,



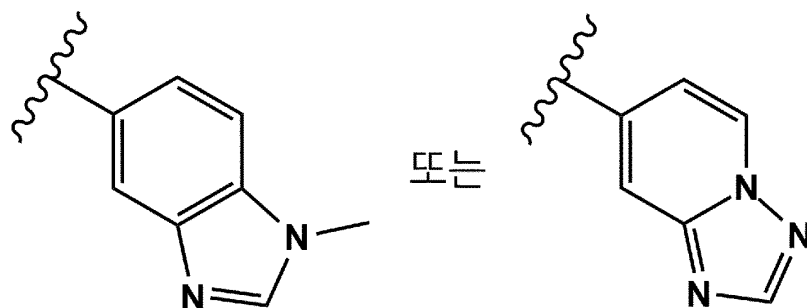
이다.

- [96] 다른 또 하나의 실시 형태에서 본 발명의 화합물은 화학식 4의 구조를 취한다.
[97] [화학식4]



- [98] 위 화학식에서 L^3 은 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{M}$, $-\text{CH}=\text{CHQ}^1\text{M}$, $-\text{NR}^b\text{Q}^1\text{M}$ 또는 $-\text{OQ}^1\text{M}$ 이고, 여기서 Q^1 은 C_{1-3} 알킬렌, R^b 는 H 또는 C_{1-3} 알킬, M은 $\text{CH}_2=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^c$ 작용기로 직접 연결되는 단일 결합이다.
- [99] R^c 는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이고, R^6 과 R^7 은 서로 독립적으로 H 또는 F이다.
- [100] 화학식 4의 화합물의 한 구체적인 실시 형태에서, R^c 는 메틸이다.
- [101] 또 다른 하나의 실시 형태에서 본 발명의 화합물은 화학식 5로 나타낸 구조를 취한다.

[108] 하나의 구체적인 실시 형태에서, 화학식 5의 화합물은 R^{2a}가



이다.

- [109] 다른 하나의 구체적인 실시 형태에서 화학식의 5의 화합물은 A¹이 CH이고, A³은 N이다.
- [110] 가장 구체적인 실시 형태에서는 본 발명의 화합물이 다음의 화합물, 이의 입체 이성질체, 토타이성질체 또는 그 약학적으로 허용되는 염이다:
- [111] (1) *N*-(2-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [112] (2) *N*-(2-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [113] (3) *N*-(2-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [114] (4) *N*-(2-((8-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)옥시)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [115] (5) *N*-메틸-*N*-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)에틸)아크릴아마이드,
- [116] (6) *N*-메틸-*N*-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)옥시)에틸)아크릴아마이드,
- [117] (7) *N*-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)옥시)에틸)아크릴아마이드,
- [118] (8) *N*-메틸-*N*-(2-((8-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)옥시)에틸)아크릴아마이드,
- [119] (9) *N*-메틸-*N*-(3-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)옥시)프로필)아크릴아마이드,
- [120] (10) *N*-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)에틸)아크릴아마이드,
- [121] (11) *N*-(2-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)아미노)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드,

- [122] (12) *N*-(2-((8-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)아미노)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [123] (13) *N*-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)(메틸)아미노)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [124] (14) *N*-(2-((8-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)(메틸)아미노)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [125] (15) *N*-메틸-*N*-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)아미노)에틸)아크릴아마이드,
- [126] (16) *N*-메틸-*N*-(2-((8-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)아미노)에틸)아크릴아마이드,
- [127] (17) *N*-메틸-*N*-(3-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)아미노)프로필)아크릴아마이드,
- [128] (18) *N*-메틸-*N*-(2-(메틸(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)아미노)에틸)아크릴아마이드,
- [129] (19) *N*-메틸-*N*-(2-(메틸(8-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)아미노)에틸)아크릴아마이드,
- [130] (20) *N*-메틸-*N*-(3-(메틸(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)아미노)프로필)아크릴아마이드,
- [131] (21) *N*-메틸-*N*-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)아미노)-2-옥소에틸)아크릴아마이드,
- [132] (22) (*E*)-*N*-메틸-*N*-(3-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)아릴)아크릴아마이드,
- [133] (23) (*E*)-*N*-메틸-*N*-(3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)아릴)아크릴아마이드,
- [134] (24) (*E*)-*N*-메틸-*N*-(3-(8-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)알릴)아크릴아마이드,
- [135] (25) (*E*)-*N*-(3-(4-((3-클로로-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-*N*-메틸아크릴아마이드,

- [136] (26) (*E*)-*N*-메틸-*N*-(4-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)부트-4-엔-1-일)아크릴아마이드,
- [137] (27) (*E*)-1-(3-(2-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)바이닐)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [138] (28) (*E*)-1-(3-(2-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)바이닐)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [139] (29) (*E*)-1-(3-(2-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)바이닐)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [140] (30) (*E*)-*N*-메틸-*N*-(1-(2-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)바이닐)사이클로프로필)아크릴아마이드,
- [141] (31) (*E*)-*N*-메틸-*N*-((*E*)-3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)부트-2-엔아마이드,
- [142] (32) (*E*)-4-(다이메틸아미노)-*N*-메틸-*N*-((*E*)-3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)부트-2-엔아마이드,
- [143] (33) (*E*)-*N*-(3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
- [144] (34) (*E*)-*N*-(3-(4-((3-메틸-4-((3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
- [145] (35) (*E*)-*N*-(3-(4-((2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
- [146] (36) (*E*)-*N*-(3-(4-((2-클로로-3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
- [147] (37) (*E*)-*N*-(3-(4-((3-메틸-4-(피라졸로[1,5-*a*]피리딘-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
- [148] (38) (*E*)-*N*-(3-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
- [149] (39) (*E*)-*N*-(3-(4-((4-(이미다조[1,2-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
- [150] (40) (*E*)-4-(다이메틸아미노)-*N*-((*E*)-3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)부트-2-엔아마이드,

- [151] (41) (*E*)-4-(다이메틸아미노)-*N*-((*E*)-3-(4-((2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)부트-2-엔아마이드,
- [152] (42) (*E*)-*N*-(3-(4-((2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [153] (43) (*E*)-*N*-메틸-*N*-(3-(4-((3-메틸-4-((3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
- [154] (44) (*E*)-*N*-메틸-*N*-(3-(4-((3-메틸-4-((3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
- [155] (45) (*E*)-*N*-(3-(4-((2-플루오로-5-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [156] (46) (*E*)-*N*-(3-(4-((2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [157] (47) (*E*)-*N*-(3-(4-((2-플루오로-3-메틸-4-((3-메틸-3*H*-이미다조로[4,5-*b*]피리딘-6-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [158] (48) (*E*)-1-(3-(2-(4-((3-메틸-4-((2-메틸-2*H*-인다졸-6-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)바이닐)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [159] (49) (*E*)-*N*-에틸-*N*-(3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
- [160] (50) (*E*)-*N*-메틸-*N*-(4-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)부트-3-엔-2-일)아크릴아마이드,
- [161] (51) (*S,E*)-*N*-메틸-*N*-(4-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)부트-3-엔-2-일)아크릴아마이드,
- [162] (52) (*R,E*)-*N*-메틸-*N*-(4-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)부트-3-엔-2-일)아크릴아마이드,
- [163] (53) (*E*)-*N*-(tert-부틸)-*N*-(3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
- [164] (54) (*E*)-*N*-(3-(4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [165] (55) (*E*)-*N*-(3-(4-((3-플루오로-4-((1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [166] (56) (*E*)-*N*-(3-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일메틸)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-*N*-메틸아크릴아마이드,

- [167] (57) (*E*)-*N*-(3-(4-((4-(벤조[*d*]옥사졸-5-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [168] (58) (*E*)-*N*-((*E*)-3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-3-((*R*)-1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드,
- [169] (59) (*E*)-*N*-((*E*)-3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-4-(피페리딘-1-일)부트-2-엔아마이드,
- [170] (60) (*E*)-*N*-((*E*)-3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-4-모르폴리노부트-2-엔아마이드,
- [171] (61) (*E*)-*N*-메틸-*N*-((*E*)-3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-4-(피페리딘-1-일)부트-2-엔아마이드,
- [172] (62) (*E*)-*N*-메틸-*N*-((*E*)-3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-4-모르폴리노부트-2-엔아마이드,
- [173] (63) (*E*)-*N*-메틸-*N*-(3-(2-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)바이닐)페닐)아크릴아마이드,
- [174] (64) (*E*)-*N*-(3-(2-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)바이닐)페닐)아크릴아마이드,
- [175] (65) *N*-(3-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)프로프-2-인-1-일)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [176] (66) *N*-(3-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[2,3-*d*]피리미딘-6-일)프로프-2-인-1-일)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [177] (67) *N*-(3-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)프로프-2-인-1-일)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [178] (68) *N*-(3-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)프로프-2-인-1-일)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [179] (69) *N*-(3-(8-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)프로프-2-인-1-일)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [180] (70) *N*-(3-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-3-시아노퀴놀린-6-일)프로프-2-인-1-일)-*N*-메틸아크릴아마이드,

- [181] (71) *N*-메틸-*N*-(3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)프로프-2-인-1-일)아크릴아마이드,
- [182] (72) *N*-메틸-*N*-(3-(8-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)프로프-2-인-1-일)아크릴아마이드,
- [183] (73) *N*-(3-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일) 프로프-2-인-1-일)-*N*-메틸아크릴아마이드,
- [184] (74) (*R*)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [185] (75) (*S*)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [186] (76) (*R*)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)에틴일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [187] (77) (*S*)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)에틴일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [188] (78) (*R*)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)에틴일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [189] (79) (*S*)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)에틴일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [190] (80) (*R*)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [191] (81) (*S*)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [192] (82) (*R*)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)에틴일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [193] (83) (*R*)-1-(2-((8-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [194] (84) (*S*)-1-(2-((8-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [195] (85) (*R*)-1-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

- [196] (86) 1-((2*R*)-2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-3*a*,7*a*-다이하이드로-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [197] (87) (*S*)-1-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [198] (88) (*R*)-1-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)에틴일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [199] (89) (*S*)-1-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)에틴일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [200] (90) 1-((2*R*)-2-((8-((3-메틸-4-((1-메틸-3*a*,7*a*-다이하이드로-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [201] (91) (*R*)-1-(2-((8-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)에틴일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는
- [202] (92) (*S*)-1-(2-((8-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)에틴일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.
- [203] 본 발명의 화합물은 HER2의 키나아제 활성을 저해할 수 있다. 한 실시 형태에서 본 발명의 화합물은 엑손 20에 변이를 지닌 HER2의 키나아제 활성을 저해할 수 있다. 구체적인 실시 형태에서 본 발명의 화합물은 엑손 20에 돌연변이를 지닌 HER2의 키나아제 활성을 저해할 수 있다. 한층 더 구체적인 실시 형태에서 본 발명의 화합물은 엑손 20에 삽입형 돌연변이를 지닌 HER2의 키나아제 활성을 저해할 수 있다.
- [204] 약학적 조성물
- [205] 본 발명의 다른 측면에서는 전술한 화합물과 약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 약학적 조성물을 개시한다. 본 발명의 약학적 조성물은 체내에서 HER2의 활성을 억제하는 용도로 쓰일 수 있는데, 예를 들어 암의 치료에 쓰일 수 있다. 특히 본 발명의 약학적 조성물은 엑손 20에 유전자 변이 또는 돌연변이, 예를 들어 삽입형 돌연변이가 있는 HER2로 인하여 발생하는 암의 치료에 쓰일 수 있다.
- [206] 본 발명의 약학적 조성물에서 전술한 화합물은 약학적으로 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 약학적으로 허용되는 염에는 예를 들어 염기 부가염 및 산 부가염이 포함된다. 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 금속 또는 아민, 예를 들어 알칼리금속 염기, 알칼리토금속 염기 또는 유기 아민의 부가염으로

형성될 수 있다. 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 약제학적으로 허용가능한 양이온을 사용하여 제조될 수도 있다. 약제학적으로 허용가능한 산 부가염은 무기산 또는 유기산 염을 포함한다.

- [207] 본 발명에서 약학적으로 허용되는 부형제란 사람 또는 가축의 질병을 치료를 위한 의약품의 제조 용도로 유효 약학 성분(active pharmaceutical ingredient)과 더불어 쓰는데 적합하다고 관련 행정 관청(예를 들어 대한민국 식품의약품안전청, 미국의 연방 식품의약청(FDA))에서 승인한 비활성 성분(inactive ingredient)을 가리킨다. 이러한 약학적으로 허용되는 부형제에는 담체, 활택제, 유동화제, 붕해제, 감미제, 희석제, 보존제, 착색제, 향미제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 안정화제, 등장제, 용매 유화제와 어쥬반트(adjuvant)가 포함되지만 이들만으로 한정되는 것은 아니다.
- [208] 본 발명의 약학적 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 환제, 분말, 지속 방출 제제, 용액, 현탁액과 같은 경구 투여에 적합한 형태, 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀전 같은 비경구 주사에 적합한 형태, 연고 또는 크림 같은 국소 투여에 적합한 형태, 또는 좌제 같은 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다.
- [209] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 통상적인 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 분말화, 유화, 캡슐화, 봉입, 또는 동결건조 공정에 의해 제조할 수 있다. 적절한 제형은 선택한 투여 경로에 따라 다르다.
- [210] 경구 투여용으로 적합한 약학적 조성물은 본 명세서에서 개시하는 화합물을 당업계에 잘 알려진 담체와 같은 약학적으로 허용되는 부형제와 조합함으로써 용이하게 제형화할 수 있다. 이러한 부형제 및 담체를 이용하여 본 명세서에서 개시하는 화합물을 치료할 환자의 경구 섭취용 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 젤제, 시럽제, 슬러리, 현탁액 등으로서 제형화할 수 있다. 경구용 약학적 제제는 본 발명의 화합물을 고체 부형제와 함께 첨가하고, 필요에 따라 생성 혼합물을 분쇄하고, 필요한 경우 적합한 보조제를 첨가한 후, 과립 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 만듦으로써 얻을 수 있다. 적합한 부형제로는 예를 들어 충전제 및 셀룰로오스 제제를 포함한다. 필요한 경우, 붕해제를 첨가할 수 있다.
- [211] 본 명세서의 화합물의 치료적 유효량을 경구 투여하기 위한 약학적 조성물의 경우, 조성물은 일반적으로 고체(예를 들어, 정제, 캡슐, 환제, 산제, 또는 트로키제) 또는 액체 제형(예를 들어, 수성 현탁액, 용액, 엘릭서, 또는 시럽)의 형태이다.
- [212] 정제 형태로 투여되는 경우, 조성물은 젤라틴 또는 어쥬반트와 같은 기능성 고체 및/또는 고체 담체를 추가로 함유할 수 있다. 정제, 캡슐, 및 산제의 형태의 조성물에서는 조성물 전체 중량을 기준으로 약 1 내지 약 95 중량%로 본 발명의 화합물, 바람직하게는 약 15 내지 약 90 중량%로 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다. 정제 조성의 예시를 들자면, 에컨대 약 80 중량% 이하의 유효 약학적 성분, 약 10 중량% 내지 약 90 중량%의 결합제, 약 0 중량% 내지 약 85 중량%의

희석제, 약 2 중량% 내지 약 10 중량%의 붕해제, 및 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%의 윤활제를 함유한다.

- [213] 액체 또는 현탁액 형태로 투여되는 경우, 물, 석유, 또는 동물유 또는 식물유와 같은 기능성 액체 및/또는 액체 담체가 첨가될 수 있다. 액체 형태의 조성물은 생리 식염수, 당 알코올 용액, 텍스트로스 또는 다른 당류 용액, 또는 글리콜을 추가로 함유할 수 있다. 액체 또는 현탁액 형태로 투여되는 경우, 조성물은 약 0.5 내지 약 90 중량%의 본 발명의 화합물, 바람직하게는 약 1 내지 약 50%의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다. 고려되는 한 실시 형태에서, 액체 담체는 비수성이거나 실질적으로 비수성이다. 액체 형태의 투여의 경우, 조성물은 투여 직전의 용해 또는 현탁을 위해 빠르게 용해되는 고체 제형으로서 공급될 수 있다.
- [214] 본 발명의 약학적 조성물을 정맥내, 피부, 또는 피하 주사에 의해 투여하는 경우에는 발열원을 포함하지 않는 비경구 수용액의 형태이다. pH, 등장성, 안정성 등을 감안한 이러한 비경구 용액의 제조는 당업계의 기술에 속한다. 정맥내, 피부, 또는 피하 주사용의 바람직한 조성물은 일반적으로 등장성 비히클을 함유한다. 이러한 조성물은 하이드록시프로필 셀룰로스와 같은 계면활성제와 적합하게 혼합된 물 중의 유리 염기 또는 약리학적으로 허용되는 염의 용액으로서 투여하기 위해 제조될 수 있다. 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 혼합물 중의 분산액 및 오일 중의 분산액이 또한 제조될 수 있다. 통상의 보관 및 사용 조건에서, 이러한 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위해 선택적으로 보존제를 함유할 수 있다.
- [215] 주사용 조성물은 멸균 수용액, 현탁액, 또는 분산액, 및 멸균 주사 용액, 현탁액, 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 멸균 주사 용액은 필요한 양의 활성 화합물을, 필요에 따라 상기 다양한 다른 성분과 함께, 적절한 용매에 혼합한 후, 여과 멸균하여 제조된다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산 매질 및 위에 열거된 것들 중 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 다양한 멸균 활성 성분을 혼합하여 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 실시 형태에서, 바람직한 제조 방법은 미리 멸균 여과된 용액으로부터 활성 성분과 임의의 추가적인 필요한 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조 기술이다.
- [216] 위장관에서 체액과 접촉하는 활성 화합물의 제어 방출을 달성하기 위해, 그리고 혈장에서 활성 화합물의 실질적으로 일정하고 효과적인 수준을 제공하기 위해 서방형 또는 지속 방출형 제형이 제조될 수도 있다. 예를 들어, 방출은 용해, 확산, 및 이온 교환 중 한 가지 이상에 의해 제어될 수 있다. 또한, 서방형 접근법은 위장관 내의 포화 또는 제한 경로를 통해 흡수를 향상시킬 수 있다. 예를 들어, 이러한 목적을 위해 화합물은 생분해 가능한 중합체, 수용성 중합체, 또는 이들의 혼합물, 및 선택적으로 적합한 계면활성제로 이루어진 중합체 매트릭스에 포매될 수 있다. 이 문맥에서 포매는 중합체 매트릭스에

마이크로입자가 혼입되는 것을 의미할 수 있다. 제어 방출형 제형은 분산된 마이크로입자 또는 유화된 마이크로액적을 알려진 분산 또는 에멀전 코팅 기술을 통해 캡슐화하여 수득될 수도 있다.

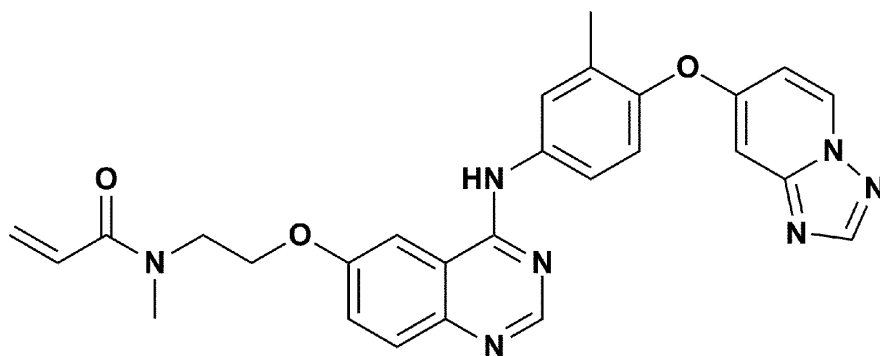
- [217] 본 발명의 약학적 조성물은 주사(예를 들어, 볼루스 주사 또는 연속 주입)에 의한 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 첨가된 보존제와 함께 단위 투약 형태(예를 들어, 앰풀 또는 다중-용량 용기)로 제공될 수 있다. 조성물은 오일 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액, 또는 유제와 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁제, 안정화제, 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다.
- [218] 제약 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태로 존재할 수 있다.
- [219] 본 발명의 화합물을 함유하는 약학적 조성물은 아래 기술하는 방법에 따라 사용할 수 있다.
- [220] 치료 방법
- [221] 또 다른 한 측면에서 본 발명은 암의 치료 방법을 제공한다. 이 방법은 치료학적 유효량으로 본 발명의 화합물, 예컨대 화학식 1로 정의되는 화합물을 치료에 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다르게 본 발명은 치료적 유효량으로 전술한 본 발명의 화합물과 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [222] 암을 치료하는 방법에 있어서 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 적어도 하나의 의약과 병용하여 투여할 수 있다. 이러한 다른 의약과 본 발명의 화합물은 동시에, 또는 각각 순차적으로 투여될 수도 있다.
- [223] 본 명세서에서, 달리 특별히 언급이 있지 않은 한, 어느 화합물의 "치료학적 유효량"이란 어떤 질병, 질환 또는 상태에 관계되는 한 가지 이상의 증상을 지연 또는 최소화하는데 충분한 그 화합물의 양 또는 어떤 질병, 질환, 또는 병태에 대하여 치료적 효과를 제공하는데 충분한 그 화합물의 양을 가리킨다. "치료학적 유효량"이라는 용어는 전체적 치료를 개선하는 양, 증상 혹은 질병이나 병태의 원인을 경감 또는 회피하게 하여주는 분량 및 다른 치료제의 치료학적 효율을 향상하여 주는 양까지도 망라한다.
- [224] 투여되는 화합물의 양은 치료 대상체, 대상체의 연령, 건강, 성별, 및 체중, 동시 치료의 종류(있는 경우), 고통의 중증도, 원하는 효과의 성질, 치료 방식과 빈도, 및 처방 의사의 판단에 따라 다를 수 있다. 투여 빈도는 또한 동맥 산소압에 대한 약력학적 영향에 따라 달라질 수 있다. 그러나, 가장 바람직한 투여량은 과도한 실험 없이 당업자가 이해하고 결정할 수 있는 바와 같이 개별 대상체에게 맞춰질 수 있다. 여기에는 일반적으로 표준 용량의 조정(예를 들어, 환자의 체중이 낮은 경우 용량의 감소)이 포함된다.
- [225] 개별 사례에 따라 수요는 달라질 수 있지만, 화합물의 치료학적 유효량의 최적 범위를 결정하는 것은 이 기술 분야의 상식에 속한다. 본 발명의 화합물을

이용한 병태 및 장애의 치유적 또는 예방적 치료에서 인간에게 투여할 경우, 예를 들어, 본 발명 화합물의 전형적인 투여량은 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 50 mg/kg/일일 수 있다. 이러한 용량은 단회 용량으로 투여되거나 다회 용량으로 분할될 수 있다.

- [226] 본 발명의 다른 하나의 측면에서는 약제(medicament)로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 한 실시 형태에서는 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위하여 본 발명의 화합물을 사용하는 용도를 제공한다.
- [227] 본 발명의 다른 또 하나의 측면에서는 약제의 제조를 위하여 본 발명의 화합물을 사용하는 용도를 제공한다. 한 실시 형태에서는 암의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위하여 본 발명의 화합물을 사용하는 용도를 제공한다.
- [228] 본 발명의 또 다른 측면에서는 세포내 HER2 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 HER2 키나아제 활성을 억제하고자 하는 세포에 전술한 본 발명의 화합물 - 예컨대, 화학식 1로 정의되는 화합물을 유효량으로 접촉시키는 단계를 포함한다.

발명의 실시를 위한 형태

- [229] 이하, 본 발명을 하기 실시예 및 실험예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 이들 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되는 것은 아니다. 본 실시예에 대하여 다양한 변경 및 수정을 할 수 있으며 이러한 변경 및 수정 역시 첨부하는 특허 청구 범위에 속한다.
- [230] [실시예 1] *N*-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드의 제조
- [231]



- [232] 단계 1) 4-옥소-1*H*-퀴나졸린-6-일 아세테이트의 제조
- [233] 6-하이드록시-1*H*-퀴나졸린-4-온 3 g(18.5 mmol)과 피리딘 3.4 mL(42.5 mmol)를 아세트산 무수물 27.9 mL(296.0 mmol)에 물히고, 100°C에서 2 시간 교반시켰다. 반응이 완결된 후 결과의 반응 혼합물을 얼음물에 천천히 적가한 후 교반시켰다. 결과의 혼합물을 감압 여과하여 얻어진 고체를 증류수로 세척한 후 오븐에서 50°C로 건조한 뒤, 표제 화합물 4.4 g(수율 100%)을 얻었다.

- [234] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.25 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 2.75 (s, 3H).
- [235] 단계 2) 4-클로로퀴나졸린-6-일 아세테이트의 제조
- [236] 상기 단계 1)에서 제조한 화합물 2.2 g(10.7 mmol)을 염화티오닐(31 mL, 430.9 mmol)에 풀히고, *N,N*-다이메틸포름아마이드 0.3 mL를 가한 후 90°C에서 6시간 교반시켰다. 결과의 혼합물을 감압 증류한 뒤, 표제 화합물 2 g(수율: 83 %)을 얻었다.
- [237] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 2.43 (s, 3H).
- [238] 단계 3) [4-[3-메틸-4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)아닐리노]퀴나졸린-6-일]아세테이트의 제조
- [239] 상기 단계 2)에서 제조한 화합물 1 g(4.49 mmol)과 3-메틸-4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)아닐린 1.1 g(4.49 mmol)을 아이소프로필알코올 12 mL와 염화에틸렌 12 mL 혼합용액에 풀히고, 80°C에서 4 시간 교반시켰다. 여기에서 얻은 혼합물을 아세트산에틸에 풀힌 후 증류수 및 포화 염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 15 : 1(부피비))로 분리하여 표제 화합물 350 mg(수율: 18 %)을 얻었다.
- [240] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 4 H), 7.11 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
- [241] 단계 4) 4-[3-메틸-4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)아닐리노]퀴나졸린-6-올의 제조
- [242] 상기 단계 3)에서 제조한 화합물 350 mg(0.82 mmol)과 수산화암모늄 1.6 mL(0.82 mmol)을 메탄올 6 mL에 풀히고 80°C에서 4 시간 교반시켰다. 결과의 혼합물을 감압 증류한 후, 다이클로로메탄으로 결정화하여 표제 화합물 305 mg(수율: 96 %)를 얻었다.
- [243] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.11 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.19 (d, 1 H), 7.02 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.19 (s, 3H).
- [244] 단계 5) 3-tert-부틸 *N*-메틸-*N*-[2-[4-[3-메틸-4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)아닐리노]퀴나졸린-6-일]옥시에틸]카바메이트의 제조
- [245] 상기 단계 4)에서 제조한 화합물 305 mg(0.79 mmol)과 3-tert-부틸 *N*-(2-클로로에틸)-*N*-메틸-카바메이트 184 mg(0.95 mmol), 탄산칼륨 438 mg(3.17 mmol)을 *N,N*-다이메틸포름아마이드 2 mL에 풀히고 100°C에서 3 시간 교반시켰다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고

아세트산에틸로 끓힌 후 증류수 및 포화 염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1(부피비))로 분리하여 표제 화합물 32 mg(수율: 7 %)을 얻었다.

[246] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.88-7.71 (m, 3H), 7.43-7.28 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 2H), 4.36-4.33 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.59 (s, 9H).

[247] 단계 6) *N*-(2-((4-((1,2,4)트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드의 제조

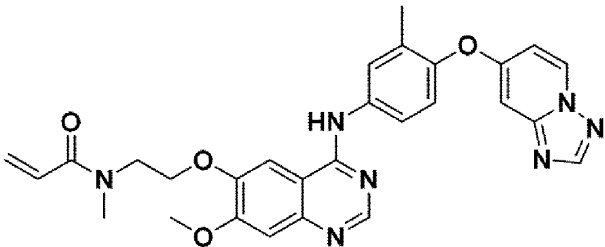
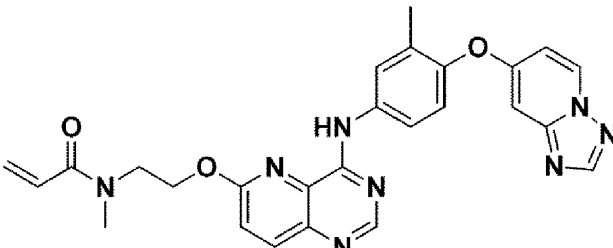
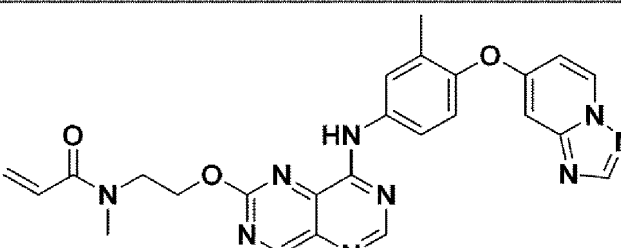
[248] 상기 단계 5)에서 제조한 화합물 32 mg(0.059 mmol)을 트라이플루오로아세트산 0.45 mL(5.9 mmol)과 다이클로로메탄 1 mL의 혼합 용액 속에 끓히고 상온에서 2 시간 교반시켰다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 감압 증류하였다. 아크릴산 6.4 μL (0.09 mmol)과 프로필포스포산 무수물 용액 27 μL (0.09 mmol)을 *N,N*-다이메틸포름아마이드 2 mL에 끓힌 후, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 75 μL (0.42 mmol)을 가한 후 상온에서 30 분 교반시켰다. 혼합 용액을 감압 증류로 얻어진 잔사에 가한 후 0°C에서 2 시간 교반시켰다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 아세트산에틸로 끓힌 후 증류수 및 포화 염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1(부피비))로 분리하여 표제 화합물 4 mg(수율: 12 %)을 얻었다.

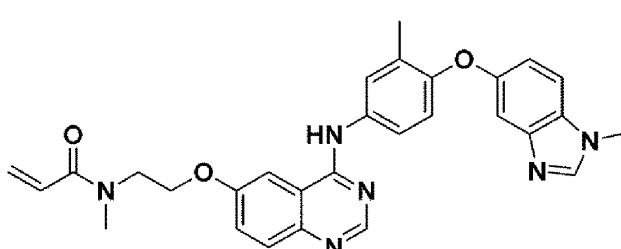
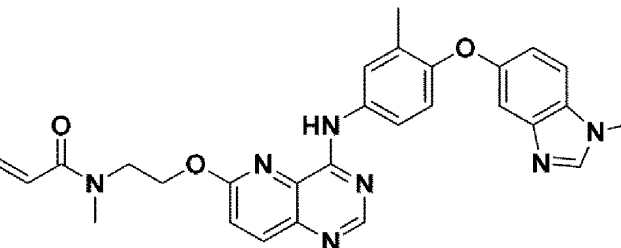
[249] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.92-6.90 (m, 2H), 6.69-6.66 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 4.44-4.39 (m, 2H), 3.95-3.93 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H);

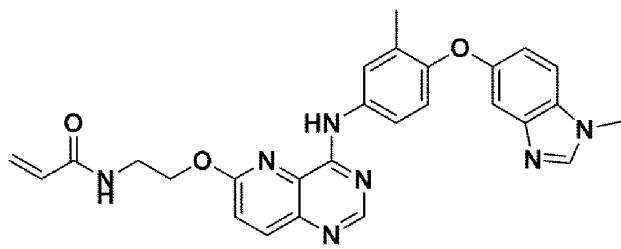
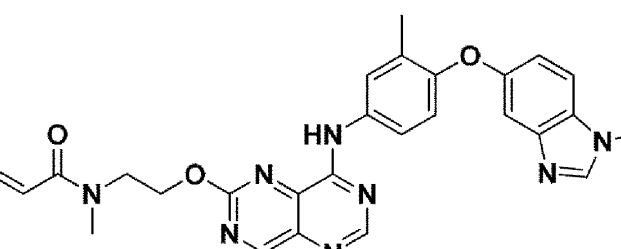
[250] MS (ESI+): m/z = 496.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

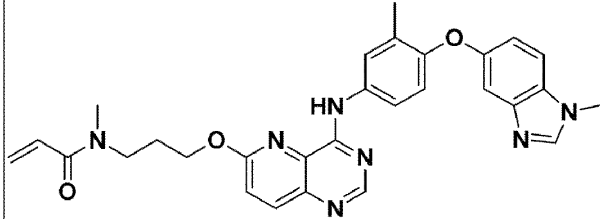
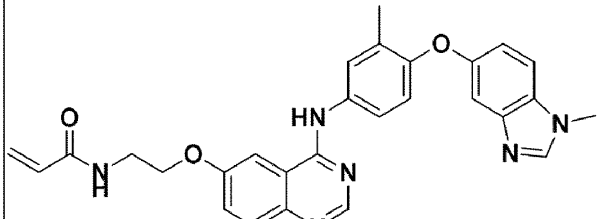
[251] 상기 실시예 1의 방법과 동일하거나 유사한 방법으로 하기 표 1에 나타난 실시예 2 내지 실시예 10의 화합물을 각각 제조하였다.

[252] [표1]

	구조식	분석 데이터
2		¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.75 (d, 1H), 8.49 (brs, 1H), 8.31 (brs, 1H), 7.90-7.67 (m, 3H), 7.25-7.05 (m, 3H), 7.05-6.78 (m, 2H), 6.35-6.24 (m, 1H), 5.82-5.72 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 5H), 4.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 526.6 [M+H] ⁺ .
3		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (d, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20-7.90 (m, 3H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.90-6.70 (m, 2H), 6.25-6.05 (m, 1H), 5.75-5.55 (m, 1H), 4.90-4.70 (m, 2H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.10 (d, 3H), 2.21 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 497.5 [M+H] ⁺ .
4		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.12-6.03 (m, 1H), 5.80 (d, 1H),

		4.54-4.50 (m, 2H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 511.3 [M+H] ⁺ .
5		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.33-6.27 (m, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.62 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.83-3.62 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 509.6 [M+H] ⁺ .
6		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.55 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15- 8.10 (m, 1H), 8.00- 7.70 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.08- 7.00 (m, 1H), 6.95- 6.90 (m, 1H), 6.90- 6.70 (m, 1H), 6.20- 6.00 (m, 1H), 5.70- 5.55 (m, 1H), 5.90- 5.70 (m, 2H), 3.95- 3.80 (m, 5H), 3.10 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =

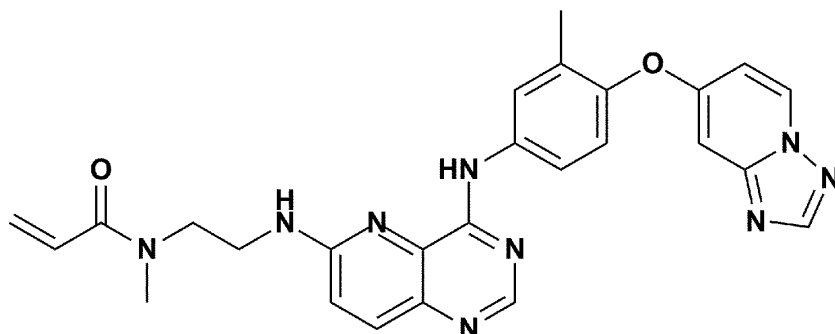
		510.6 [M+H] ⁺ .
7		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52-8.43 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.68-4.64 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.62-3.60 (m, 2H), 2.25 (s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 496.5 [M+H] ⁺ .
8		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.12-6.03 (m, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.54-4.50 (m, 2H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 511.3 [M+H] ⁺ .

	구조식	분석 데이터
9		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.90-7.72 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.90-6.65 (m, 1H), 6.15-6.00 (m, 1H), 5.70-5.50 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70-3.50 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 524.6 [M+H] ⁺ .
10		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.90-7.72 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.90-6.65 (m, 1H), 6.15-6.00 (m, 1H), 5.70-5.50 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70-3.50 (m, 2H), 2.27 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 495.6 [M+H] ⁺ .

[256] [실시예 11]

[257] *N*-(2-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)아미노)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드의 제조

[258]



- [259] 단계 1) 4,6-다이클로로피리도[3,2-*d*]피리미딘의 제조
- [260] 6-클로로피리도[3,2-*d*]피리미딘-4-올 1.2 g(6.50 mmol)을 염화티오닐 12 mL(165.22 mmol)에 녹히고 *N,N*-다이메틸포름아마이드 0.1 mL를 가한 후, 120°C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 감압 증류하여 표제 화합물 1.4 g(수율: 100 %)을 얻었다.
- [261] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.89 (d, 1H).
- [262] 단계 2) *N*-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-6-클로로피리도[3,2-*d*]피리미딘-4-아민의 제조
- [263] 상기 단계 1)에서 제조한 화합물 1.4 g(0.7 mmol)과 4-([1,2,4] 트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸아닐린 1.5 g(6.3 mmol)을 이소프로판올 15 mL와 1,2-다이클로로에테인 15 mL에 녹였다. 여기에 트라이플루오로아세트산 1 mL를 가한 후, 80°C에서 5 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 감압 증류하였다. 얻어진 잔사를 아세트산에틸 용매로 녹히고 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 아세트산에틸 = 2 : 1(부피비))로 분리하여 표제 화합물 1.5 g(수율: 59 %)을 얻었다.
- [264] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 8.07-7.95 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 2.21 (s, 3H).
- [265] 단계 3) 3-tert-부틸 (2-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)아미노)에틸)(메틸)카바메이트의 제조
- [266] 상기 단계 2)에서 제조한 화합물 200 mg(0.5 mmol)과 3-tert-부틸 (2-아미노에틸)(메틸)카바메이트 863 mg(4.95 mmol)을 1-부탄올에 녹힌 후 110°C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결된 후 실온으로 냉각시킨 뒤 결과의 반응 혼합물을 감압 증류시키고, 아세트산에틸 용매에 녹혀 물로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피

(다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1(부피비))로 분리하여 표제 화합물 278 mg(수율: 100 %)을 얻었다.

[267] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.30 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.39 (d, 2H), 8.12-8.00 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 3.80-3.50 (m, 4H), 3.00-2.70 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

[268] 단계 4) *N*-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-*N*⁶-(2-(메틸아미노)에틸)피리도[3,2-*d*]피리미딘-4-다이아민의 제조

[269] 상기 단계 3)에서 제조한 화합물 278 mg(0.51 mmol)을 다이클로로메탄 3 mL에 물히고, 트라이플루오로아세트산 1.5 mL(19.6 mmol)를 가한 후, 상온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결된 후 나온 반응 혼합물을 감압 증류한 뒤, 2N 수산화나트륨 수용액을 천천히 적가한 후 클로로포름 : 2-프로판올(3 : 1 (부피비)) 혼합 용매에 물려 세척하였다. 이렇게 하여 분리한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 1 : 99(부피비))로 분리하여 표제 화합물 143 mg(수율: 63 %)을 얻었다.

[270] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.20 (bs, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.42-8.37 (m, 2H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.51-7.40 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 4.10 (bs, 1H), 3.64 (dd, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.76 (t, 2H), 2.20 (s, 3H).

[271] 단계 5) *N*-(2-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)아미노)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드의 제조

[272] 아크릴산 0.03 mL(0.47 mmol)과 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 0.17 mL(0.95 mmol)를 *N,N*-다이메틸포름아마이드 0.5 mL에 물리고 프로필포스폰산 무수물 용액 0.14 mL(0.47 mmol)를 가한 후 상온에서 30분 동안 교반시켰다. 해당 용액을 상기 단계 4)에서 제조한 화합물 140 mg(0.31 mmol)과 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 0.08 mL(0.47 mmol)가 녹아 있는 *N,N*-다이메틸포름아마이드 1 mL 혼합액에 0°C에서 적가한 뒤 2시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 아세트산에틸 용매에 물리고 물로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1(부피비))로 분리하여 표제 화합물 15.0 mg(수율: 10 %)을 얻었다.

[273] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.45 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30-7.90 (m, 3H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H),

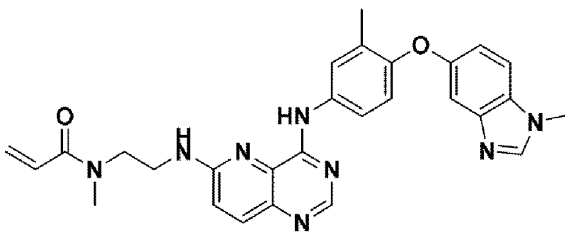
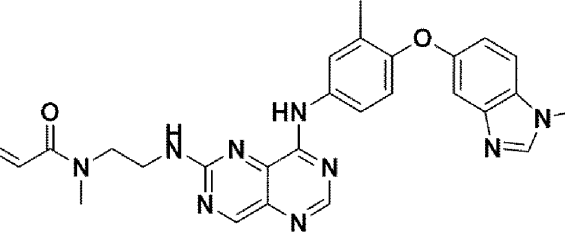
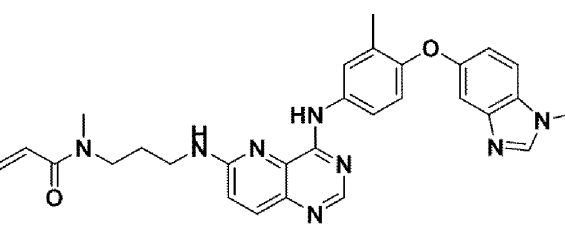
7.15-7.10 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.27-5.98 (m, 1H), 5.75-5.40 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.20 (s, 3H);

[274] MS (ESI+): $m/z = 517.2$ $[M+H]^+$.

[275] 상기 실시예 11의 방법과 동일하거나 유사한 방법으로 하기 표 2에 나타낸 실시예 12 내지 실시예 21의 화합물을 각각 제조하였다.

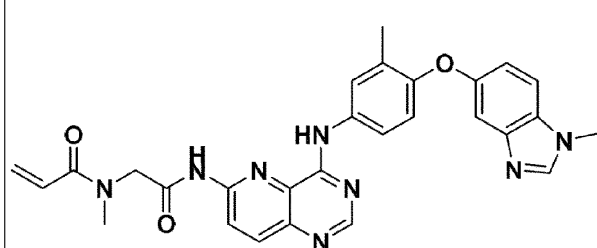
[276] [표2]

	구조식	분석 데이터
12		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.24-8.17 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.64-6.57 (m, 1H), 6.43-6.37 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.15-5.17 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 497.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
13		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.41 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20-8.00 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.75-6.50 (m, 1H), 6.20-5.90 (m, 1H), 5.70-5.40 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 510.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
14		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.79 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.30-8.21 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.17-6.00 (m, 1H), 5.66-5.63 (m, 1H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 511.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.31 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10-7.75 (m, 3H), 7.70-7.50 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.80-6.60 (m, 1H), 6.25-5.95 (m, 1H), 5.70-5.40 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 509.6 [M+H] ⁺ .
16		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.59 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.24-8.17 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.64-6.57 (m, 1H), 6.43-6.37 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.15-5.17 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 497.4 [M+H] ⁺ .
17		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.70-6.61 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.19 (t, 1H), 5.80 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 2H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 523.2 [M+H] ⁺ .

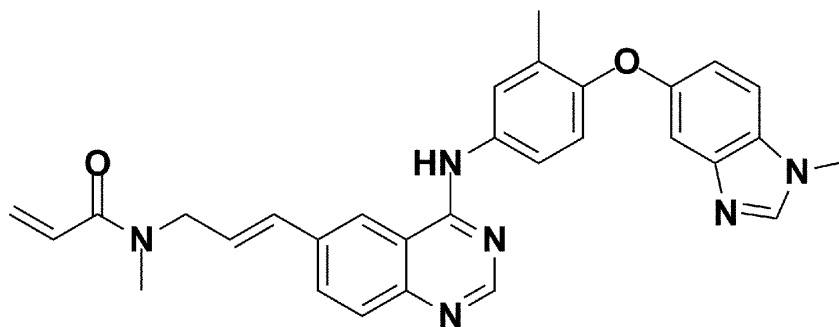
[278]

구조식		분석 데이터
18		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.73-6.64 (m, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 523.6 [M+H] ⁺ .
19		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.54 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74-7.63 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.55-6.46 (m, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.66 (d, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81-3.79 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 524.2 [M+H] ⁺ .
20		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.60-6.55 (m, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.73-5.69 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (t, 2H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 2H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 537.4 [M+H] ⁺ .

21		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.19-6.10 (m, 1H), 5.77-5.64 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.28 (s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 523.2 [<i>M</i> +H] ⁺ .
----	--	--

[280] [실시예 22] (*E*)-*N*-메틸-*N*-(3-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)아릴)아크릴아마이드의 제조

[281]



[282] 단계 1) 1-메틸-5-(2-메틸-4-나이트로-페녹시)벤즈이미다졸의 제조

[283] 1-메틸벤즈이미다졸-5-일 1.05 g(7.0 mmol), 1-플루오로-2-메틸-4-나이트로벤젠 1.4 g(9.2 mmol)과 탄산칼륨 2.4 g(17.7 mmol)을 30 mL의 *N,N*-다이메틸포름아미드로 풀히고 80°C에서 12 시간 교반시켰다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 증류수를 적가한 후 천천히 교반시켰다. 결과로 얻어진 고체를 증류수, 아세트산에틸, 헥산으로 세척한 후 감압 여과하여 표제 화합물 1.8 g(수율 89 %)을 얻었다.

[284] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

[285] 단계 2) 3-메틸-4-(1-메틸벤즈이미다졸-5-일)옥시-아닐린의 제조

[286] 상기 단계 1)에서 제조한 화합물 1.8 g(6.3 mmol)을 아세트산에틸 40 mL와 메탄올 40 mL 혼합 용액에 풀히고 팔라듐/카본 300 mg(15 wt%)을 가하고, 상온에서 수소 조건 하에서 16 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 셀라이트 충전한 필터에 메탄올과 아세트산에틸로 세척하고 감압 여과하여 얻은 여과액을 감압 증류하여 표제 화합물 1.57 g(수율: 97 %)을 얻었다.

- [287] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.87-6.85 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).
- [288] 단계 3) 6-아이오도-N-[3-메틸-4-(1-메틸벤즈이미다졸-5-일)옥시-페닐]퀴나졸린-4-아민의 제조
- [289] 상기 단계 2)에서 제조한 화합물 1.3 g(5.5 mmol)과 4-클로로-6-아이오도-퀴나졸린 1.6 g(5.5 mmol)을 아이소프로필알코올 16 mL와 염화에틸렌 16 mL의 혼합 용액으로 묶히고, 트라이플루오로아세트산 0.8 mL(11.0 mmol)를 가한 후 80°C 에서 3 시간 교반시켰다. 반응이 완결된 후, 나온 혼합물을 아세트산에틸에 묶힌 후 증류수 및 포화 염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 15 : 1(부피비))로 분리하여 표제 화합물 1.3 g(수율: 46 %)을 얻었다.
- [290] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).
- [291] 단계 4) 3-tert-부틸-N-메틸-N-[(E)-3-[4-[3-메틸-4-(1-메틸벤즈이미다졸-5-일)옥시]-아닐리노]퀴나졸린-6-일]알릴]카바메이트의 제조
- [292] 상기 단계 3)에서 제조한 화합물 1.3 g(2.5 mmol)과 3-tert-부틸-N-메틸-N-[(E)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)알릴]카바메이트 1.1 g(3.8 mmol), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 296 mg(0.2 mmol)과 탄산나트륨 597 mg(5.6 mmol)을 1,4-다이옥산 6 mL과 증류수 2 mL의 혼합 용액으로 묶히고, 100°C 에서 16 시간 교반시켰다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 다이클로로메탄으로 묶힌 후 증류수 및 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 15 : 1(부피비))로 분리하여 표제 화합물 720 mg(수율: 51 %)을 얻었다.
- [293] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).
- [294] 단계 5) N-메틸-N-(1-메틸-4-나이트로-1H-피라졸-3-일)메탄설폰아마이드의 제조
- [295] 상기 단계 4)에서 제조한 화합물 130 mg(0.59 mmol)를 N,N-다이메틸포름아마이드 5 mL에 묶히고, 수소화나트륨(60 %) 28 mg(0.71 mmol)을 0°C 에서 천천히 가한 후 상온에서 30분 교반시켰다. 반응 용액에 요오드화메틸 $55\ \mu\text{L}$ (0.89 mmol)를 0°C 에서 천천히 가한 후, 상온에서 12 시간 교반시켰다. 반응이 완결된 후 결과의 혼합물을 아세트산에틸에 묶히고 증류수 및 포화 염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로

건조한 뒤, 감압 여과 및 감압 증류하여 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (다이클로로메탄 : 메탄올 = 15 : 1 (부피비))로 분리하여 표제 화합물 88 mg(수율: 64 %)을 얻었다.

[296] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.11-7.08 (d, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.34-6.29 (m, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

[297] 단계 6) (E)-N-메틸-N-(3-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)아릴)아크릴아마이드의 제조

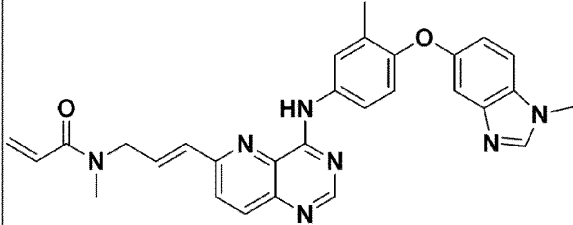
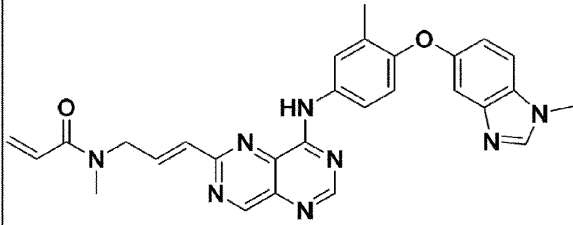
[298] 아크릴산 6.4 μL (0.09 mmol)와 프로필포스포산 무수물 용액 27 μL (0.09 mmol)를 2 mL의 다이메틸포름아마이드 속에서 끓인 후, 여기에 N,N-다이아이소프로필에틸아민 75 μL (0.42 mmol)를 가한 후 상온에서 30 분 교반시켰다. 혼합 용액을 상기 단계 5)에서 얻어진 화합물 75 mg(0.16 mmol)에 가한 후 0°C에서 2 시간 교반시켰다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 아세트산에틸로 끓인 후 증류수 및 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1(부피비))로 분리하여 표제 화합물 19 mg(수율: 21%)을 얻었다.

[299] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 7.88-7.84 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.72-6.61 (m, 2H), 6.45-6.39 (m, 2H), 5.80-5.72 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.36 (s, 3H);

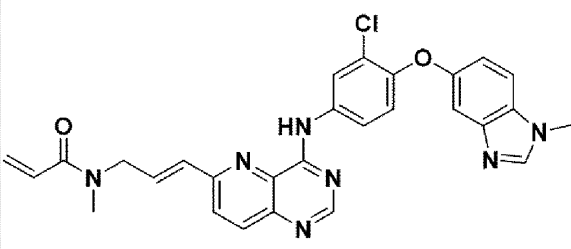
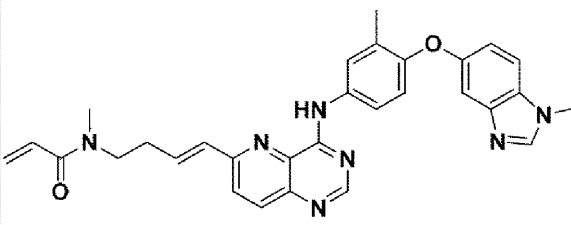
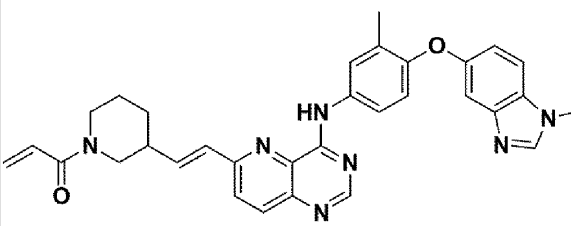
[300] MS (ESI+): m/z = 505.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

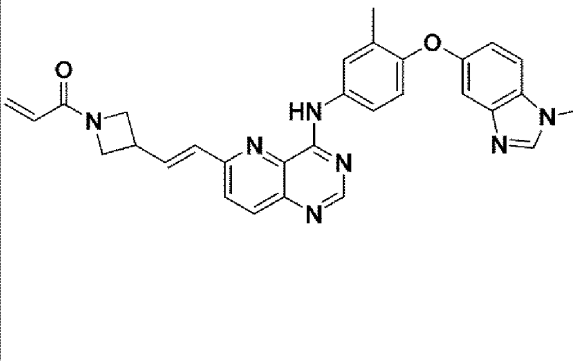
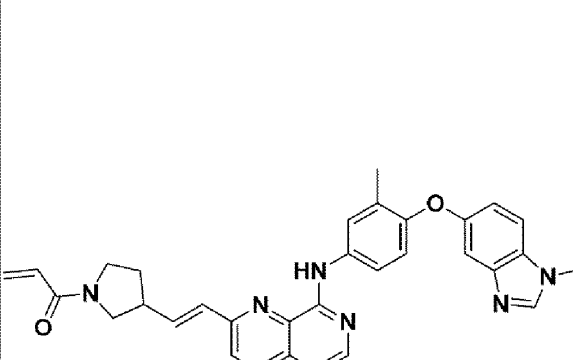
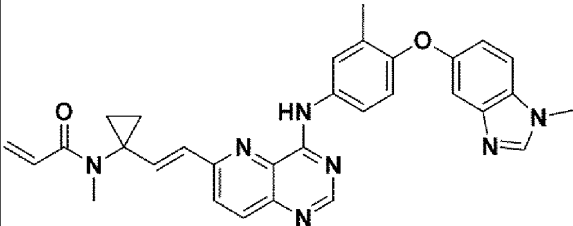
[301] 상기 실시예 22의 방법과 동일하거나 유사한 방법으로 하기 표 3에 나타난 실시예 23 내지 실시예 64의 화합물을 각각 제조하였다.

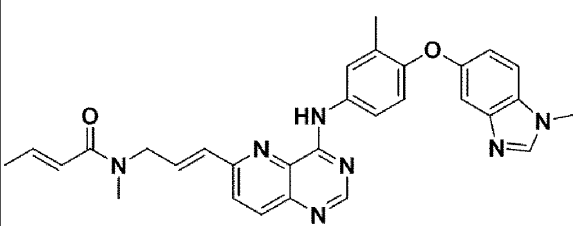
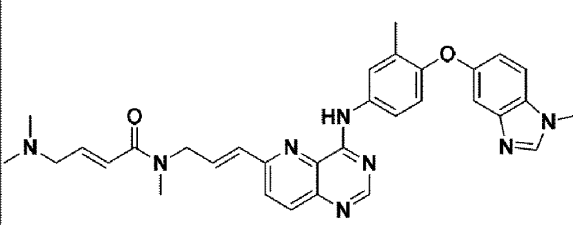
[302] [표3]

	구조식	분석 데이터
23		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.11 (t, 1H), 7.87-7.78 (m, 4H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.74-6.56 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.82 (t, 1H), 4.39 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 506.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
24		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.24 (d, 1H), 9.38 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50-7.20 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.00-6.60 (m, 3H), 6.20 (dd, 1H), 5.74 (dd, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.10 (d, 3H), 2.27 (s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 507.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

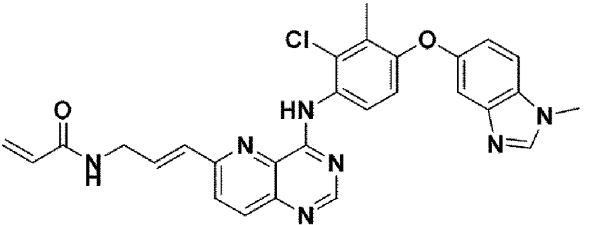
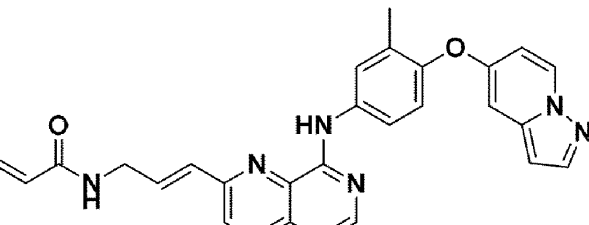
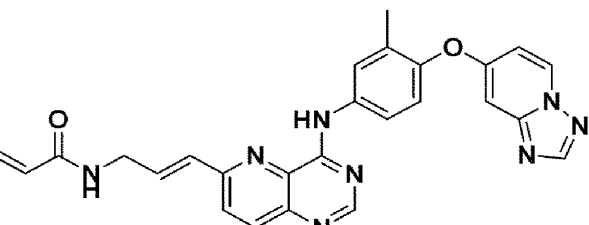
[303]

25		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.18-8.03 (m, 2H), 8.00-7.90 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.30-7.10 (m, 2H), 7.15-7.00 (m, 2H), 7.00-6.71 (m, 2H), 6.20 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.10 (d, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 527.0 [M+H] ⁺ .
26		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.83 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 8.03-7.90 (m, 2H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.23-7.07 (m, 2H), 7.01 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.90-6.60 (m, 2H), 6.12 (ddd, 1H), 5.65 (dt, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (dt, 2H), 3.06 (d, 3H), 2.70-2.52 (m, 2H), 2.27 (s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 520.6 [M+H] ⁺ .
27		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.89 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.70 (dd, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.18-3.05 (m, 1H), 2.86-2.64 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.10-1.88 (m, 1H), 1.86-1.70

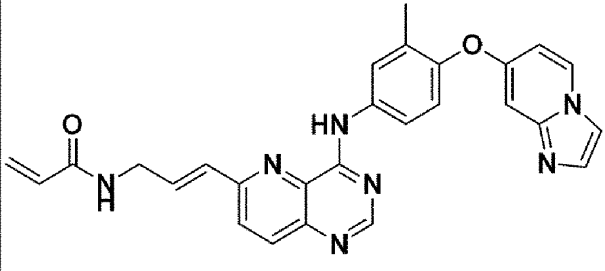
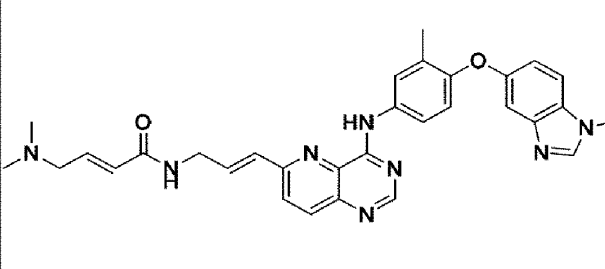
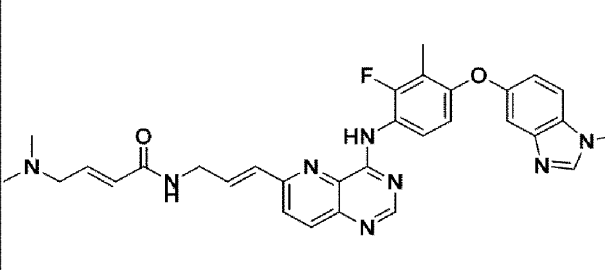
		(m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 546.6 [M+H] ⁺ .
28		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.95-6.80 (m, 2H), 6.36 (dd, 1H), 6.13 (dd, 1H), 5.70 (dd, 1H), 4.54 (t, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72-3.60 (m, 1H), 2.27 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 518.6 [M+H] ⁺ .
29		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.25-8.10 (m, 2H), 8.10-7.98 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.95-6.80 (m, 2H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.17 (dd, 1H), 5.70 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 532.6 [M+H] ⁺ .
30		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.92 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94-7.82 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.94-6.83 (m, 1H), 6.83-6.70

		(m, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.20 (dd, 1H), 5.79–5.65 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.46–1.39 (m, 2H), 1.34–1.24 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 532.6 [M+H] ⁺ .
31		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.94 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16–8.00 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.32–7.12 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.82–6.70 (m, 2H), 6.60–6.40 (m, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.06 (d, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.85 (q, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 520.6 [M+H] ⁺ .
32		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.20–8.12 (m, 2H), 8.10–8.00 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.85–6.70 (m, 1H), 6.70–6.50 (m, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.17–2.97 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 563.7 [M+H] ⁺ .

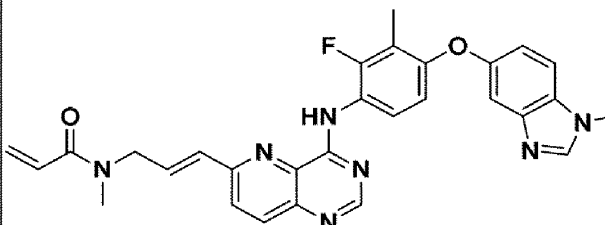
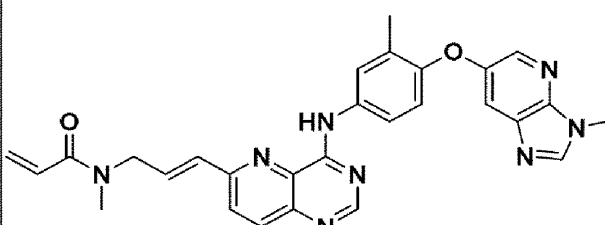
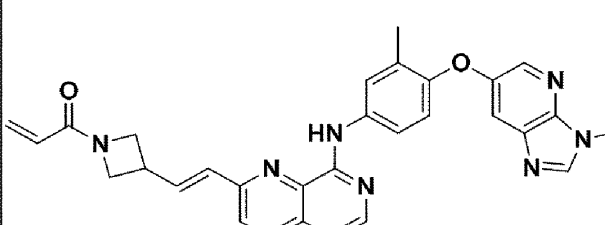
구조식		분석 데이터
33		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.86-7.68 (m, 4H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.96-6.84 (m, 3H), 6.43-6.37 (m, 1H), 6.25-6.16 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 492.3 [M+H] ⁺ .
34		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.60-8.46 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.30-7.15 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 6.15 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 493.5 [M+H] ⁺ .
35		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.60-8.45 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.24-7.10 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 6.15 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 510.5 [M+H] ⁺ .

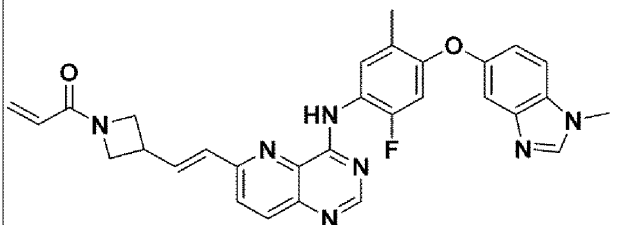
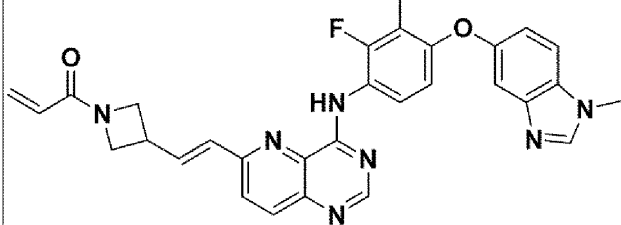
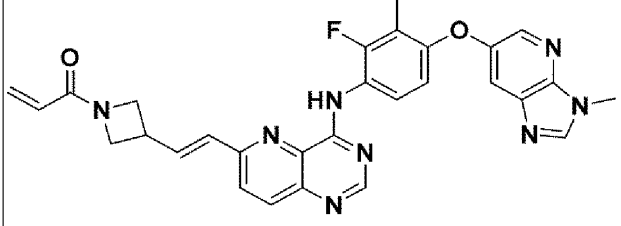
36		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.82 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.66-8.63 (d, 1H), 8.11-8.08 (d, 1H), 7.85 (s 1H), 7.76-7.73 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.07-7.03 (d, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.84-6.78 (d, 1H), 6.41-6.35 (d, 1H), 5.75-5.71 (d, 1H), 6.23-6.14 (m, 1H), 5.89 (brs, 1H), 4.30-4.29 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =526.2 [M+H] ⁺ .
37		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.0 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.49 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.02-7.89 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.84-6.72 (m, 3H), 6.40-6.34 (m, 2H), 6.15 (d, 1H), 5.65 (d, 1H), 4.12-4.09 (m, 2H), 2.21 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =478.5 [M+H] ⁺ .
38		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.0 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.07-8.00 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H), 6.86-6.80 (m, 2H), 6.38-6.29 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.67 (d, 1H), 4.14-4.11 (m, 2H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =479.2 [M+H] ⁺ .

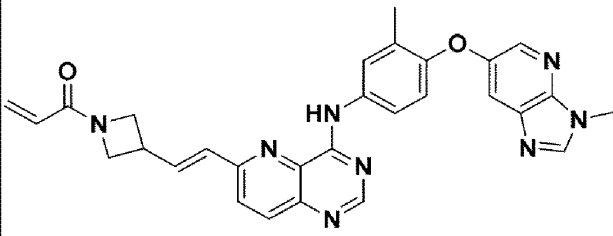
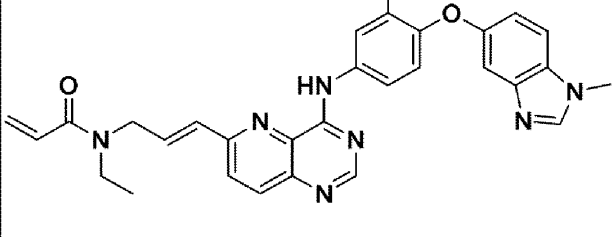
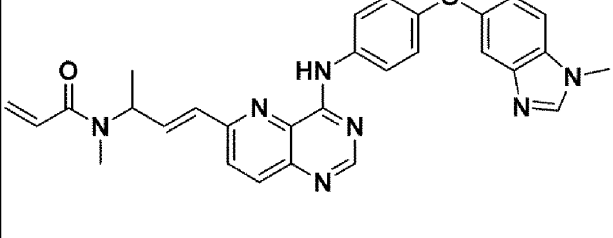
[308]

39		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.13 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.08-8.05 (m, 2H), 7.89-7.78 (m, 3H), 7.51 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.88-6.87 (m, 2H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.25-6.16 (m, 1H), 5.90 (brs, 1H), 5.76 (d, 1H), 4.33-4.30 (m, 2H), 2.30 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =478.5 [M+H] ⁺ .
40		¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ Cl ₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81-7.69 (m, 3H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.97-6.84 (m, 4H), 6.06 (d, 1H), 5.77 (brs, 1H), 4.31-4.28 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.11 (d, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z =549.6 [M+H] ⁺ .
41		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.84 (t, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.20-7.05 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.80-6.65 (m, 2H), 6.13 (d, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.01 (d, 2H), 2.25 (d, 3H), 2.16 (s, 6H). MS (ESI ⁺): m/z =567.6 [M+H] ⁺ .

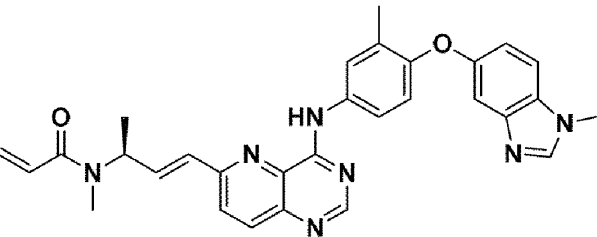
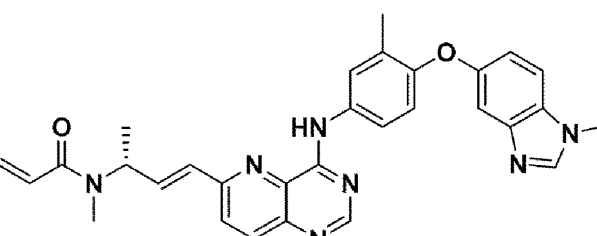
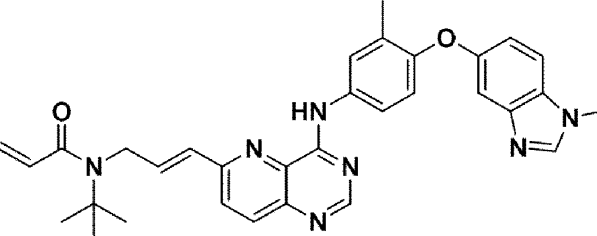
[309]

42		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.85 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 8.10-8.01 (m, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.90-6.65 (m, 3H), 6.18 (dd, 1H), 5.74 (dd, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.06 (d, 3H), 2.25 (d, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> =524.5 [M+H] ⁺ .
43		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.97 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.15-8.06 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.28-7.13 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.81-6.75 (m, 2H), 6.21 (d, 1H), 5.77-5.68 (m, 1H), 4.41-4.20 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> =507.6 [M+H] ⁺ .
44		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.08 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.29-6.20 (m, 1H), 5.73 (d, 1H), 4.60-4.40 (m, 2H), 4.25-4.11 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.67 (brs, 1H), 2.39 (s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> =519.6 [M+H] ⁺ .

45		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.82 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.12 (dd, 1H), 5.71 (dd, 1H), 4.54 (t, 1H), 4.30-4.10 (m, 2H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 2.28 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =536.6 [M+H] ⁺ .
46		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.34 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51-8.45 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.82-6.77 (m, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.30-6.21 (m, 1H), 5.73 (d, 1H), 4.60-4.41 (m, 2H), 4.27-4.11 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (brs, 1H), 2.34 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =536.6 [M+H] ⁺ .
47		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.37 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57-8.51 (t, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.14-7.06 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 2H), 6.41 (d, 1H), 6.30-6.21 (m, 1H), 5.73 (d, 1H), 4.60-4.41 (m, 2H), 4.26-4.14 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.69 (brs, 1H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =537.5 [M+H] ⁺ .

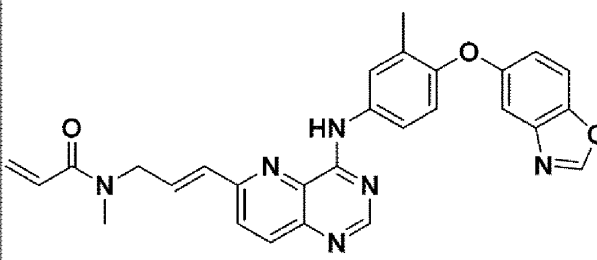
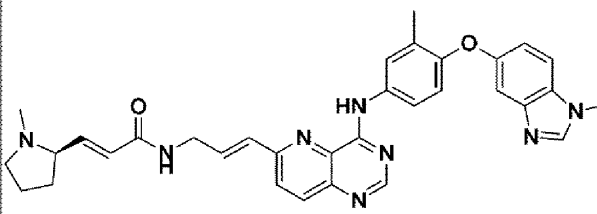
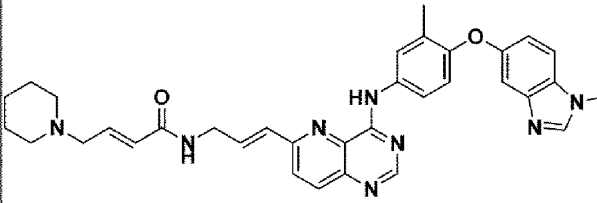
48		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.13 (dd, 1H), 5.70 (dd, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.21 (q, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.95 (dd, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 2.24 (s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 518.6 [M+H] ⁺ .
49		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.11-8.08 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82-7.73 (m, 3H), 7.37-7.35 (d, 2H), 7.10-7.07 (d, 1H), 6.97-6.95 (d, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.70-6.50 (m, 2H), 5.81-5.78 (m, 1H), 4.37-4.31 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.63-3.51 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.57 (s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 520.6 [M+H] ⁺ .
50		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.12-8.09 (d, 1H), 7.86-7.72 (m, 4H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.10-7.07 (d, 1H), 6.98-6.95 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.67-6.62 (m, 1H), 6.47-6.41 (m, 1H), 5.77 (brs, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.59 (s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 520.6 [M+H] ⁺ .

[312]

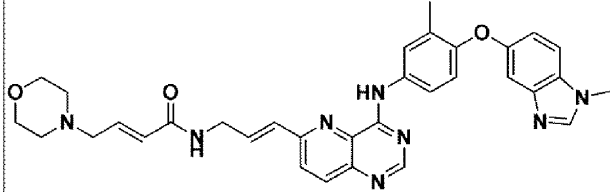
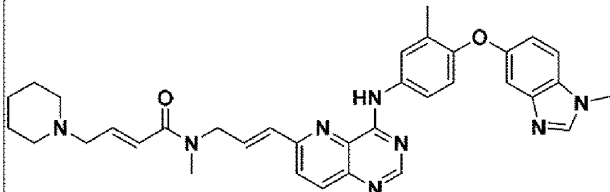
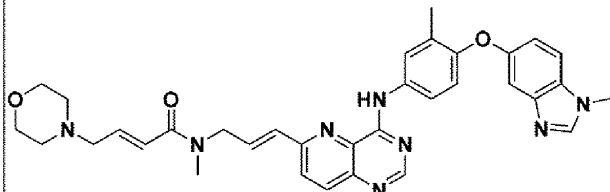
51		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.09-8.07 (d, 1H), 7.84-7.69 (m, 4H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.08-7.04 (d, 1H), 6.95-6.92 (d, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.68-6.59 (m, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H), 5.78 (brs, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =520.6 [M+H] ⁺ .
52		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12-8.04 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.30-7.15 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.19 (d, 1H), 5.75-5.69 (m, 1H), 5.60-5.00 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.91 (d, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.42 (dd, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =520.6 [M+H] ⁺ .
53		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.08-8.05 (d, 1H), 7.84-7.70 (m, 4H), 7.34-7.32 (d, 2H), 7.07-7.04 (d, 1H), 6.94-6.92 (d, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.67-6.47 (m, 2H), 5.78-5.75 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); MS (ESI ⁺): m/z =548.7 [M+H] ⁺ .

[313]

[314]

57		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20-8.03 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.83-6.70 (m, 2H), 6.19 (dd, 1H), 5.72 (dd, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.07 (d, 3H), 2.25 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =493.5 [M+H] ⁺ .
58		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.30-7.15 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.09 (t, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H); MS (ESI ⁺): m/z =575.6 [M+H] ⁺ .
59		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.70-6.58 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 6H), 0.90-0.80 (m, 2H);

[315]

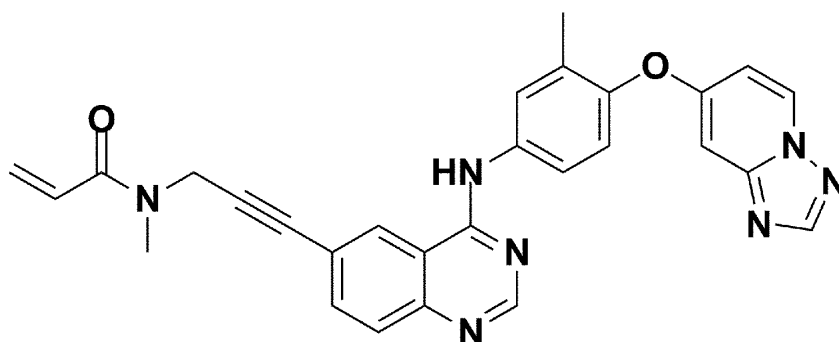
		MS (ESI ⁺): m/z =589.7 [M+H] ⁺ .
60		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.40 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.27-7.15 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (t, 4H), 3.08 (dd, 2H), 2.38 (t, 4H), 2.27 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =591.7 [M+H] ⁺ .
61		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 8.10-8.01 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.30-7.12 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.70-6.50 (m, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.15-3.07 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 3H), 2.35 (s, 2H), 2.27 (s, 5H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 3H), 1.32-1.20 (m, 1H); MS (ESI ⁺): m/z =603.7 [M+H] ⁺ .
62		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.30-7.13 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.85-6.70 (m, 1H), 6.70-6.50 (m, 2H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.31-4.22

		(m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.07 (d, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.27 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =605.7 [M+H] ⁺ .
63		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.97 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.29-8.17 (m, 3H), 8.08 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.30-6.10 (m, 2H), 5.64-5.60 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.30 (s, 3H, hide), 2.29 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =568.6 [M+H] ⁺ .
64		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.28 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.21-8.12 (m, 5H), 7.97 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 5.80 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =554.6 [M+H] ⁺ .

[317] [실시예 65]

[318] *N*-(3-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)프로프-2-인-1-일)-*N*-메틸아크릴아마이드의 제조

[319]



- [320] 단계 1) 6-아이오도-N-[3-메틸-4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)페닐]퀴나졸린-4-아민의 제조
- [321] 4-클로로-6-아이오도-퀴나졸린 300 mg(1.03 mmol)과 3-메틸-4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)아닐린 248 mg(1.03 mmol)을 아이소프로필알코올 2.4 mL와 1,2-다이클로로에테인 2.4 mL의 혼합 용액에 풀히고, 80°C에서 4 시간 교반시켰다. 결과의 혼합물을 아세트산에틸에 풀힌 후 증류수 및 포화 염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과물로 얻은 잔사를 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 15 : 1(부피비))로 분리하여 표제 화합물 277 mg (수율: 54 %)을 얻었다.
- [322] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.92 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.88-7.85 (m, 2 H), 7.57 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.20 (s, 3H).
- [323] 단계 2) 터트-부틸 N-메틸-N-[3-[4-[3-메틸-4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)아닐리노]퀴나졸린-6-일]프로프-2-인일]카바메이트의 제조
- [324] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물 150 mg(0.30 mmol)과 터트-부틸 N-메틸-N-프로프-2-인일-카바메이트 102 mg(0.60 mmol), 요오드화제일구리 11 mg(0.06 mmol), 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드 21 mg(0.03 mmol)과 트라이에틸아민 0.17 mL(1.21 mmol)을 N,N-다이메틸포름아마이드 1.5 mL 에 풀히고 70°C에서 16 시간 교반시켰다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 아세트산에틸로 풀힌 후 증류수 및 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸 = 1 : 1(부피비))로 분리하여 표제화합물 100 mg (수율: 61 %)을 얻었다.
- [325] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88-7.69 (m, 4H), 7.12 (d, 1H), 6.92-6.87 (m, 2 H), 4.34 (s, 2H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

- [326] 단계 3) *N*-(3-(4-((4-([1,2,4] 트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)프로프-2-인-1-일)-*N*-메틸아크릴아마이드의 제조
- [327] 상기 단계 2)에서 제조된 화합물 100 mg (0.18 mmol)을 트라이플루오로아세트산 0.34 mL(4.5 mmol)과 다이클로로메탄 1.2 mL 혼합 용액에 묻히고 상온에서 2 시간 교반시켰다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 감압 증류하였다. 아크릴산 18 μ L(0.27 mmol)과 프로필포스폰산 무수물 용액 81 μ L(0.27 mmol)을 *N,N*-다이메틸포름아마이드 2 mL에 묻힌 후, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 0.22 mL(1.26 mmol)을 가한 후 상온에서 30 분 교반시켰다. 혼합 용액을 감압 증류로 얻어진 잔사에 가한 후 0°C에서 2 시간 교반시켰다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 아세트산에틸로 묻힌 후 증류수 및 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1(부피비))로 분리하여 표제화합물 12 mg(수율: 13 %)을 얻었다.
- [328] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.89-7.74 (m, 4H), 7.22 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.21 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.20 (s, 3H);
- [329] MS (ESI+): m/z = 490.2 [M+H]⁺.
- [330] 상기 실시예 65의 방법과 동일하거나 유사한 방법으로 하기 표 4에 나타낸 실시예 66 내지 실시예 73의 화합물을 각각 제조하였다.
- [331] [표4]

	구조식	분석 데이터
66		¹ H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.2 (s, 1H), 9.21-9.13 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.99-8.91 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 7.00-6.78 (m, 2H), 6.28-6.18 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 4.75 (d, 2H), 3.16 (d, 3H), 2.21 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =491.2 [M+H] ⁺ .
67		¹ H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.61-8.58 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.21 (d, 1H), 5.77 (d, 1H),

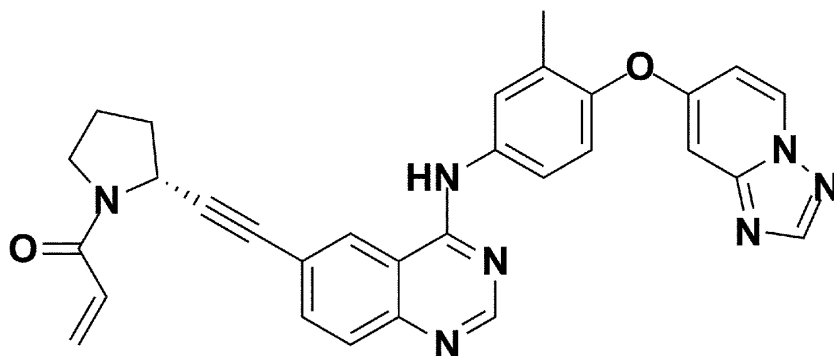
[332]

[333]

		[M+H] ⁺ .
71		¹ H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.0 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.13 (d, 2H), 7.94–7.83 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.85–6.76 (m, 2H), 6.66–6.56 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =504.2 [M+H] ⁺ .
72		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 9.35 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.38–7.30 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.67–6.61 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =505.2 [M+H] ⁺ .
73		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8.48–8.38 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.04–6.87 (m, 7H), 6.69–6.63 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.83 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z =520.2 [M+H] ⁺ .

[334] [실시예 74] (*R*)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

[335]



- [336] 단계 1) *N*-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-6-아이오도퀴나졸린-4-아민의 제조
- [337] 4-클로로-6-아이오도퀴나졸린 1.5 g(5.16 mmol)과 4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸아닐린 1.24 g(5.16 mmol)을 아이소프로필알코올 8 mL와 1,2-다이클로로에테인 8 mL에 녹힌 후 80°C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 감압 증류하였다. 얻어진 잔사를 아이소프로필알코올과 헥산으로 세척하여 표제 화합물 2.73 g(수율: 100 %)을 얻었다.
- [338] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.4 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 2.24 (s, 3H).
- [339] 단계 2) 터트-부틸 (*R*)-2-에틴일피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조
- [340] 터트-부틸 (*R*)-2-포르밀피롤리딘-1-카르복실레이트 500 mg(2.5 mmol)과 탄산칼륨 694 mg(5.0 mmol)을 메탄올 20 mL에 녹였다. 다이메틸 (1-다이아조-2-옥소프로필)포스포네이트 578 mg(3.0 mmol)을 가한 후 상온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결된 후 결과의 반응 혼합물을 감압 증류하고, 다이클로로메탄에 녹여 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압 여과 및 감압 증류하여 표제 화합물 476 mg(수율: 97 %)을 얻었다.
- [341] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.75-4.40 (m, 1H), 3.48 (bs, 1H), 3.35 (bs, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.20-2.00 (m, 3H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).
- [342] 단계 3) 터트-부틸 (*R*)-2-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)에틴일)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조
- [343] 상기 단계 1)에서 제조된 화합물 300 mg(0.6 mmol), 요오드화제일구리 5.8 mg(0.03 mmol)과 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드 30 mg(0.04 mmol)을 *N,N*-다이메틸포름아마이드 2 mL에 녹힌 후 상온에서 교반시켰다. 상기 단계 2)에서 제조된 화합물 178 mg(0.91 mmol)과 트라이에틸아민 0.25 mL(1.82 mmol)를 *N,N*-다이메틸포름아마이드 1 mL에 녹인 후 반응물에 적가한 후, 65°C에서 18 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 실온으로

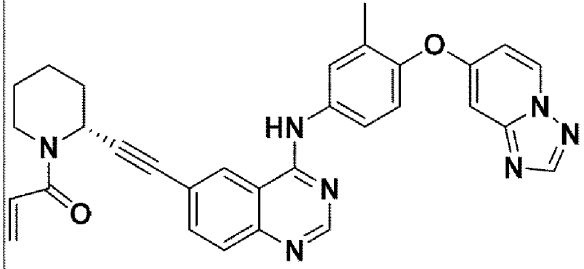
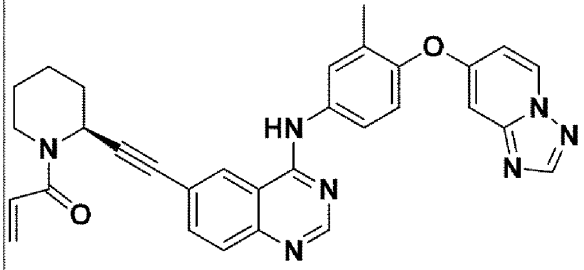
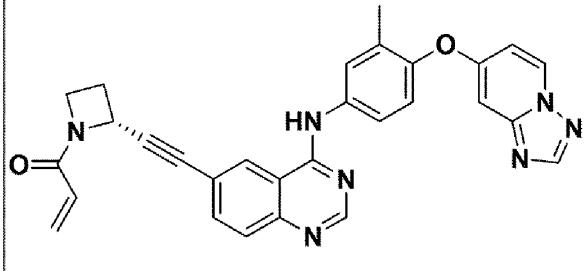
냉각시킨 후, 아세트산에틸로 끓히고 물과 소금물로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압 여과 및 감압 증류하였다.

결과물로 얻은 잔사를 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 15 : 1(부피비))로 분리하여 표제 화합물 310 mg(수율: 91 %)을 얻었다.

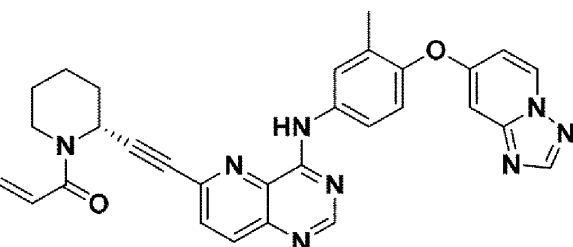
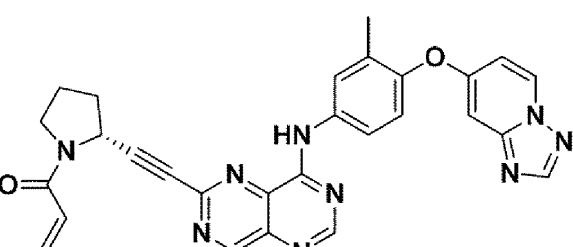
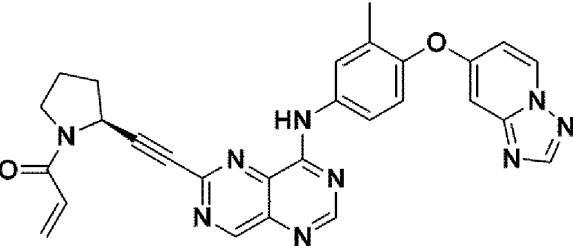
- [344] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.94 (d, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.71 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.07-7.95 (m, 2H), 7.70-7.55 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.03 (dd, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.09 (d, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.10-1.85 (m, 3H), 1.44 (s, 9H).
- [345] 단계 4) (R)-N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-6-(피롤리딘-2-일에틴일)퀴나졸린-4-아민 2,2,2-트라이플루오로아세트산의 제조
- [346] 상기 단계 3)에서 제조된 화합물 305 mg(0.54 mmol)을 다이클로로메탄 2 mL에 끓히고, 트라이플루오로아세트산 1 mL(13.1 mmol)를 가한 후, 상온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결된 후 결과의 반응 혼합물을 감압 증류하여 혼합물 400 mg을 얻었고, 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.
- [347] 단계 5) (R)-1-(2-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조
- [348] 아크릴산 0.05 mL (0.75 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민 0.26 mL (1.5 mmol)를 N,N-다이메틸포름아마이드 1 mL에 끓히고 프로필포스폰산 무수물 용액 0.22 mL(0.75 mmol)를 가한 후 상온에서 30분 동안 교반시켰다. 해당 용액을 상기 단계 4)에서 제조된 화합물 288 mg(0.5 mmol)과 N,N-다이아이소프로필에틸아민 0.39 mL(2.25 mmol)를 녹인 N,N-다이메틸포름아마이드 1 mL 혼합액에 0°C에서 적가한 뒤 3시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 아세트산에틸에 끓히고 물로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1(부피비))로 분리하여 표제 화합물 18.0 mg(수율: 7 %)을 얻었다.
- [349] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.0 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.93-7.70 (m, 4H), 7.22 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.90-6.60 (m, 2H), 6.30-6.18 (m, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 5.28-4.98 (m, 1H), 3.77-3.50 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 7H);
- [350] MS (ESI+): m/z = 516.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [351] 상기 실시예 74의 방법과 동일하거나 유사한 방법으로 하기 표 5에 나타난 실시예 75 내지 실시예 92의 화합물을 각각 제조하였다.
- [352] [표5]

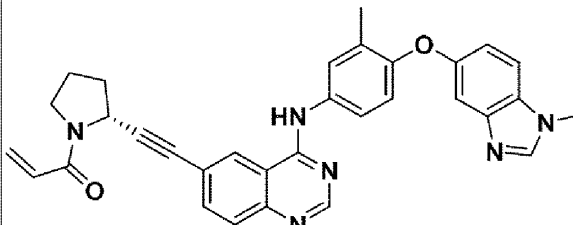
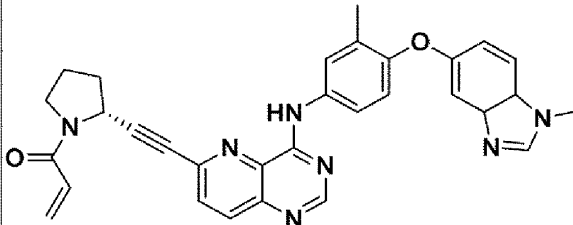
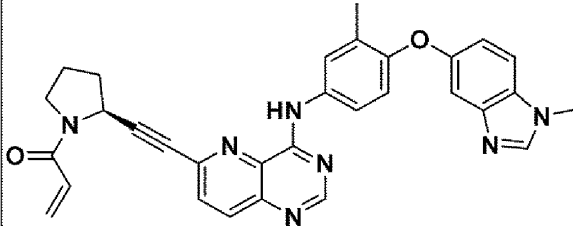
구조식		분석 데이터
75		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.66-8.55 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.84-7.71 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.26-6.19 (m, 1H), 5.80-5.72 (m, 2H), 5.21-4.99 (m, 1H), 4.42-4.37 (m, 2H), 3.77-3.57 (m, 2H), 2.27 (s, 3H) 2.19-2.08 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 516.2 [M+H] ⁺ .

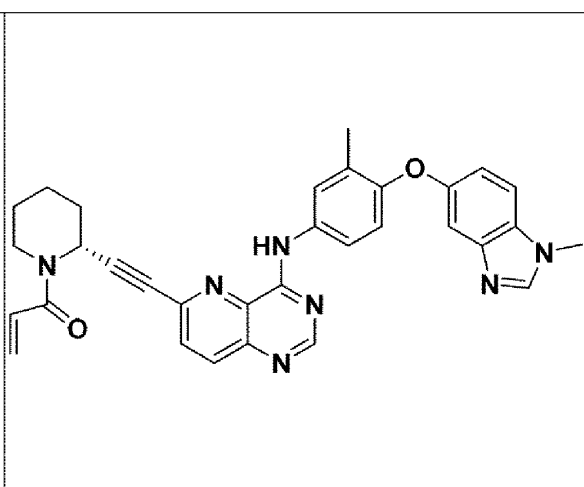
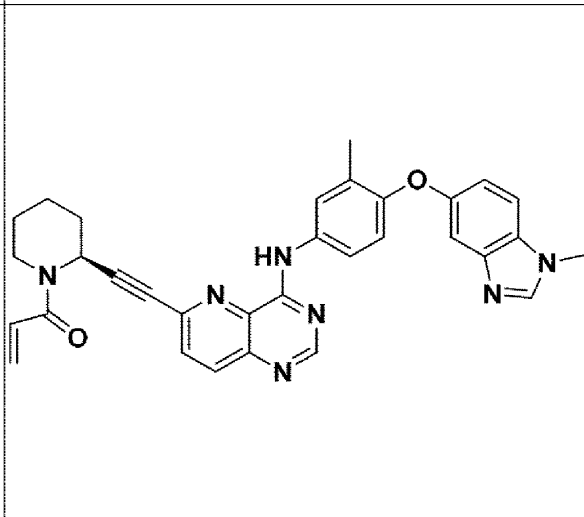
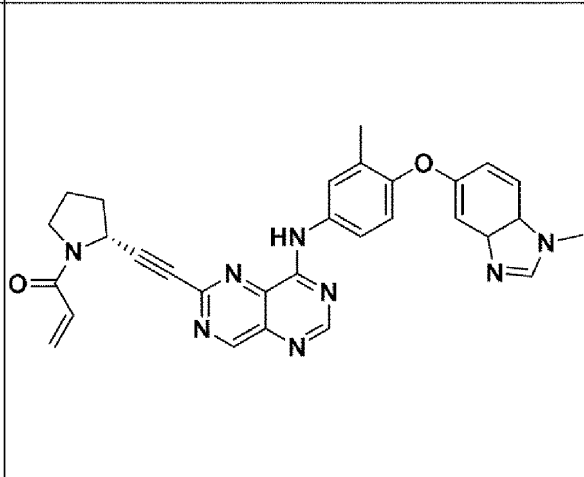
[353]

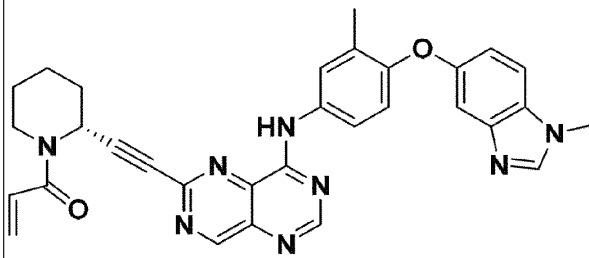
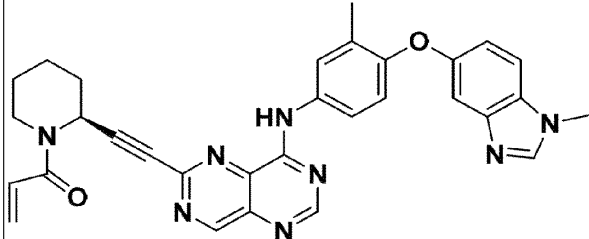
76		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89-7.69 (m, 4H), 7.14 (d, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.68-6.59 (m, 1H), 6.38-6.33 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.92-3.50 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 4H), 1.62-1.51 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 530.2 [M+H] ⁺ .
77		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15-8.08 (m, 2H), 7.87-7.71 (m, 4H), 7.12 (d, 1H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.67-6.58 (m, 1H), 6.37-5.97 (m, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.95-3.50 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 4H), 1.61-1.53 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 530.2 [M+H] ⁺ .
78		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88-7.72 (m, 5H), 7.13 (d, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.49-6.43 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 4.38-4.12 (m, 1H), 2.83-2.52 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.30-1.24 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 502.2 [M+H] ⁺ .

[355]

82		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.2 (s, 1H), 9.00-8.87 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.12-7.93 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.80-6.79 (m, 2H), 6.18 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.96-1.94 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 2H), 0.88-0.86 (m, 2H); MS (ESI+): <i>m/z</i> = 531.2 [M+H] ⁺ .
83		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.37 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.52-6.49 (m, 2H), 5.81-5.77 (m, 1H), 5.22-4.96 (m, 1H), 3.86-3.62 (m, 2H), 2.40-2.38 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.29-2.01 (m, 2H); MS (ESI+): <i>m/z</i> = 518.2 [M+H] ⁺ .
84		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.36 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.53-6.49 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.23-4.95 (m, 1H), 3.86-3.62 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 2H), 1.28-1.27 (m, 1H); MS (ESI+): <i>m/z</i> = 518.2 [M+H] ⁺ .

85		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.86 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85-7.66 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.32-6.14 (d, 1H), 5.76-5.75 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.48-3.47 (m, 1H), 3.23-2.88 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20-2.08 (m, 2H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 529.2 [M+H] ⁺ .
86		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.1 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.23-8.13 (m, 2H), 7.99-7.85 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.99-6.85 (m, 2H), 6.20 (d, 1H), 5.83-5.69 (m, 1H), 4.09-4.07 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.27-3.08 (m, 4H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.25 (s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 532.2 [M+H] ⁺ .
87		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82-7.70 (m, 3H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.83-6.48 (m, 2H), 5.81 (d, 1H), 5.20-5.18 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64-3.61 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32-2.10 (m, 4H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 532.2 [M+H] ⁺ .

88		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.1 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21-8.14 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.18 (d, 1H), 5.80-5.68 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.77 (m, 4H), 1.32-1.01 (m, 4H); MS (ESI+): m/z = 544.2 [M+H] ⁺ .
89		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.1 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21-8.12 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 3H), 1.78-1.74 (m, 3H), 1.50-1.45 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 544.2 [M+H] ⁺ .
90		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.35 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.83-6.74 (m, 1H), 6.52-6.46 (m, 2H), 5.80 (d, 1H), 5.22-4.94 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84-3.64 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.34-2.10 (m, 4H); MS (ESI+): m/z = 533.2 [M+H] ⁺ .

91		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.35 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 545.2 [M+H] ⁺ .
92		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.36 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.83-6.59 (m, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 545.2 [M+H] ⁺ .

[359]

[360] [실험예 1] Ba/F3 HER2 A775insYVMA와 야생형 Ba/F3 세포 성장 억제 시험

[361] 본 실험예에서는 상기 실시예 1 내지 92에서 얻어진 화합물이 HER2

A775insYVMA 변이형 또는 EGFR 야생형(WT)을 발현하고 있는 세포의 활성화에 미치는 영향을 확인하고자 하였다. 이를 위하여, Ba/F3 세포(ATCC사)에 각각 HER2 A775_G776insYVMA 혹은 야생형 EGFR 유전자를 과발현하도록 유전자를 조작한 변형 Ba/F3 세포주들에 다음과 같이 상기 화합물의 첨가에 따른 세포 성장 억제 효과를 평가하였다.

[362] 구체적으로, 10% FBS와 1% 페니실린/스트렙토마이신(Gibco BRL사)이 함유된 RPMI 1640 배지에 세포를 풀어 배양 플라스크에 넣은 후 37°C, 5% 이산화탄소 조건 세포 배양기에 배양하여 세포 대수 생장기(logarithmic growth) 단계로 세포를 안정화시켰다. 그 후, 플라스크로부터 세포를 취해 원심 분리하여 배양 배지를 제거하고 새로운 배양 배지로 1×10^5 세포/mL가 되도록 희석하여 96-웰(well) 플레이트에 웰 당 100 μ L씩 분주하였다. 상기 실시예에서 제조한

화합물들을 각각 99.5% 다이메틸설폭사이드(이하 DMSO, 세포 배양급)에 10 mM이 되도록 용해시켰다. HER2 A775insYVMA Ba/F3 세포의 경우, 각 화합물의 DMSO 용액을 배양 배지에 희석해서 최종 농도가 1000, 200, 40, 8, 1.6, 0.32 nM이 되도록 하였다. EGFR 야생형(WT) 과발현 Ba/F3 세포의 경우, 화합물의 DMSO 용액을 배양 배지에 희석해서 최종 농도가 10000, 5000, 1000, 200, 40, 8 nM이 되도록 하였다.

- [363] 세포를 분주한 96-웰 플레이트에 준비한 각 화합물의 시험 용액을 50 μ L씩 가하여 웰 당 150 μ L에 10 μ M 내지 0.32 nM의 최종 농도가 되도록 하였다. 시험용액을 처리한 세포를 37°C, 5 % 이산화탄소 조건 하에 72 시간 배양하였다. Ba/F3 세포주는 세포를 배양시킨 96-웰 플레이트를 30 분간 상온에 적응시킨 후 CellTiter-Glo® Luminescent Cell Assay Reagent (CTG, Promega)를 웰 당 50 μ L씩 분주하였다. 10 분간 발광 신호를 안정화시킨 후 미세판 판독기(microplate reader)로 발광 세기를 측정하였다. 측정된 값을 근거로, 시험 물질을 처리하지 않은 웰의 최종 세포밀도 값에서 초기 세포밀도 값을 뺀 후 그 값을 100 %로 하였을 때 각 화합물이 세포 성장을 50 % 억제한 농도로 반수 성장 농도(half-maximal growth inhibition) GI_{50} 값을 산출하였다. 각 화합물의 GI_{50} 값은 그래프패드프리즘의 nonlinear regression; log[inhibitor] vs. normalized response 분석을 이용하여 산출하였으며, 그 결과는 하기 표 6에 나타낸 바와 같다. 아래 표 6에서 GI_{50} 값이 100 nM 미만인 경우 A로, 100 nM 이상 1,000 nM 미만인 경우 B로, 1,000 nM 이상 5,000 nM 미만인 경우 C로, 5,000 nM 이상인 경우 D로 등급을 나누어 표시하였다.

- [364] [표6]

실시예 번호	Ba/F3 HER2 ^{YVMA} GI ₅₀ 등급	Ba/F3 EGFR ^{WT} GI ₅₀ 등급	실시예 번호	Ba/F3 HER2 ^{YVMA} GI ₅₀ 등급	Ba/F3 EGFR ^{WT} GI ₅₀ 등급
1	A	B	47	A	C
2	A	B	48	B	D
3	A	B	49	A	D
4	C	C	50	A	C
5	A	D	51	A	C
6	A	D	52	A	C
7	B	D	53	A	C
8	B	C	54	A	D
9	B	D	55	A	D
10	A	C	56	A	B
11	B	C	57	A	B
12	C	C	58	B	C
13	B	C	59	A	C
14	C	C	60	A	D
15	A	C	61	A	C
16	B	D	62	B	D
17	A	D	63	B	C
18	B	D	64	B	D
19	B	D	65	A	B
20	B	D	66	C	C
21	B	C	67	B	B
22	A	C	68	A	B
23	A	D	69	B	B
24	A	C	70	B	C
25	A	C	71	B	C
26	A	C	72	B	A
27	B	C	73	C	C
28	A	C	74	A	A

[365]

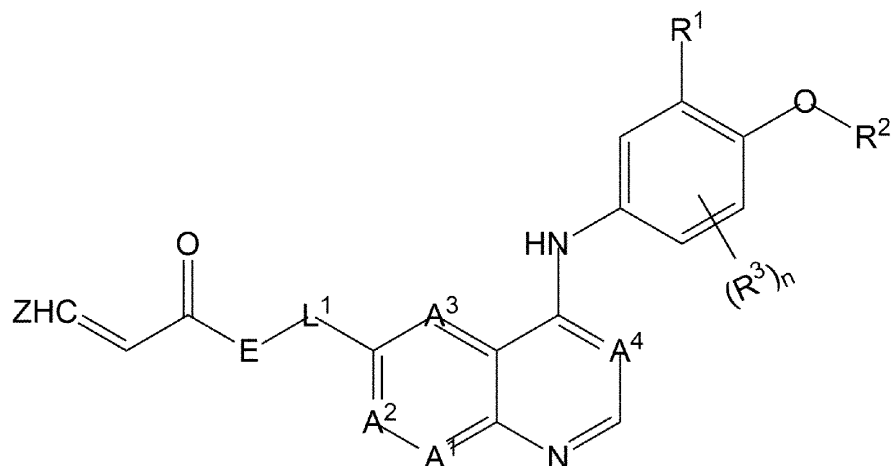
실시에 번호	Ba/F3 HER2 ^{YVMA} GI ₅₀ 등급	Ba/F3 EGFR ^{WT} GI ₅₀ 등급	실시에 번호	Ba/F3 HER2 ^{YVMA} GI ₅₀ 등급	Ba/F3 EGFR ^{WT} GI ₅₀ 등급
29	A	C	75	A	B
30	B	B	76	A	B
31	B	C	77	A	A
32	B	D	78	A	B
33	A	C	79	C	C
34	A	D	80	A	B
35	A	D	81	A	B
36	A	D	82	A	B
37	B	A	83	A	A
38	A	B	84	A	B
39	A	B	85	A	B
40	A	D	86	A	C
41	A	C	87	A	C
42	A	C	88	A	C
43	A	C	89	A	C
44	A	D	90	A	A
45	A	D	91	B	B
46	A	C	92	B	B

[366] 이상과 같이 본 발명을 한정된 실시예에 의해 설명하였으나, 본 발명의 기술적 사상과 본 발명의 범위는 이들 실시예로만 한정되지 않으며 아래에 기재하는 특허 청구 범위의 발명은 물론 이 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명한, 상기 특허 청구 범위 기재 발명에 대한 다양한 수정 또는 변형물도 특허 청구 범위 기재 발명의 균등 한 범위 내에서 본 발명의 범위에 포함된다.

청구범위

[청구항 1] 화학식 1의 화합물 또는 그 토포이성질체, 그 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 1]



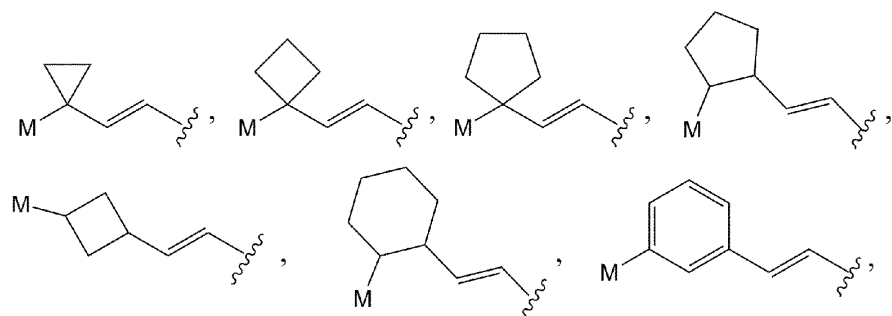
위 화학식에서 A¹과 A³은 서로 독립적으로 N 또는 CH이고, A²와 A⁴는 서로 독립적으로 N 또는 CR^a이고, 여기서 R^a는 H, CN, C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄알콕시이며;

R¹은 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, CF₃ 또는 할로젠이며;

R²는 육원-오원 융합 이중고리 헤테로아릴기 또는 육원-육원 융합 이중고리 헤테로아릴기이고, 이 때 선택적으로 상기 육원-오원 융합 이중고리 헤테로아릴기 또는 육원-육원 융합 이중고리 헤테로아릴기는 하나 이상의 수소 원자가 할로젠, C₁₋₄알킬과 C₁₋₄알콕시 중에서 선택하는 작용기로 각각 서로 독립적으로 치환될 수 있으며,

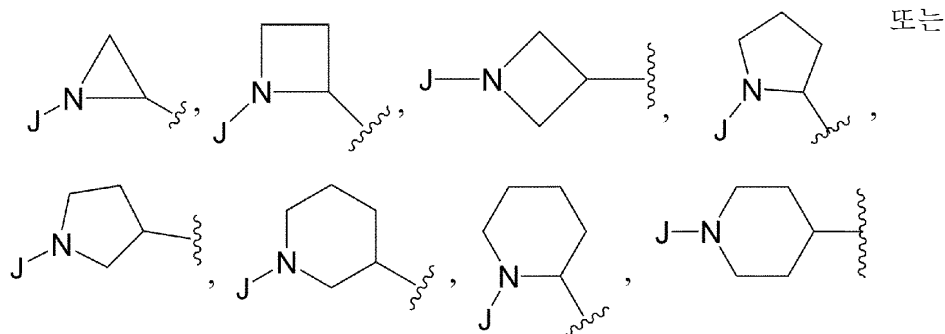
각각의 R³은 서로 독립적으로 할로젠, C₁₋₄알콕시 또는 C₁₋₄알킬이고, n은 0 내지 3의 정수이며;

L¹은



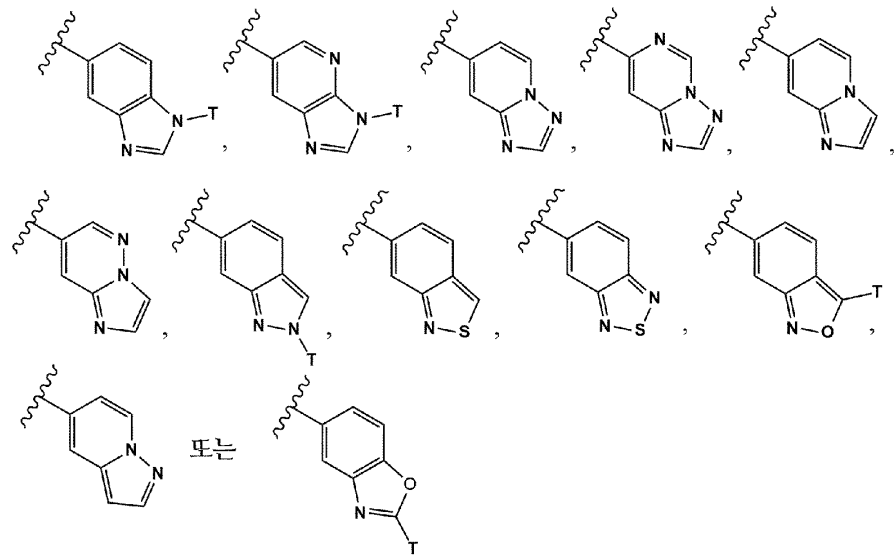
CH=CH-M, -CH=CHQ¹M, -NR^bQ¹M, -OQ¹M, -S(=O)₂Q¹M, -N(Q²)C(=O)Q

1M , $-C(=O)N(Q^2)Q^1M$, $-C\equiv C-M$ 또는 $-C\equiv C-Q^1M$ 이고, 여기서 Q^1 은 C_{1-3} 알킬렌, Q^2 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬, R^b 는 H 또는 C_{1-3} 알킬, M 은 상기 E 작용기로 연결되는 단일 결합이며;
E는



$-NR^e$ -이고, 여기서 R^e 는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이고, J는 화학식 1의 $-C(=O)CH=CHZ$ 의 카르보닐기로 연결되는 단일 결합이며; Z는 H, C_{1-4} 알킬, X, $-C_{1-3}$ 알킬렌-X 또는 $-C_{1-3}$ 알킬렌- NR^dR^e 이고, 이 때 X는 치환 또는 무치환 5~6원헤테로사이클로알킬이며, R^d 와 R^e 는 서로 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고, 상기 치환 5~6원헤테로사이클로알킬은 해당 무치환 5~6원헤테로사이클로알킬 고리 중의 수소 하나 이상이 C_{1-4} 알킬, 할로젠, CN, NO_2 와 CF_3 으로 이루어지는 군에서 각각 서로 독립적으로 선택하는 작용기로 치환된 고리이다.

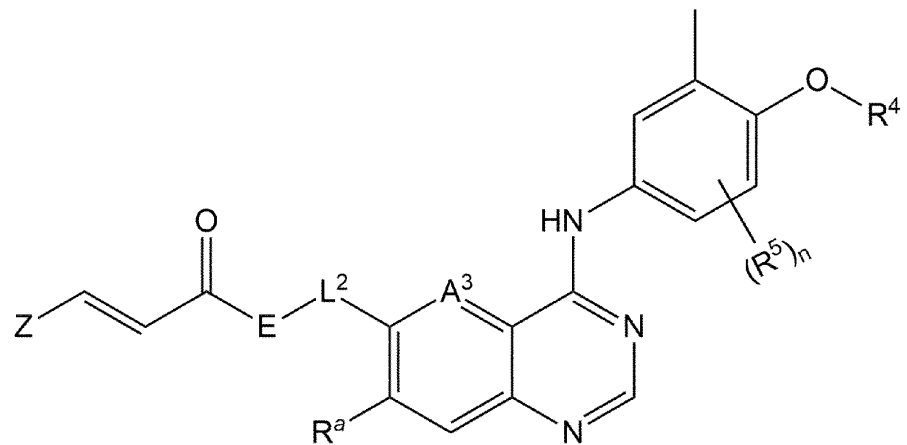
- [청구항 2] 제 1항에 있어서, A^1 내지 A^4 중 적어도 하나는 N인 것을 특징으로 하는 화합물.
- [청구항 3] 제 2항에 있어서, 상기 L^1 은 $-CH=CH-Q^1M$ 이고, Q^1 은 CH_2 또는 $-CH(CH_3)-$ 이며, E는 $-NR^e$, Z는 H인 것을 특징으로 하는 화합물.
- [청구항 4] 제 2항에 있어서, L^1 은 $-C\equiv C-Q^1M$ 이고, Q^1 은 CH_2 이며, E는 $-NR^e$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.
- [청구항 5] 제 1항에 있어서, 상기 R^2 는



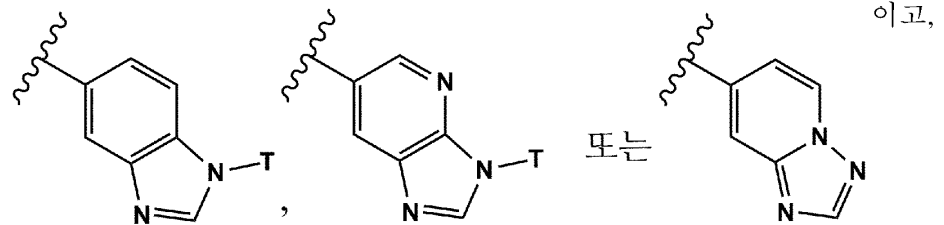
이고, 여기서 T는 H 또는 C₁₋₄알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 6] 제 1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 2의 구조인 것을 특징으로 하는 화합물:

[화학식 2]



위 화학식에서 R⁴는

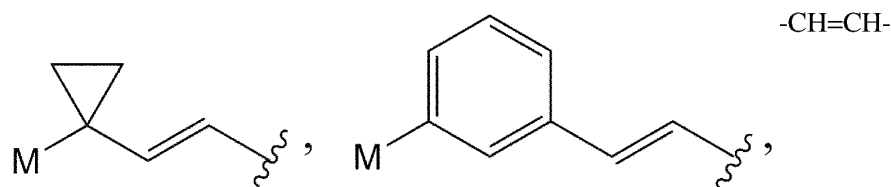


여기서 T는 H 또는 C₁₋₄알킬이며;

각각의 R^5 는 서로 독립적인 할로젠 또는 C_{1-4} 알콕시이고, n 은 0 내지 3의 정수이며;

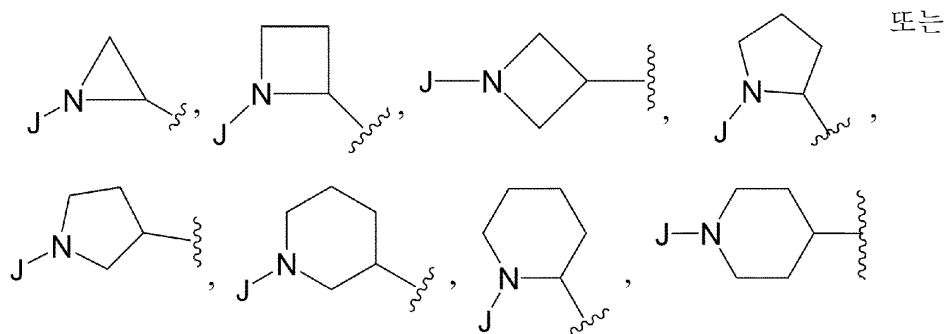
A^3 은 N 또는 CH이고, R^a 는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이며;

L^2 는



M, $-\text{CH}=\text{CHQ}^1\text{M}$, $-\text{NR}^b\text{Q}^1\text{M}$ 또는 $-\text{OQ}^1\text{M}$ 이고, 여기서 Q^1 은 C_{1-3} 알킬렌, R^b 는 H 또는 C_{1-3} 알킬, M은 상기 E 작용기로 연결되는 단일 결합이며;

E는



$-\text{NR}^c-$ 이고, 여기서 R^c 는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이며, J는 $\text{ZCH}=\text{CHC}(=\text{O})$ 의 카르보닐기로 연결되는 단일결합이고;

Z는 H, C_{1-4} 알킬, X, $-\text{C}_{1-3}$ 알킬렌-X 또는 $-\text{C}_{1-3}$ 알킬렌- NR^dR^e 이고, 이 때

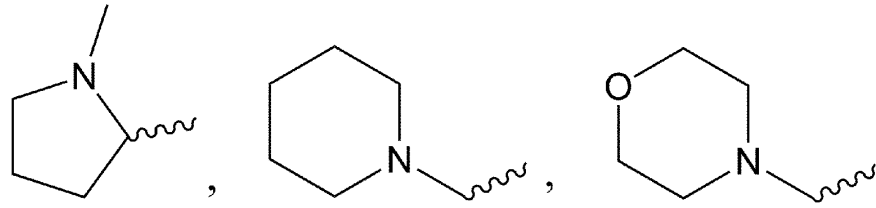
X는 치환 또는 무치환 5~6원헤테로사이클로알킬이며, R^d 와 R^e 는 서로 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고, 상기 치환 5~6원헤테로사이클로알킬은 해당 무치환 5~6원헤테로사이클로알킬 고리 중의 수소 하나 이상이 C_{1-4} 알킬, 할로젠, CN, NO_2 와 CF_3 으로 이루어지는 군에서 각각 서로 독립적으로 선택하는 작용기로 치환된 고리이다.

[청구항 7] 제 6항에 있어서, 상기 A^3 는 N인 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 8] 제 6항에 있어서, 상기 R^5 는 F인 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 9] 제 6항에 있어서, 상기 Z는 H, CH_3 ,

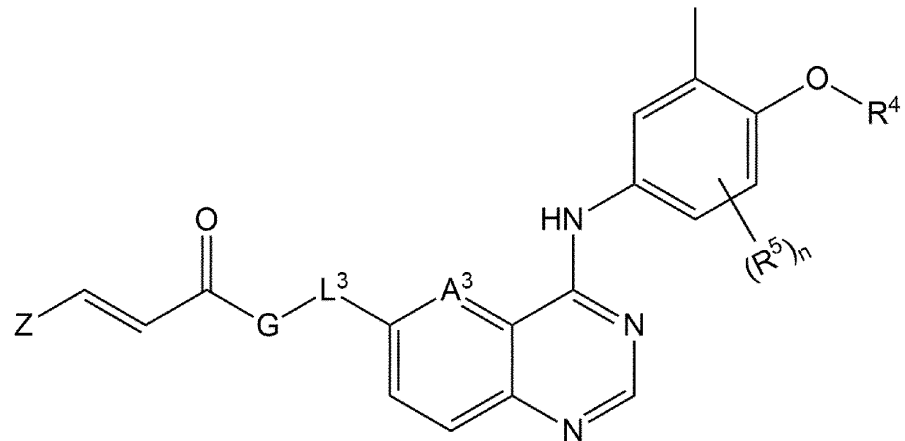
또는



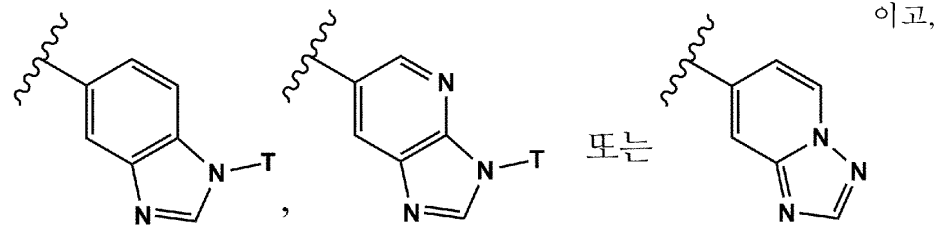
-CH₂N(CH₃)₂인 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 10] 제 6항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 3의 구조인 것을 특징으로 하는 화합물:

[화학식 3]



위 화학식에서 R⁴는



이고,

여기서 T는 H 또는 C₁₋₄알킬이며;

각각의 R⁵는 서로 독립적인 할로젠이고, n은 0 내지 3의 정수이며;

A³은 N 또는 CH이고;

L³은 -CH=CH-M, -CH=CHQ¹M, -NR^bQ¹M 또는 -OQ¹M이며, 여기서 Q¹은 C₁₋₃알킬렌, R^b는 H 또는 C₁₋₃알킬, M은 상기 G 작용기로 연결되는 단일 결합이고;

G는 -NR^c-,



여기서 R^e 는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이며, J는 -

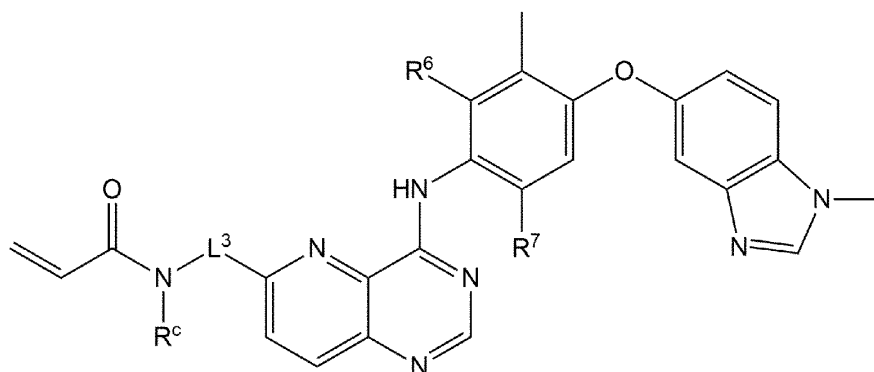
$C(=O)CH=CHZ$ 의 카르보닐기로 연결되는 단일결합이며;

Z는 H, C_{1-4} 알킬, X, $-C_{1-3}$ 알킬렌-X 또는 $-C_{1-3}$ 알킬렌- NR^dR^e 이고, 이 때

X는 치환 또는 무치환 5~6원헤테로사이클로알킬이며, R^d 와 R^e 는 서로 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고, 상기 치환 5~6원헤테로사이클로알킬은 해당 무치환 5~6원헤테로사이클로알킬 고리 중의 수소 하나 이상이 C_{1-4} 알킬, 할로젠, CN, NO_2 와 CF_3 으로 이루어지는 군에서 각각 서로 독립적으로 선택하는 작용기로 치환된 고리이다.

[청구항 11] 제 10항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 4의 구조인 것을 특징으로 하는 화합물:

[화학식 4]



위 화학식에서 L^3 은 $-CH=CH-M$, $-CH=CHQ^1M$, $-NR^bQ^1M$ 또는 $-OQ^1M$ 이고,

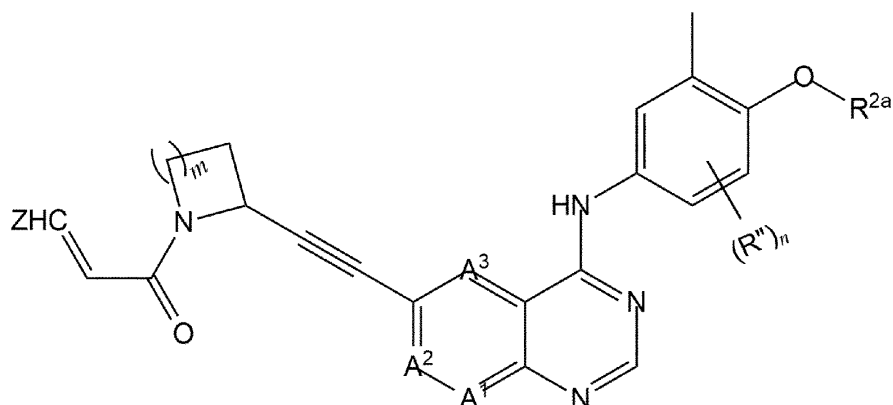
여기서 Q^1 은 C_{1-3} 알킬렌, R^b 는 H 또는 C_{1-3} 알킬, M은 $CH_2=CHC(=O)NR^e$ 작용기로 연결되는 단일 결합이며;

R^e 는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이고;

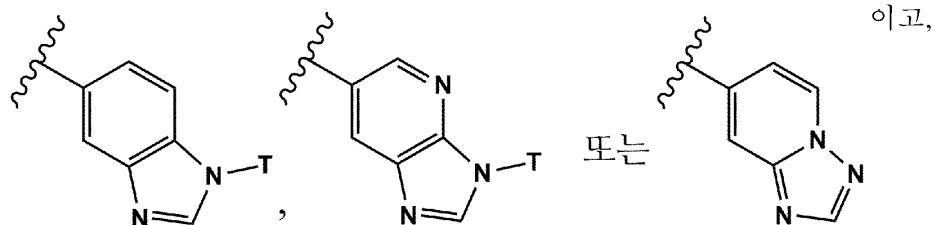
R^6 과 R^7 은 서로 독립적으로 H 또는 F이다.

[청구항 12] 제 1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 5의 구조인 것을 특징으로 하는 화합물:

[화학식 5]



위 화학식에서 A^1 과 A^3 은 서로 독립적으로 N 또는 CH이며, A^2 는 N 또는 CR^a 이고, 여기서 R^a 는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이며, R^{2a} 는



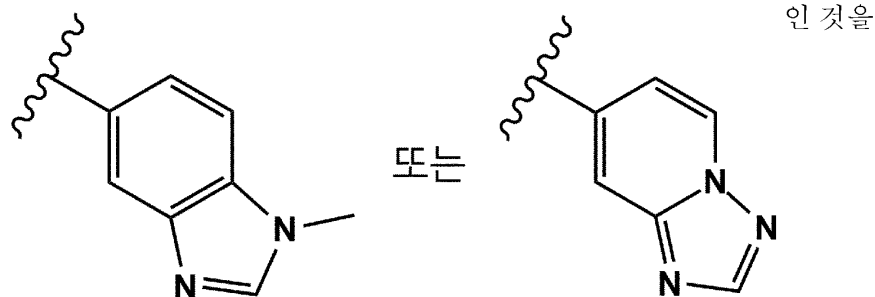
여기서 T는 H 또는 C_{1-4} 알킬이며;

각각의 R'' 는 서로 독립적으로 할로젠이고, n은 0 내지 3의 정수이며;

m은 1 내지 3의 정수이며;

Z는 H, C_{1-4} 알킬, X, $-C_{1-3}$ 알킬렌-X 또는 $-C_{1-3}$ 알킬렌- NR^dR^e 이고, 이 때 X는 치환 또는 무치환 5~6원헤테로사이클로알킬이며, R^d 와 R^e 는 서로 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고, 상기 치환 5~6원헤테로사이클로알킬은 해당 무치환 5~6원헤테로사이클로알킬 고리 중의 수소 하나 이상이 C_{1-4} 알킬, 할로젠, CN, NO_2 와 CF_3 으로 이루어지는 군에서 각각 서로 독립적으로 선택하는 작용기로 치환된 고리이다.

[청구항 13] 제 12항에 있어서, 상기 R^{2a} 는



특징으로 하는 화합물.

- [청구항 14] 제 13항에 있어서, A¹은 CH이고, A³은 N인 것을 특징으로 하는 화합물.
- [청구항 15] 하기 화합물들로 이루어지는 군에서 선택하는 어느 한 화합물, 그 입체 이성질체, 토토이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그 염:
N-(2-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드,
N-(2-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드,
N-(2-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드,
N-(2-((8-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)옥시)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드,
N-메틸-*N*-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)에틸)아크릴아마이드,
N-메틸-*N*-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)옥시)에틸)아크릴아마이드,
N-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)옥시)에틸)아크릴아마이드,
N-메틸-*N*-(2-((8-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)옥시)에틸)아크릴아마이드,
N-메틸-*N*-(3-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)옥시)프로필)아크릴아마이드,
N-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)에틸)아크릴아마이드,
N-(2-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)아미노)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드,
N-(2-((8-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)아미노)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드,

N-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)(메틸)아미노)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드,
N-(2-((8-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)(메틸)아미노)에틸)-*N*-메틸아크릴아마이드,
N-메틸-*N*-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)아미노)에틸)아크릴아마이드,
N-메틸-*N*-(2-((8-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)아미노)에틸)아크릴아마이드,
N-메틸-*N*-(3-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)아미노)프로필)아크릴아마이드,
N-메틸-*N*-(2-(메틸(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)아미노)에틸)아크릴아마이드,
N-메틸-*N*-(2-(메틸(8-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)아미노)에틸)아크릴아마이드,
N-메틸-*N*-(3-(메틸(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)아미노)프로필)아크릴아마이드,
N-메틸-*N*-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)아미노)-2-옥소에틸)아크릴아마이드,
(*E*)-*N*-메틸-*N*-(3-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)아릴)아크릴아마이드,
(*E*)-*N*-메틸-*N*-(3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)아릴)아크릴아마이드,
(*E*)-*N*-메틸-*N*-(3-(8-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)알릴)아크릴아마이드,
(*E*)-*N*-(3-(4-((3-클로로-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-*N*-메틸아크릴아마이드,

(E)-*N*-메틸-*N*-(4-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)부트-4-엔-1-일)아크릴아마이드,
(E)-1-(3-(2-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)바이닐)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
(E)-1-(3-(2-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)바이닐)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
(E)-1-(3-(2-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)바이닐)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
(E)-*N*-메틸-*N*-(1-(2-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)바이닐)사이클로프로필)아크릴아마이드,
(E)-*N*-메틸-*N*-((*E*)-3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)부트-2-엔아마이드,
(E)-4-(다이메틸아미노)-*N*-메틸-*N*-((*E*)-3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)부트-2-엔아마이드,
(E)-*N*-(3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
(E)-*N*-(3-(4-((3-메틸-4-((3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
(E)-*N*-(3-(4-((2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
(E)-*N*-(3-(4-((2-클로로-3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
(E)-*N*-(3-(4-((3-메틸-4-(피라졸로[1,5-*a*]피리딘-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
E-*N*-(3-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
(E)-*N*-(3-(4-((4-이미다조[1,2-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
(E)-4-(다이메틸아미노)-*N*-((*E*)-3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)부트-2-엔아마이드,

(E)-4-(다이메틸아미노)-N-((E)-3-(4-((2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)알릴)부트-2-엔아마이드,
 (E)-N-(3-(4-((2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)알릴)-N-메틸아크릴아마이드,
 (E)-N-메틸-N-(3-(4-((3-메틸-4-((3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
 (E)-N-메틸-N-(3-(4-((3-메틸-4-((3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
 (E)-N-(3-(4-((2-플루오로-5-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)알릴)-N-메틸아크릴아마이드,
 (E)-N-(3-(4-((2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)알릴)-N-메틸아크릴아마이드,
 (E)-N-(3-(4-((2-플루오로-3-메틸-4-((3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)알릴)-N-메틸아크릴아마이드,
 (E)-1-(3-(2-(4-((3-메틸-4-((2-메틸-2H-인다졸-6-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이닐)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
 (E)-N-에틸-N-(3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
 (E)-N-메틸-N-(4-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)부트-3-엔-2-일)아크릴아마이드,
 (S,E)-N-메틸-N-(4-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)부트-3-엔-2-일)아크릴아마이드,
 (R,E)-N-메틸-N-(4-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)부트-3-엔-2-일)아크릴아마이드,
 (E)-N-(티트-부틸)-N-(3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)알릴)아크릴아마이드,
 (E)-N-(3-(4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)알릴)-N-메틸아크릴아마이드,

(E)-*N*-(3-(4-((3-플루오로-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-*N*-메틸아크릴아마이드,
(E)-*N*-(3-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일메틸)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-*N*-메틸아크릴아마이드,
(E)-*N*-(3-(4-((4-벤조[*d*]옥사졸-5-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-*N*-메틸아크릴아마이드,
(E)-*N*-((*E*)-3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-3-((*R*)-1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드,
(E)-*N*-((*E*)-3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-4-(피페리딘-1-일)부트-2-엔아마이드,
(E)-*N*-((*E*)-3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-4-모르폴리노부트-2-엔아마이드,
(E)-*N*-메틸-*N*-((*E*)-3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-4-(피페리딘-1-일)부트-2-엔아마이드,
(E)-*N*-메틸-*N*-((*E*)-3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)알릴)-4-모르폴리노부트-2-엔아마이드,
(E)-*N*-메틸-*N*-(3-(2-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)바이닐)페닐)아크릴아마이드,
(E)-*N*-(3-(2-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)바이닐)페닐)아크릴아마이드,
N-(3-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)프로프-2-인-1-일)-*N*-메틸아크릴아마이드,
N-(3-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[2,3-*d*]피리미딘-6-일)프로프-2-인-1-일)-*N*-메틸아크릴아마이드,
N-(3-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)프로프-2-인-1-일)-*N*-메틸아크릴아마이드,

N-(3-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)프로프-2-인-1-일)-*N*-메틸아크릴아마이드,
N-(3-(8-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)프로프-2-인-1-일)-*N*-메틸아크릴아마이드,
N-(3-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-3-시아노퀴놀린-6-일)프로프-2-인-1-일)-*N*-메틸아크릴아마이드,
N-메틸-*N*-(3-(4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)프로프-2-인-1-일)아크릴아마이드,
N-메틸-*N*-(3-(8-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)프로프-2-인-1-일)아크릴아마이드,
N-(3-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)프로프-2-인-1-일)-*N*-메틸아크릴아마이드,
(*R*)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
(*S*)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
(*R*)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)에틴일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
(*S*)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)에틴일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
(*R*)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)에틴일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
(*S*)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)에틴일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
(*R*)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
(*S*)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

(R)-1-(2-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)에틴일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
 (R)-1-(2-((8-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
 (S)-1-(2-((8-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
 (R)-1-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
 1-((2*R*)-2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-3*a*,7*a*-다이하이드로-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
 (S)-1-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
 (R)-1-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)에틴일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
 (S)-1-(2-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)에틴일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
 1-((2*R*)-2-((8-((3-메틸-4-((1-메틸-3*a*,7*a*-다이하이드로-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)에틴일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
 (R)-1-(2-((8-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)에틴일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온과
 (S)-1-(2-((8-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)에틴일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[청구항 16] 치료학적 유효량의 제 1항에 따른 한 화합물과 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 암의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물.