

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

WO 2020/185044 A1

2020년 9월 17일 (17.09.2020) WIPO | PCT

- (51) 국제특허분류:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A23L 29/00 (2016.01)
A61K 31/519 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2020/003558

(22) 국제출원일: 2020년 3월 13일 (13.03.2020)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2019-0028917 2019년 3월 13일 (13.03.2019) KR
10-2019-0035391 2019년 3월 27일 (27.03.2019) KR

(71) 출원인: 주식회사 보로노이 (VORONOI CO., LTD.) [KR/KR]; 21984 인천시 연수구 송도과학로 32, S동 18층, Incheon (KR). 주식회사 보로노이바이오 (VORONOIBIO CO., LTD.) [KR/KR]; 21984 인천시 연수구 송도과학로 32, S동 24층, Incheon (KR).

(72) 발명자: 김유빈 (KIM, U Bin); 21982 인천시 연수구 송도과학로 27번길 55(송도동, 롯데캐슬캠퍼스타운) 201동 1420호, Incheon (KR). 이윤호 (LEE, Youn Ho); 21996 인천시 연수구 해돋이로 6번길 33, 110동 1204호, Incheon (KR). 강세인 (KANG, Se In); 21966 인천시 연수구 먼우금로 149 107동 304호, Incheon (KR). 강주희 (KANG, Ju Hee); 16103 경기도 의왕시 장안중앙로 42의왕파크푸르지오 107동 2304호, Gyeonggi-do (KR). 황선아 (HWANG, Seon Ah); 22008 인천시 연수구 인천타워대로 257 (송도동, 아트포레) 813호, Incheon (KR). 김다미 (KIM, Da Mi); 05555 서울시 송파구 잠실로 62, 310동 1302호(잠실동, 트리지움), Seoul (KR). 김승수 (KIM, Seung Su); 21667 인천시 남동구 청능대로 596 푸르지오시티 1206호, Incheon (KR). 정명호 (JUNG, Myung Ho); 18238 경기도 화성시 수노을 1로 235 휴먼빌 아파트 108동 2003호, Gyeonggi-do (KR). 김현경 (KIM, Hyun Kyung); 21982 인천시 연수구 송도과학로 27번길 15, 아메리칸타운 아이파크 오피스텔 425호, Incheon (KR). 정홍열 (JUNG, Hong Ryul); 21986 인천시 연수구 송도국제대로 261, 207동 2002호, Incheon (KR). 김연실 (KIM, Yeon Sil); 21510 인천시 남동구 백범로 352번길 19(48/1), Incheon (KR). 장혜진 (JANG, Hye Jin); 18238 경기도 화성시 수노을 1로 235 더펠리체휴먼

빌 101동 1304호, Gyeonggi-do (KR). 최지은 (CHOI, Ji Eun); 07651 서울시 강서구 강서로 348 우장산힐스테이트아파트 109동 303호, Seoul (KR). 이선화 (LEE, Sun Hwa); 21982 인천시 연수구 송도과학로 27번길 15 아메리칸타운 오피스텔 105동 716호, Incheon (KR). 손정범 (SON, Jung Beom); 21986 인천시 연수구 송도국제대로 261 218동 1702호, Incheon (KR). 김남두 (KIM, Nam Doo); 22008 인천시 연수구 인천타워대로 253-25 102동 4608호, Incheon (KR).

(74) 대리인: 특허법인 다나 (DANA PATENT LAW FIRM); 06242 서울시 강남구 역삼로 3길 11 광성빌딩 신관 5층, Seoul (KR).

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

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

규칙 4.17에 의한 선언서:
— 신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예외에 관한 선언 (규칙 4.17(v))

공개:
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))



WO 2020/185044 A1

(54) Title: HETEROARYL DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: 헤테로아릴 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to a heteroaryl derivative and a pharmaceutical composition for the prevention or treatment of cancer comprising same as an active ingredient, and a compound according to an aspect of the present invention, a stereoisomer thereof, a hydrate thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof suppresses kinases, particularly, TTK kinase, and thus can remarkably suppress the proliferation of cancer cells, and accordingly, can be effectively used as a pharmaceutical composition for the prevention or treatment of cancer.

(57) 요약서: 헤테로아릴 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 일 측면에서 제공하는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 키나아제, 특히 TTK 키나아제를 억제하여 암세포의 증식을 현저히 억제할 수 있으므로, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 헤테로아릴 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물

기술분야

- [1] 헤테로아릴 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 암 치료에 사용되는 치료제 중에는 미세소관에 작용하여 미세소관 역할을 안정화 또는 탈안정화시키는 타산 및 빈카 알칼로이드가 있다. 이들은 정상적인 유사분열 방추 작용을 동요시켜서 올바른 염색체 부착을 방지하고, 유사분열 정지를 유도한다. 이 정지는 방추사 조립 점검점에 의해 강제되고, 자매 염색분체의 분리를 방지하여 두 개의 딸세포를 형성한다. 유사분열의 연장된 정지는 세포를 세포질 분열 없이 유사분열 종결(mitotic exit)로 밀어넣거나, 또는 유사분열 파국(mitotic catastrophe)으로 몰아 세포 사멸에 이르게 한다. 유사분열제가 고형 종양의 치료에 널리 사용되고 있지만, 이러한 제제와 관련한 부작용 및 현 치료법에 대한 많은 유형의 종양의 내성 때문에 암 치료에서 새로운 약학 조성물의 개발이 요구되고 있다. 방추사 조립 점검점에 수반되는 유전자가 정상적인 발달에서 맡고 있는 역할과, 암과 같은 질환에서의 그 잠재적인 역할은 광범위하게 연구되어 왔다. 많은 성분들이 유사분열 도중에 인산화되는데, 이들 중 몇몇은 키나아제이고, 그 중 하나는 이중 특이성 키나아제 TTK(티로신 트레오닌 키나아제)이다.
- [3] TTK 발현은 다수의 암 세포주와 종양 유형에서 관찰되는 과발현으로 고도로 증식하는 세포 및 조직과 연관있으며, 몇 가지 종에서 TTK의 침묵(silencing)은, 방추사 조립 시그널링에서 그 필수 기능을 가리키는 방추체 독에 응하여 세포가 유사분열 정지를 이행하지 못하게 한다.
- [4] 한편, Mps-1(TTK)은 유사분열 체크포인트 (또한, 스핀들 체크포인트, 스핀들 어셈블리 체크포인트로도 공지됨)의 활성화에서 주요한 역할을 하고 이에 따라 유사분열 동안 적절한 염색체 분리를 보장하는 이중 특이성 Ser/Thr 키나아제이다 (문헌 [Abrieu A et al., Cell, 2001, 106, 83-93]). 모든 분열 세포는 복제된 염색체의 2개의 딸세포로의 동일한 분리가 보장되어야 한다. 유사분열로의 진입시에, 염색체는 그의 동원체에서 스핀들 장치의 미세소관에 부착된다. 유사분열 체크포인트는 미부착 동원체가 존재하는 경우 활성화되고, 유사분열 세포가 후기로 진입하여 미부착 염색체가 있는 채로 세포 분열이 완료되는 것을 방지하는 감시 메카니즘이다.
- [5] 모든 동원체가 유사분열 방추와 정확한 정중배열 방식, 즉 양극 방식으로 부착되면, 체크포인트가 충족되고, 세포는 후기에 진입하고 유사분열이

진행된다. 유사 분열 체크포인트는 MAD (유사분열 정지 결합체, MAD 1-3) 및 Bub (벤즈이미다졸에 의해 탈억제된 버딩, Bub 1-3) 패밀리의 구성원, 운동 단백질 CENP-E, Mps-1 키나아제뿐만 아니라 다른 성분을 포함하는 수많은 필수 단백질의 복합 네트워크로 구성되며, 이들 중 다수는 증식하는 세포 (예를 들어, 암세포) 및 조직에서 과다발현된다.

- [6] 따라서, Mps-1 키나아제 또는 유사분열 체크포인트의 다른 성분의 약리학적 억제를 통한 유사분열 체크포인트 폐기는 고형 종양, 예컨대 암종 및 육종, 및 백혈병 및 림프성 악성종양을 비롯한 증식성 장애 또는 탈제어된 세포 증식과 연관된 다른 장애의 치료에 대한 새로운 접근법을 제시한다.

발명의 상세한 설명

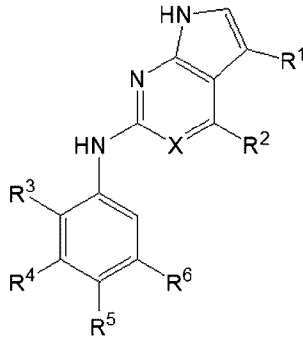
기술적 과제

- [7] 본 발명의 일 측면에서의 목적은 키나아제, 특히 TTK 키나아제 억제효과를 나타내어, 키나아제 관련 질환이나 암의 예방 또는 치료에 사용 가능한 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.
- [8] 본 발명의 다른 일 측면에서의 목적은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [9] 본 발명의 또 다른 일 측면에서의 목적은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [10] 본 발명의 다른 일 측면에서의 목적은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을, 이를 필요로 하는 개체나 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료방법을 제공하는 것이다.
- [11] 본 발명의 또 다른 일 측면에서의 목적은 암의 치료에 사용하기 위한 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.
- [12] 본 발명의 다른 일 측면에서의 목적은 암 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도(use)를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [13] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 일 측면은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.
- [14] [화학식 1]

[15]



[16] (상기 화학식 1에서,

[17] 상기 X는 CH 또는 N이고;

[18] 상기 R¹은 -H, 할로젠, 사이아노 또는 할로알킬이며;

[19] 상기 R²는 C₃₋₁₀의 사이클로알킬, C₃₋₁₀의 사이클로알켄일, -NHA¹, 또는 -OA²이고, 상기 A¹은 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C₃₋₁₀의 사이클로알킬, 또는 N, O, 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 9 원자의 헤테로사이클로알킬이며, 상기 알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C₃₋₁₀의 사이클로알킬, C₁₋₄의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설포닐, C₁₋₄의 알킬아미노설포닐 및 C₁₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 비수소 치환기로 치환되거나 비치환되고, 상기 A²는 C₃₋₁₀의 사이클로알킬이며, 여기서, 상기 사이클로알킬은 C₁₋₃의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 하이드록시 중 하나 이상의 비수소 치환기로 치환되거나 비치환되고,

[20] 상기 R³은 -H, C₁₋₆의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시 또는 아크릴아마이드이고, 여기서, 상기 C₁₋₆의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시는 할로알킬로 치환되거나 비치환되고, 및 상기 R⁴는 -H 또는 C₁₋₆의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이거나,

[21] R³ 및 R⁴는 이들이 결합된 탄소 원자가 속한 벤젠 고리와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 9 내지 10 원자의 이환 고리(bicyclic ring)를 형성하며,

[22] 상기 R⁵는 -H, C₁₋₆의 알킬아미노카보닐, 비치환 또는 치환된 페닐, 옥소옥사졸리디논일, 다이옥시도싸이아졸리딘일, 옥소피롤리딘일, 다이옥시도싸이아지난일, 옥소모르폴린일, 또는 피라졸일, 트리아졸일, 싸이아졸일, 옥사졸일, 피리딘일 및 이미다졸일로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 헤테로아릴은 C₁₋₅의 알킬, 할로젠 및 N, O, 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3 내지 7 원자의 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 비수소 치환기로 치환 또는 비치환되거나 C₃₋₁₀의 사이클로알킬과 융합되어 이환 고리를 형성할 수 있고, 상기 치환된 페닐은 하이드록시로 치환되거나 C₁₋₅의 알킬, N, O, 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3 내지 7 원자의

헤테로사이클로알킬, 및 C₃₋₁₀의 사이클로알킬 또는 알킬카보닐이 순차적으로 치환된 것이며,

- [23] 상기 R⁶은 -H, 할로젠 또는 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알킬이다.)
- [24] 본 발명의 다른 일 측면은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 TTK, JAK2, SNARK, YSK4, PRKCE, CAMKK1, JNK3, TYK2, RSK2, CAMKK2, ULK3, ULK1, RSK4, TRKB, AAK1, GAK, SBK1, TYK2, CAMK2D, MAP3K2, KIT, FLT3, LRRK2, CSNK1D, CSNK1E, MEK4, RIOK1, DYRK1B, PKN2, SRPK3, JNK1, LRRK2, JNK3, LRRK2, FLT3, JNK2, RIPK5, MEK3, ABL1, MAPKAPK2, GRK4 및 SRPK3로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 단백질 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [25] 본 발명의 또 다른 일 측면은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [26] 본 발명의 다른 일 측면은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을, 이를 필요로 하는 개체나 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료방법을 제공한다.
- [27] 본 발명의 또 다른 일 측면은 암의 치료에 사용하기 위한 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.
- [28] 본 발명의 다른 일 측면은 암 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도(use)를 제공한다.

발명의 효과

- [29] 본 발명의 일 측면에서 제공하는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 키나아제, 특히 TTK 키나아제를 억제하여 암세포의 증식을 현저히 억제할 수 있으므로, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [30] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.
- [31] 한편, 본 발명의 실시 형태는 여러가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 이하 설명하는 실시형태로 한정되는 것은 아니다. 또한 본 발명의 실시 형태는 당해 기술분야에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 더욱 완전하게 설명하기 위해서 제공되는 것이다. 나아가, 명세서 전체에서 어떤 구성요소를 "포함"한다는 것은 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.
- [32] 본 명세서에서, "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도일 수

있다.

- [33] 본 명세서에서, "할로알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬(탄화수소)를 의미할 수 있다. 상기 할로알킬의 예로는 하나 이상의 할로젠 원자, 예를 들어 F, Cl, Br, I로 독립적으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 아이소부틸 및 *N*-부틸을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [34] 본 명세서에서, "알킬"은 탄소원자로 이루어진 직쇄 또는 분지쇄의 비고리형 포화 탄화 수소를 의미할 수 있다. 대표적인 $-(C_{1-8}$ 알킬)은 -메틸, -에틸, -*N*-프로필, -*N*-부틸, -*N*-펜틸 및 -*N*-헥실, -*N*-헵틸과 -*N*-옥틸을 포함하고; 가지친 사슬포화알킬은 -아이소프로필, -2급(sec)-부틸, -아이소부틸, -3급(tert)-부틸, -아이소펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-다이메틸부틸 등을 포함할 수 있다. $-(C_{1-8}$ 알킬)은 치환될 수도 치환되지 않을 수도 있다. 예를들어, C_{1-8} 알킬기는 페닐로 치환되어 벤질기를 이룰 수 있다.
- [35] 본 명세서에서, "사이클로알킬"은 비방향족인 포화 또는 불포화 탄소 고리를 의미할 수 있다. 대표적인 사이클로알킬에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로헥실, 사이클로헥센일, 1,3-사이클로헥사다이엔일, 1,4-사이클로헥사다이엔일, 사이클로헵틸, 1,3-사이클로헵타다이엔일, 1,3,5-사이클로헵타트라이엔일, 사이클로옥틸과 사이클로옥타다이엔일이 포함되지만 이에 한정되지는 않는다. 사이클로알킬기는 치환될 수도 치환되지 않을 수도 있다. 한 실시 태양에서는 이 사이클로알킬기는 C_{3-8} 사이클로알킬기일 수 있다. C_7 이상의 사이클로알킬기는 2개 이상의 환 구조를 가질 수 있으며, 이의 구체적인 예로는 바이사이클로알킬기일 수 있고, 보다 구체적으로 본 발명에서 바이사이클로헵테인이 사용될 수 있다.
- [36] 본 명세서에서, "아릴"은 방향족 탄화수소 고리로부터 하나의 수소가 제거되어 유도된 임의의 작용기 또는 치환기를 의미할 수 있다. 아릴기는 단환식 아릴기 또는 다환식 아릴기일 수 있다. 아릴기의 고리 형성 탄소수는 5 이상 30 이하, 5 이상 20 이하, 또는 5 이상 15 이하일 수 있다. 아릴기의 예로는 페닐기, 나프틸기, 플루오렌일기, 안트라센일기, 페난트릴기, 바이페닐기, 터페닐기, 쿼터페닐기, 퀸크페닐기, 섉시페닐기, 트라이페닐렌기, 피렌일기, 벤조 플루오란텐일기, 크리센일기 등을 예시할 수 있지만, 이들에 한정되지 않는다.
- [37] 본 명세서에서, "헤테로아릴"은 이종 원소로 O, N, P, Si, 및 S 중 1개 이상을 포함하는 아릴 고리기일 수 있다. 헤테로아릴기의 고리 형성 탄소수는 2 이상 30 이하 또는 2 이상 20 이하일 수 있다. 헤테로 아릴은 단환식 헤테로 아릴 또는 다환식 헤테로 아릴일 수 있다. 다환식 헤테로 아릴는 예를 들어, 2환 또는 3환 구조를 갖는 것일 수 있다. 헤테로 아릴의 예로는 싸이에닐, 싸이오펜, 퓨릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 싸이아졸릴, 옥사졸릴, 아이소싸이아졸릴, 옥사다이아졸릴, 트리아아졸릴, 피리딘일, 비피리딜, 피리미딜, 트리아진일,

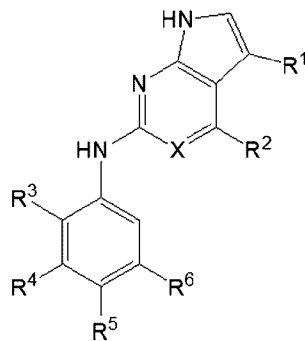
트리아졸릴, 아크리딜기, 피리다진일기, 피라진일, 퀴놀린일, 퀴나졸린, 퀴녹살린일, 폐녹사질, 프탈라진일, 피리미딘일, 피리도 피리미딘일, 피리도 피라진일, 피라지노 피라진일, 아이소퀴놀린, 인돌, 카바졸, 이미다조피리다진일, 이미다조피리딘일, 이미다조피리미딘일, 피라졸로피리미딘일, 이미다조피라진일 또는 피라졸로피리딘일, *N*-아릴카바졸, *N*-헤테로아릴카바졸, *N*-알킬카바졸기, 벤조옥사졸, 벤조이미다졸, 벤조싸이아졸, 벤조카바졸, 벤조싸이오펜, 다이벤조싸이오페닐, 싸이애노싸이오펜, 벤조퓨란일, 페난트롤린, 아이소옥사졸릴, 옥사디아아졸릴, 싸이아디아아졸릴, 벤조싸이아졸릴, 테트라졸릴, 페노싸이아진일, 다이벤조실롤 및 다이벤조퓨란일 등이 있으나, 이들에 한정되지 않는다. 본 발명의 일 실시 태양에서 헤테로아릴은 또한 헤테로사이클로알킬 고리에 융합된 아릴 고리 또는 사이클로알킬 고리에 융합된 헤테로아릴을 포함하는 바이사이클릭 헤테로사이클로-아릴을 포함할 수 있다.

[38] 상기 언급된 동종 또는 이종의 치환기는 동일한 위치 또는 상이한 위치에 하나 이상 치환될 수 있고, 순차적으로도 치환될 수 있다. 상기 “순차적”으로의 의미는 화학식에서 하나의 치환기가 치환된 후 상기 치환기에 또 다른 치환기가 연속하여 치환되는 것을 의미하며, 예를 들면, 알킬기가 치환된 후 상기 알킬기에 사이클로알킬기가 치환되고 상기 사이클로알킬기에 카보닐기가 순차적으로 치환되는 경우에, 카보닐사이클로알킬알킬로 명명함으로써 순차적으로 치환된 것임을 나타낼 수 있다.

[39] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[40] [화학식 1]

[41]



[42] (상기 화학식 1에서,

[43] 상기 X는 CH 또는 N이고;

[44] 상기 R¹은 -H, 할로젠, 사이아노 또는 할로알킬이며;

[45] 상기 R²는 C₃₋₁₀의 사이클로알킬, C₃₋₁₀의 사이클로알켄일, -NHA¹, 또는 -OA²이고,

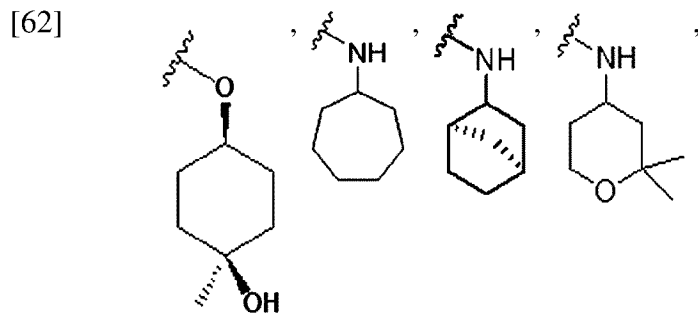
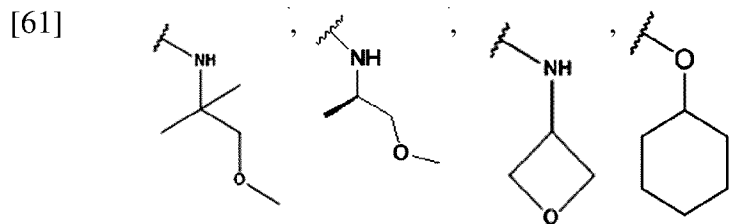
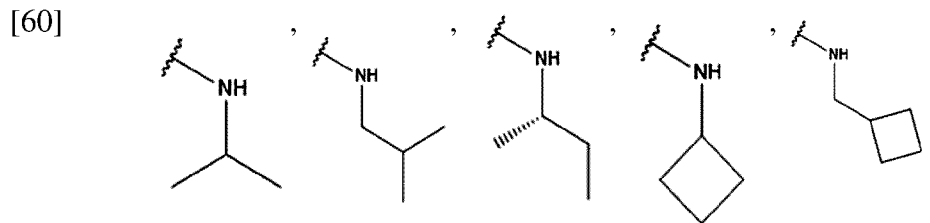
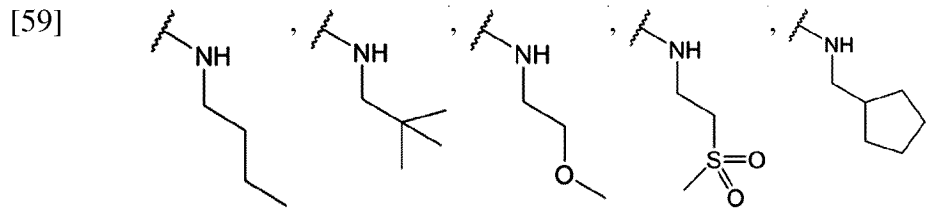
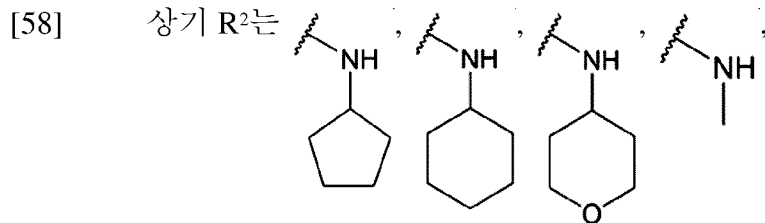
[46] 상기 A¹은 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C₃₋₁₀의 사이클로알킬, 또는 N, O, 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3

- 내지 9 원자의 헤테로사이클로알킬이며, 상기 알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 할로젠, C_{1-5} 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{3-10} 의 사이클로알킬, C_{1-4} 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설폰일, C_{1-4} 의 알킬아미노설폰일 및 C_{1-5} 의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 비수소 치환기로 치환되거나 비치환되고,
- [47] 상기 A^2 는 C_{3-10} 의 사이클로알킬이며, 여기서, 상기 사이클로알킬은 C_{1-3} 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 하이드록시 중 하나 이상의 비수소 치환기로 치환되거나 비치환되고,
- [48] 상기 R^3 은 -H, C_{1-6} 의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시 또는 아크릴아마이드이고, 여기서, 상기 C_{1-6} 의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시는 할로알킬로 치환되거나 비치환되고, 및, 상기 R^4 는 -H 또는 C_{1-6} 의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이거나,
- [49] R^3 및 R^4 는 이들이 결합된 탄소 원자가 속한 벤젠 고리와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 9 내지 10 원자의 이환 고리(bicyclic ring)를 형성하며,
- [50] 상기 R^5 는 -H, C_{1-6} 의 알킬아미노카보닐, 비치환 또는 치환된 페닐, 옥소옥사졸리디논일, 다이옥시도싸이아졸리딘일, 옥소피롤리딘일, 다이옥시도싸이아지닌일, 옥소모르폴린일, 또는 피라졸일, 트리아졸일, 싸이아졸일, 옥사졸일, 피리딘일 및 이미다졸일로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 헤테로아릴은 C_{1-5} 의 알킬, 할로젠 및 N, O, 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3 내지 7 원자의 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 비수소 치환기로 치환 또는 비치환되거나 C_{3-10} 의 사이클로알킬과 융합되어 이환 고리를 형성할 수 있고, 상기 치환된 페닐은 하이드록시로 치환되거나 C_{1-5} 의 알킬, N, O, 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3 내지 7 원자의 헤테로사이클로알킬, 및 C_{3-10} 의 사이클로알킬 또는 알킬카보닐이 순차적으로 치환된 것이며,
- [51] 상기 R^6 은 -H, 할로젠 또는 C_{1-10} 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬이다.)
- [52] 구체적인 일 실시 태양에서, 상기 R^2 는 C_{3-8} 의 사이클로알킬, C_{3-6} 의 사이클로알켄일, -NHA¹, 또는 -OA²이고, 여기서, 상기 A¹은 C_{1-6} 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{3-7} 의 사이클로알킬, 또는 O를 하나 이상 포함하는 3 내지 6 원자의 헤테로사이클로알킬이며,
- [53] 이 때, 상기 A¹이 C_{1-6} 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬인 경우, 상기 알킬은 C_{3-6} 의 사이클로알킬, C_{1-3} 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설폰일, C_{1-3} 의 알킬아미노설폰일 및 C_{1-3} 의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 비수소 치환기로 치환되거나 비치환되고,
- [54] 상기 A¹이 C_{3-7} 의 사이클로알킬인 경우, 상기 사이클로알킬은 하나 이상의 플루오로로 치환되거나 비치환되며,

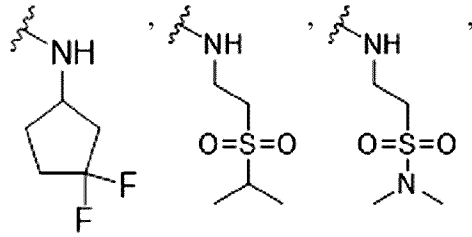
[55] 상기 A¹이 O를 포함하는 3 내지 6 원자의 헤테로사이클로알킬인 경우, 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 C₁₋₃의 직쇄 알킬로 치환되거나 비치환되고, 및

[56] 상기 A²는 C₃₋₆의 사이클로알킬이며, 여기서, 상기 사이클로알킬은 C₁₋₃의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 하이드록시기 중 하나 이상의 비수소 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[57] 보다 구체적인 일 실시 태양에서,



[63]



[64] 일 수 있다.

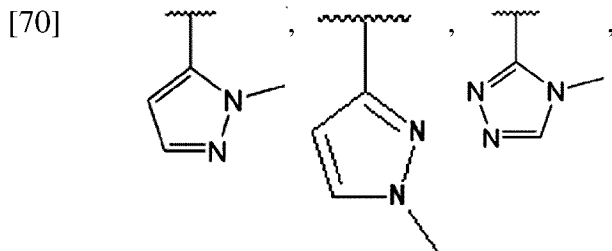
[65] 구체적인 일 실시 태양에서, 상기 R^3 은 -H, $C_{1,4}$ 의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시 또는 아크릴아마이드이고, 여기서, 상기 $C_{1,4}$ 의 직쇄 알콕시는 트라이플루오로메틸로 치환되거나 비치환되고, 및 상기 R^4 는 -H 또는 $C_{1,3}$ 의 직쇄 알콕시이거나,

[66] 상기 R^3 및 R^4 는 이들이 결합된 탄소 원자가 속한 벤젠 고리와 함께 O를 하나 이상 포함하는 9 내지 10 원자의 이환 고리(bicyclic ring)를 형성할 수 있으며, 보다 구체적으로, 상기 9 내지 10 원자의 이환 고리(bicyclic ring)는 다이하이드로벤조다이옥신 또는 다이하이드로벤조퓨란일 수 있다.

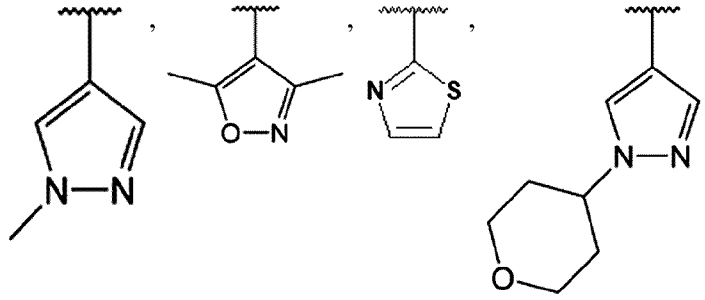
[67] 구체적인 일 실시 태양에서, 상기 R^5 는 -H, $C_{1,3}$ 의 알킬아미노카보닐, 비치환 또는 치환된 페닐, 옥소옥사졸리디논일, 다이옥시도싸이아졸리딘일, 옥소피롤리딘일, 다이옥시도싸이아지닌일, 옥소모르폴린일, 또는 피라졸일, 트리아졸일, 싸이아졸일, 옥사졸일, 피리딘일 및 이미다졸일로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 헤테로아릴은 $C_{1,3}$ 의 알킬, 플루오로, 및 O를 하나 이상 포함하는 4 내지 6 원자의 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 비수소 치환기로 치환 또는 비치환되거나 $C_{3,5}$ 의 사이클로알킬과 융합되어 이환 고리를 형성할 수 있고, 상기 치환된 페닐은 하이드록시 또는 $C_{1,3}$ 의 알킬로 치환되며, 여기서, 상기 $C_{1,3}$ 의 알킬은 $C_{1,3}$ 의 알킬카보닐피페라진 또는 $C_{3,6}$ 의 사이클로알킬피페라진이 치환된 것일 수 있다.

[68] 보다 구체적인 일 실시 태양에서,

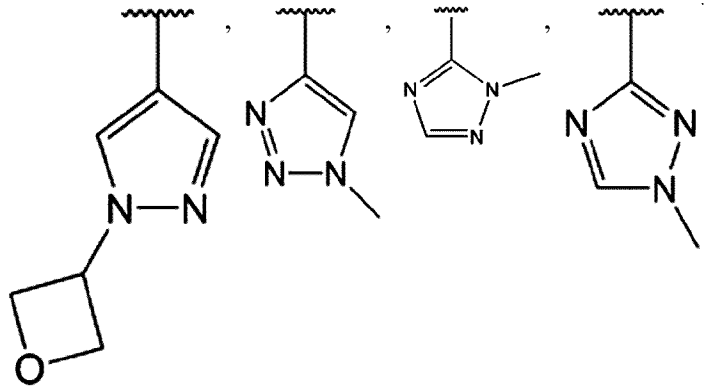
[69] 상기 R^5 는 -H,



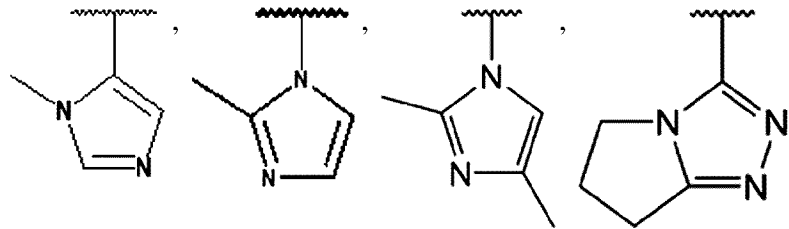
[71]



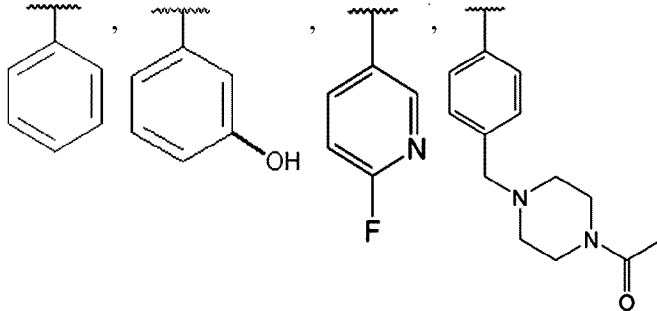
[72]



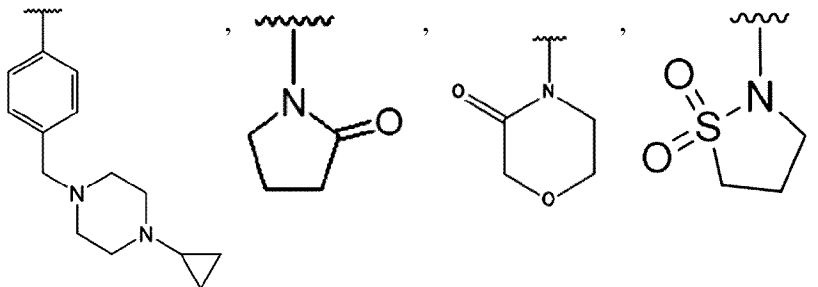
[73]



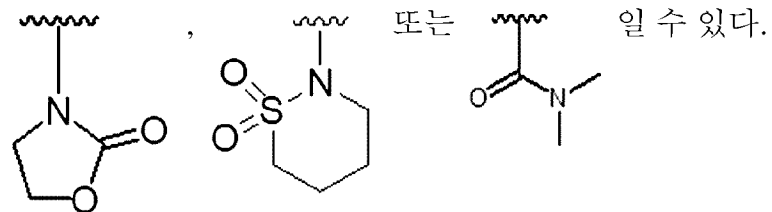
[74]



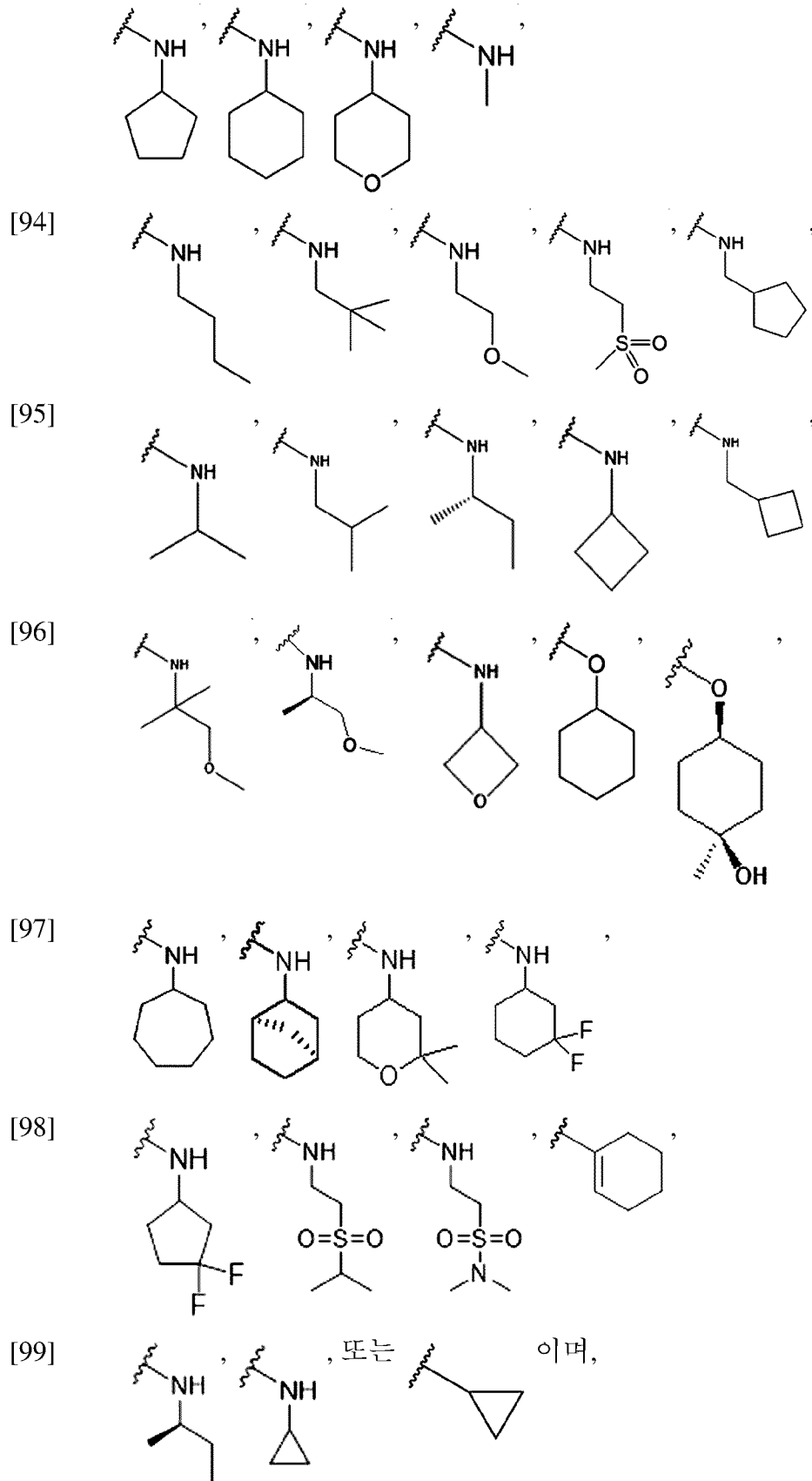
[75]



[76]



- [77] 다른 일 측면에서,
- [78] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 상기 X가 N인 경우,
- [79] 상기 R¹은 -H, 클로로, 플루오로, 브로모, 아이오도, 사이아노 또는 트라이플루오로메틸이고,
- [80] 상기 R²는 C_{3,7}의 사이클로알킬, 사이클로헥센일, -NHA¹, 또는 -OA²이며,
- [81] 상기 A¹은 C_{1,6}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{3,7}의 사이클로알킬, 또는 O를 포함하는 3 내지 6 원자의 헤테로사이클로알킬이고,
- [82] 여기서, 상기 A¹이 C_{1,6}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬인 경우, 상기 알킬은 C_{3,6}의 사이클로알킬, C_{1,3}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설폰일, C_{1,3}의 알킬아미노설폰일 및 C_{1,3}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 비수소 치환기로 치환되거나 비치환되고,
- [83] 상기 A¹이 C_{3,7}의 사이클로알킬인 경우, 상기 사이클로알킬은 하나 이상의 플루오로로 치환되거나 비치환되며,
- [84] 상기 A¹이 O를 포함하는 3 내지 6 원자의 헤테로사이클로알킬인 경우, 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1,3}의 직쇄 알킬로 치환되거나 비치환되고,
- [85] 상기 A²는 C_{3,6}의 사이클로알킬이며, 여기서, 상기 사이클로알킬은 C_{1,3}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 하이드록시기 중 하나 이상의 비수소 치환기로 치환되거나 비치환되고,
- [86] 상기 R³은 -H, C_{1,4}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시 또는 아크릴아마이드이고, 여기서, 상기 C_{1,4}의 직쇄 알콕시는 트라이플루오로메틸로 비치환되거나 치환되고, 및 상기 R⁴는 -H 또는 C_{1,3}의 직쇄 알콕시이거나,
- [87] 상기 R³ 및 R⁴는 이들이 결합된 탄소 원자가 속한 벤젠 고리와 함께 O를 하나 이상 포함하는 9 내지 10 원자의 이환 고리(bicyclic ring)를 형성하며,
- [88] 상기 R⁵는 -H, C_{1,3}의 알킬아미노카보닐, 비치환 또는 치환된 페닐, 옥소옥사졸리디논일, 다이옥시도싸이아졸리딘일, 옥소피롤리딘일, 다이옥시도싸이아지닌일, 옥소모르폴린일, 또는 피라졸일, 트리아졸일, 싸이아졸일, 옥사졸일, 피리딘일 및 이미다졸일로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 헤테로아릴은 C_{1,3}의 알킬, 플루오로, 및 O를 하나 이상 포함하는 4 내지 6 원자의 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 비수소 치환기로 치환 또는 비치환되거나 C_{3,5}의 사이클로알킬과 융합되어 이환 고리를 형성할 수 있고, 상기 치환된 페닐은 하이드록시 또는 C_{1,3}의 알킬로 치환되며, 여기서, 상기 C_{1,3}의 알킬은 C_{1,3}의 알킬카보닐피페라진 또는 C_{3,6}의 사이클로알킬피페라진이 치환된 것이며, 및
- [89] 상기 R⁶은 -H, 할로젠 또는 C_{1,3}의 직쇄 알킬일 수 있다.
- [90] 구체적인 실시 태양에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은,
- [91] 상기 X가 N인 경우,
- [92] 상기 R¹은 -H, 클로로, 사이아노 또는 트라이플루오로메틸이고,
- [93]



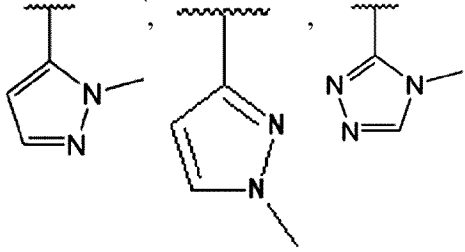
[100] 상기 R³은 -H, C₁₋₄의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시 또는 아크릴아마이드이고, 여기서, 상기 C₁₋₄의 직쇄 알콕시는 트라이플루오로메틸로 비치환되거나

치환되고, 및 상기 R⁴는 -H 또는 C₁₋₃의 직쇄 알콕시이거나,

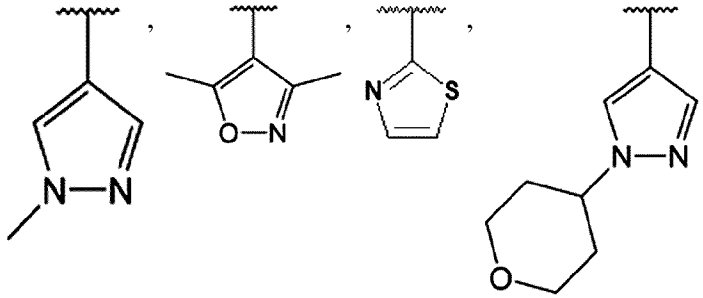
[101] 상기 R³ 및 R⁴는 이들이 결합된 탄소 원자가 속한 벤젠 고리와 함께 O를 하나 이상 포함하는 9 내지 10 원자의 이환 고리(bicyclic ring)를 형성하고, 여기서, 상기 9 내지 10 원자의 이환 고리(bicyclic ring)는 다이하이드로벤조다이옥신 또는 다이하이드로벤조퓨란이며,

[102] 상기 R⁵는 -H,

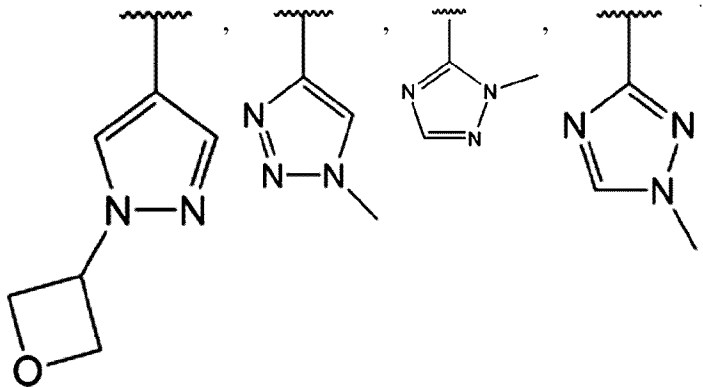
[103]



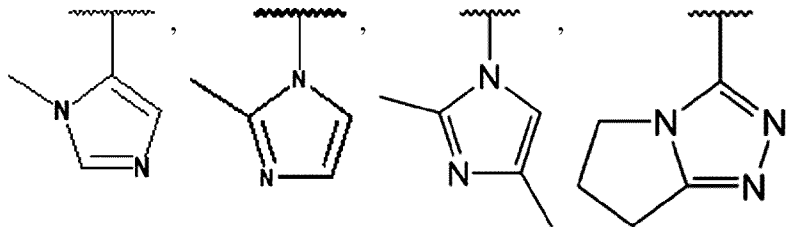
[104]



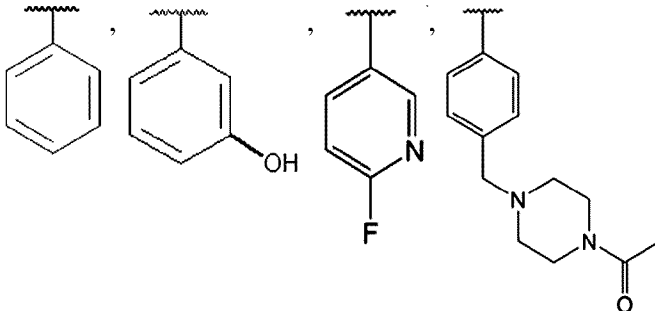
[105]



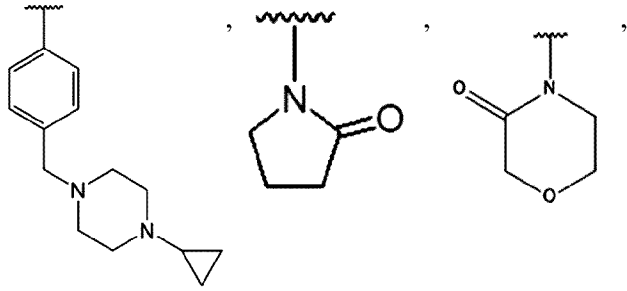
[106]



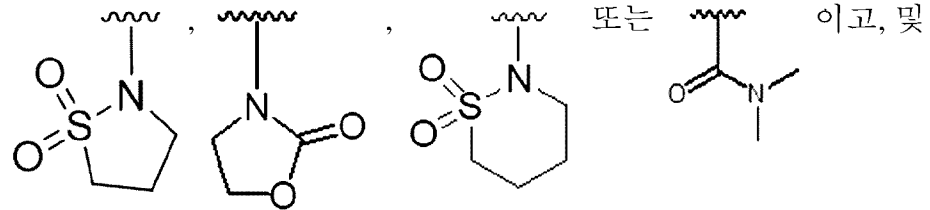
[107]



[108]



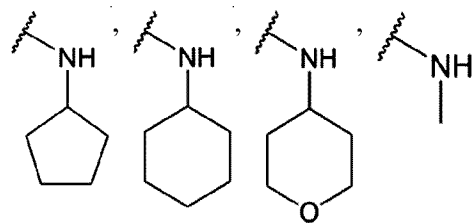
[109]

[110] 상기 R⁶은 -H, 할로젠, 또는 C₁₋₃의 직쇄 알킬일 수 있다.

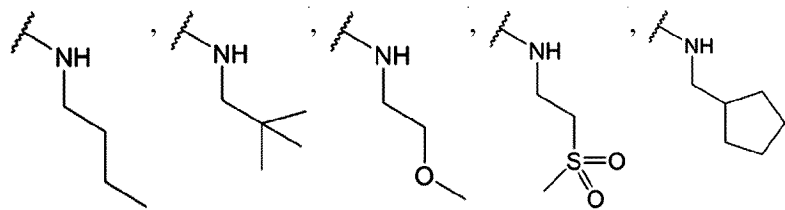
[111] 다른 일 측면에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은

[112] 상기 X은 N이고, 및 상기 R³ 및 R⁴가 이들이 결합된 탄소 원자가 속한 벤젠 고리와 함께 다이하이드로벤조다이옥신 또는 다이하이드로벤조피란의 이환고리를 형성하는 경우,[113] 상기 R¹은 -H, 클로로, 사이아노 또는 트라이플루오로메틸이며,[114] 상기 R²는

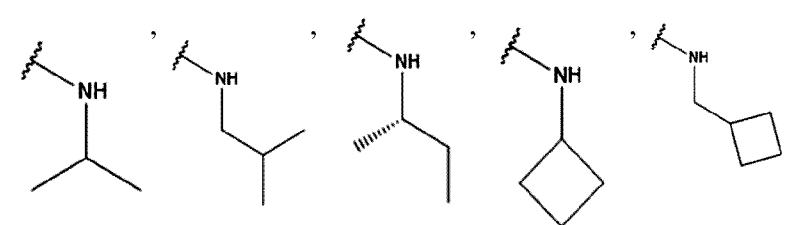
[115]



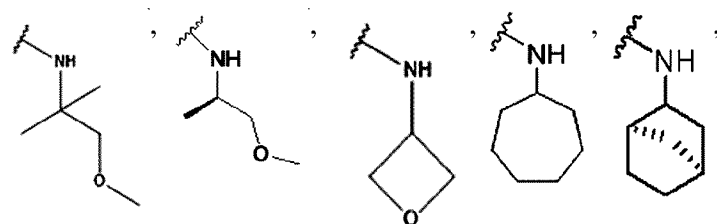
[116]

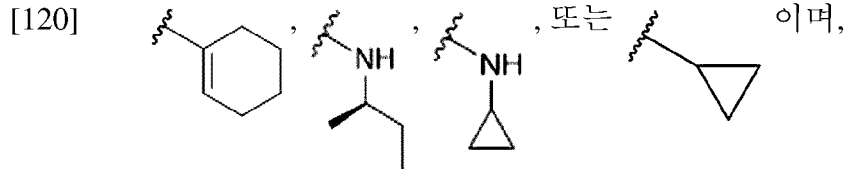
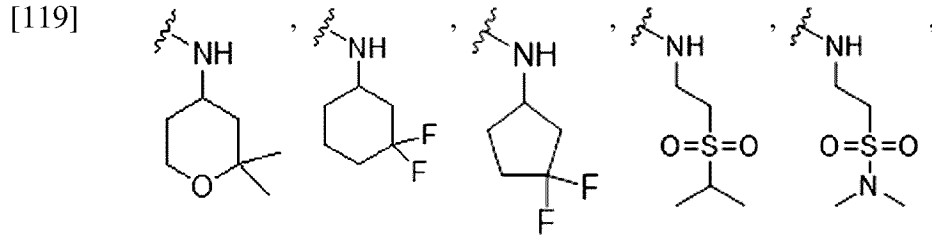


[117]

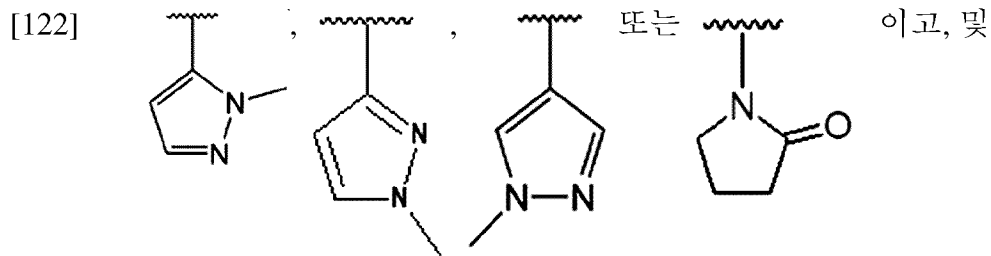


[118]





[121] 상기 R⁵는 -H,



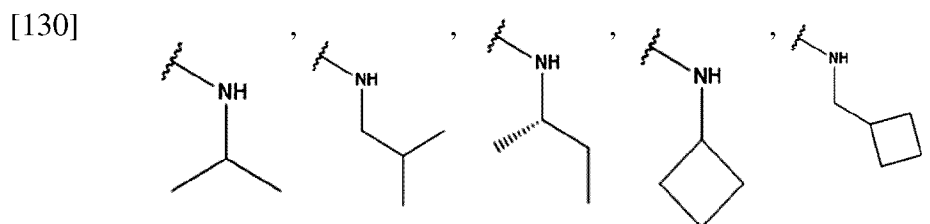
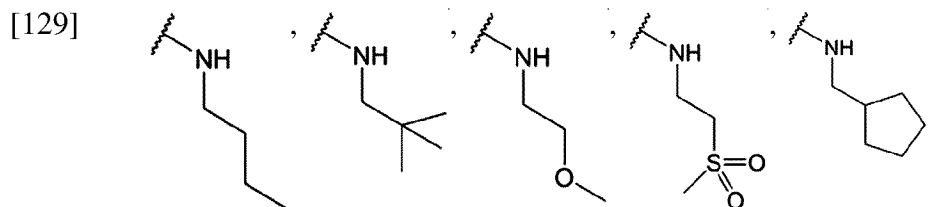
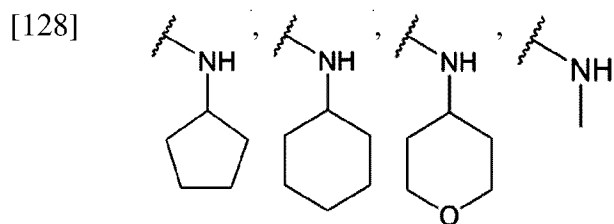
[123] 상기 R⁶은 -H일 수 있다.

[124] 다른 일 측면에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은

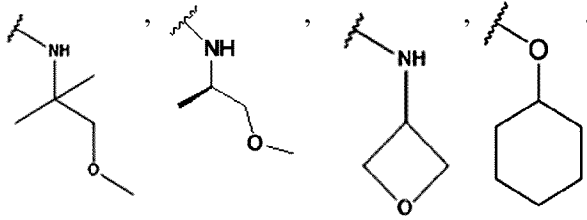
[125] 상기 X가 N이고, 상기 R³가 -H, C₁₋₄의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시 또는 아크릴아마이드이고, 여기서, 상기 C₁₋₄의 직쇄 알콕시는 트라이플루오로메틸로 비치환되거나 치환되고, 및 상기 R⁴가 -H 또는 C₁₋₃의 직쇄 알콕시인 경우,

[126] 상기 R¹은 -H, 클로로, 사이아노 또는 트라이플루오로메틸이며,

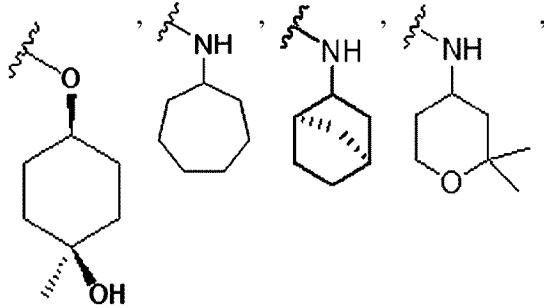
[127] 상기 R²는



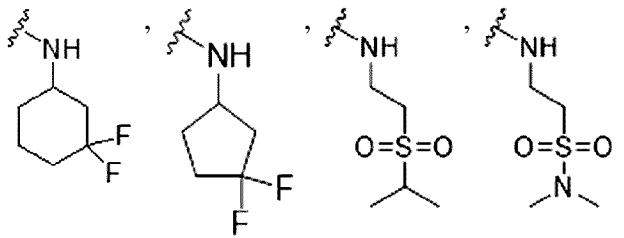
[131]



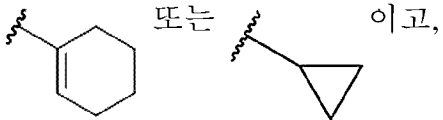
[132]



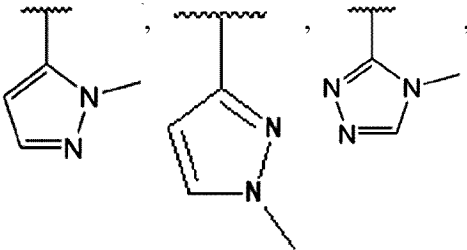
[133]



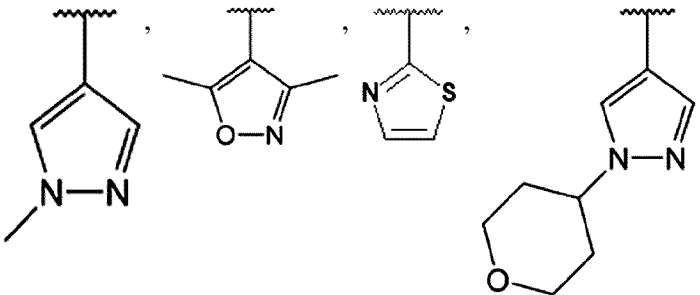
[134]

[135] 상기 R⁵는 -H,

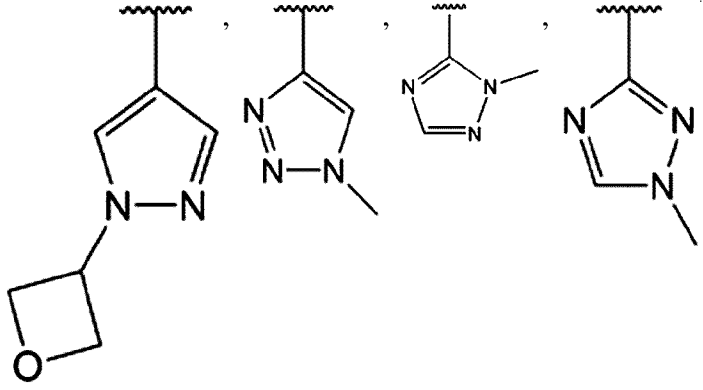
[136]



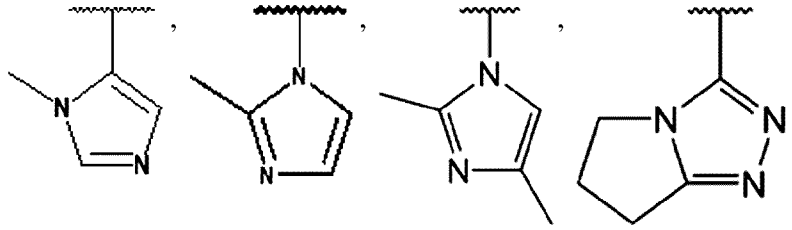
[137]



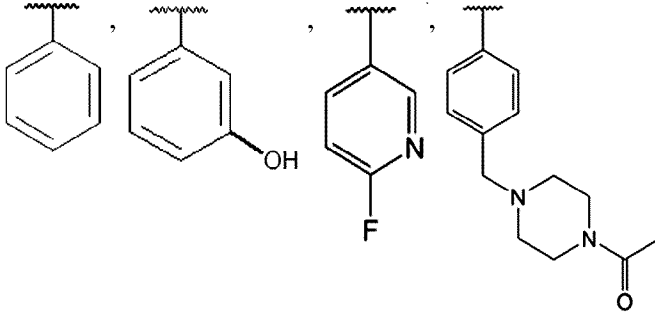
[138]



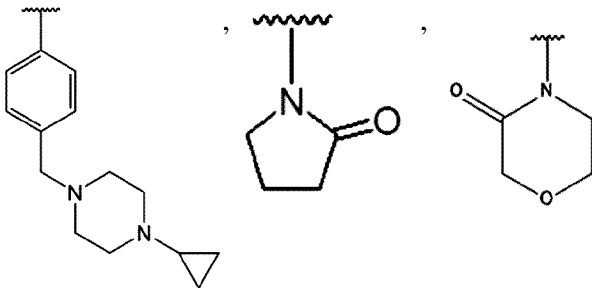
[139]



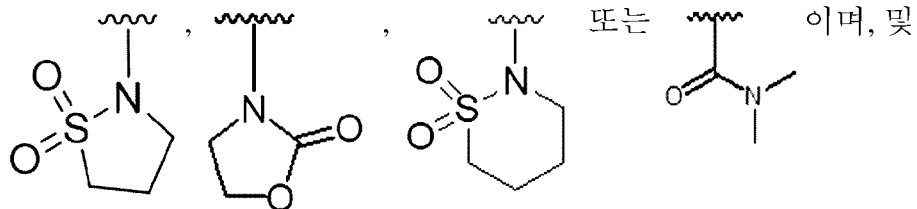
[140]



[141]



[142]

[143] 상기 R⁶은 -H, 할로젠 또는 C₁₋₃의 직쇄 알킬일 수 있다.

[144] 다른 일 측면에서,

[145] 상기 X가 CH인 경우,

[146] 상기 R¹은 사이아노 또는 트라이플루오로메틸이며;[147] 상기 R²는 -NHA¹이고, 여기서, 상기 A¹은 C₃₋₇의 사이클로알킬이며,[148] 상기 R³은 C₁₋₆의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이고 상기 R⁴는 -H이거나, 상기 R³ 및

R⁴는 이들이 결합된 탄소 원자가 속한 벤젠 고리와 함께 O를 하나 이상 포함하는 9 내지 10원자의 이환 고리(bicyclic ring)를 형성하며,

[149] 상기 R⁵는 옥소피롤리딘일이고, 및

[150] 상기 R⁶은 -H일 수 있다.

[151] 다른 일 측면에서,

[152] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 예로는 하기 [표 1]에 나열된 실시예 1 내지 실시예 177의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 들 수 있다.

[153] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 아이오드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 다이카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸다이오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설포산류 등과 같은 무독성 유기산, 트라이플루오로아세트산, 아세테이트, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설포산, 4-톨루엔설포산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 다이하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 아이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-다이오에이트, 헥산-1,6-다이오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 다이나이트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.

[154] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세트나이트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

[155] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리

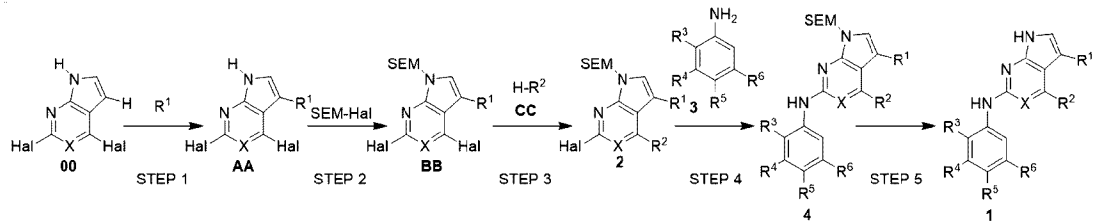
금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

- [156] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.
- [157] 용어 "수화물(hydrate)"은 비공유적 분자간력(non-covalent int용어 "수화물(hydrate)"은 비공유적 분자간력(non-covalent intermolecular force)에 의해 결합된 화학양론적(stoichiometric) 또는 비화학양론적(non-stoichiometric) 양의 물을 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 수화물은 비공유적 분자간 힘으로 결합되는 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 물을 포함할 수 있다. 상기 수화물은 1당량 이상, 바람직하게는, 1당량 내지 5당량의 물을 함유할 수 있다. 이러한 수화물은 물 또는 물을 함유하는 용매로부터 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 결정화시켜 제조될 수 있다. 용어 "용매화물(solvate)"은 비공유적 분자간력에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 그에 관한 바람직한 용매들로는 휘발성, 비독성, 및/또는 인간에게 투여되기에 적합한 용매들이 있다. 용어 "이성질체(isomer)"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 구조적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 이러한 이성질체에는 호변이성질체(tautomer) 등의 구조 이성질체와, 비대칭 탄소 중심을 가지는 *R* 또는 *S* 이성체, 기하이성질체(트랜스, 시스) 등의 입체 이성질체, 광학 이성질체(enantiomer)가 모두 포함된다. 이들 모든 이성체 및 그것의 혼합물들 역시 본 발명의 범위에 포함된다.
- [158] 본 발명의 다른 측면은, 하기 반응식 A에 나타난 바와 같이,
- [159] 화학식 00로 표시되는 화합물에서 R1을 도입하여 화학식 AA로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(STEP1);
- [160] 화학식 AA로 표시되는 화합물에서 SEM 보호기를 붙여서, 화학식 BB로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(STEP2);
- [161] 화학식 BB로 표시되는 화합물과 화학식 CC로 표시되는 화합물을 반응시켜, 화학식 2로 표시되는 화합물 제조하는 단계(STEP3);
- [162] 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜, 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계 (STEP4); 및
- [163] 상기 단계에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물에서 SEM 보호기를 제거하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(STEP 5); 를 포함하는,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[164] [반응식 A]

[165]



[166] (상기 반응식 A에서,

[167] X, R¹ 내지 R⁶는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고;

[168] Hal은 할로젠이고; 및

[169] SEM은 보호기이다).

[170] 이하, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 설명한다.

[171] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서,

[172] 단계 1은 화학식 00로 표시되는 화합물에서 R¹을 투입해서 화학식 AA로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 본 단계에서 반응은 DMF 용매에서 수행할 수 있으며, 반응 온도는 약 0 내지 25°C 온도, 반응 시간은 약 30분 내지 4시간 동안 수행할 수 있으나, 반응이 원활히 진행될 수 있다면 반응조건에 제한 없이 반응을 수행할 수 있다.

[173] 단계 2는 화학식 AA로 표시되는 화합물에서 SEM 보호기를 투입해서 화학식 BB로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 본 단계에서 반응은 DMF 용매에서 수행할 수 있으며, 반응 온도는 약 0 내지 25°C 온도, 반응 시간은 약 30분 내지 4시간 동안 수행할 수 있으나, 반응이 원활히 진행될 수 있다면 반응조건에 제한 없이 반응을 수행할 수 있다.

[174] 단계 3은 화학식 BB로 표시되는 화합물에서 R²를 투입해서 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 본 단계에서 반응은 알코올 용매에서 수행할 수 있으며, 반응 온도는 약 80°C 온도, 반응 시간은 약 12 내지 24시간 동안 수행할 수 있으나, 반응이 원활히 진행될 수 있다면 반응조건에 제한 없이 반응을 수행할 수 있다.

[175] 단계 4는 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜, 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 본 단계에서 반응은 알코올 용매에서 수행할 수 있으며, 반응 온도는 약 60 내지 120°C 온도, 반응 시간은 약 30분 내지 90분 동안 수행할 수 있으나, 반응이 원활히 진행될 수 있다면 반응조건에 제한 없이 반응을 수행할 수 있다.

[176] 단계 5는 상기 단계 1에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물에서 보호기(-SEM)를 제거하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 본 단계는 보호기(-SEM)를 제거하는 단계이므로, 보호기의 종류에 따라 공지된 보호기 제거방법을 통해 수행할 수 있다. 보호기의 예로는 2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸기, 트라이메틸실릴기(TMS), 벤질기, 또는

아세틸기 등을 들 수 있다.

- [177] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는, JAK2, SNARK, TTK, YSK4, JNK1, FLT3, PRKCE, CAMKK1, JNK3, TYK2, RSK2, CAMKK2, ULK3, ULK1, RSK4, TRKB, LRRK2, JNK3, AAK1, GAK, SBK1, TYK2, CAMK2D, MAP3K2, KIT, CSNK1D, CSNK1E, MEK4, R1OK1, DYRK1B, PKN2, FLT3, JNK2, RIPK5, MEK3, ABL1, MAPKAPK2, GRK4 및 SRPK3로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 단백질 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다. 상기 키나아제는 야생형 또는 돌연변이 형일 수 있다.
- [178] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다. 이때, 상기 화합물은 TTK 키나아제에 대해 저해 활성을 나타내어 암을 예방 또는 개선하는 것일 수 있다.
- [179] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 단백질 키나아제 관련 질환, 특히 암의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [180] 상기 암은 공지된 암이라면 제한 없이 적용되나, 몇 가지 구체예를 들면 가성점액종, 간내 담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 균상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터팽대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 성상세포종, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암, 수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 악성 연부조직 암, 악성골암, 악성림프종, 악성중피종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 윌름스암, 유방암, 삼중음성유방암, 육종, 음경암, 인두암, 임신용모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성 골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암, 척수암, 청신경초종, 체장암, 침샘암, 카포시 육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 횡문근육종, 후두암, 흉막암, 혈액암 및 흉선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.
- [181] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 임상

투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스터 등이 사용될 수 있다.

[182] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.

[183] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

[184] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡슐제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리돈 등과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 등과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

[185] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나, 사용 중인 다른 항암제와 병용투여하여 사용할 수 있다.

[186] 본 발명의 또 다른 일 측면은 암의 치료에 사용하기 위한 상기 화합물, 이의

- 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.
- [187] 본 발명의 다른 일 측면은 암 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도(use)를 제공한다.
- [188] 상기 단백질 키나아제 및 이와 관련 질환은 전술한 바와 동일하므로, 중복 설명을 피하기 위하여 구체적인 설명은 생략한다.
- [189] 이하, 본 발명을 후술하는 실시예 및 실험예를 통해 상세히 설명한다.
- [190] 단, 후술하는 실시예 및 실험예는 본 발명을 일부 예시하는 것일 뿐, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.
- [191] <분석 및 정제 조건>
- [192] 본 발명의 실시예에서 합성된 화합물은 하기의 방법으로 정제하거나 또는 구조 분석을 실시하였다.
- [193] **1. 정제용 중압액체크로마토그래피(Medium pressure liquid chromatography; MPLC)**
- [194] 중압액체크로마토그래피는 TELEEDYNE ISCO사의 CombiFlash Rf +UV을 사용하였다.
- [195] **2. 분석용 HPLC 조건 (ACQUITY UPLC H-Class Core System)**
- [196] Waters사 제조 UPLC system(ACQUITY UPLC PDA Detector)에 Waters사 제조 mass QDA Detector가 장착된 장비를 사용하였다. 사용 컬럼은 Waters사의 ACQUITY UPLC®BEH C18 (1.7 μ m, 2.1X50mm)였으며 컬럼온도는 30°C에서 진행하였다.
- [197] 이동상 A는 0.1% 개미산이 포함된 물, 이동상 B는 0.1%의 개미산이 포함된 아세트나이트릴을 사용하였다
- [198] Gradient condition(10-100% B로 3분, 이동속도=0.6 ml/min)
- [199] **3. 정제용 Prep-LCMS (Preparative-Liquid chromatography mass spectrometry)**
- [200] Waters사 제조 Autopurification HPLC system(2767 sample manger, 2545 binary gradient module, 2998 Photodiode Array Detector)에 Waters사 제조 mass QDA Detector가 장착된 장비를 사용하였다. 사용 컬럼은 Waters사의 SunFire®Prep C18 OBD™(5 μ m, 19X50mm)였으며 컬럼온도는 실온에서 진행하였다.
- [201] 이동상 A는 0.035% 트라이플루오로아세트산이 포함된 물, 이동상 B는 0.035%의 트라이플루오로아세트산이 포함된 메탄올을 사용하였다.
- [202] Gradient condition(15-100% B로 10분, 이동속도=25 ml/min)
- [203] **4. 정제용 Prep-150 LC System (Preparative-Liquid chromatography UV spectrometry)**
- [204] Waters사 제조 Prep 150 LC system(2545 Quaternary gradient module, 2998 Photodiode Array Detector, Fraction collector III)에 Waters사 제조 장비를 사용하였다. 사용 컬럼은 Waters사의 XTERRA®Prep RP18 OBD™ (10 μ m,

30X300mm)였으며 컬럼온도는 실온에서 진행하였다.

[205] **5. NMR 해석**

[206] NMR 분석은 Bruker사 제조 AVANCEIII 400 또는 AVANCEIII 400 HD를 사용해서 수행하였고, 데이터는 ppm(parts per million(δ))으로 나타내었다.

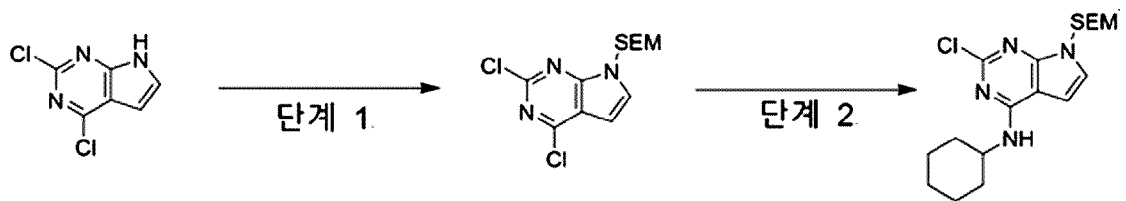
[207] 사용된 시판 시약은 추가 정제 없이 사용하였다. 본 발명에서 실온이란 20~25°C 정도의 온도를 말한다. 감압 하 농축 또는 용매 증류 제거는, 회전식 증발기(rotary evaporator)를 사용하였다.

[208] <제조예 1-1> 2-클로로-N-사이클로헥실-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민의 제조

[209] 하기 반응식 1로 표시된 방법을 통해 표제의 화합물을 제조하였다.

[210] [반응식 1]

[211]



[212] 단계 1: 질소 하에서 2,4-다이클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.0 당량)을 DMF (0.62M)에 녹인 후, 0°C에서 NaH (1.2 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 15°C에서 반응시키고, (2-(클로로메톡시)에틸)트라이메틸실레인 (1.3 당량)을 0°C에서 추가로 넣어준 뒤 같은 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 그 반응물에 증류수를 넣은 후, EtOAc로 유기물을 추출하였다 (x 2). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 column chromatography (SiO₂, PE : EA)를 통해 정제하였고, 노란색 액체의 목적화합물을 수득하였다. (수율: 84 %)

[213] 단계 2: 2,4-다이클로로-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.0 당량), DIPEA (2.9 당량), 사이클로헥실아민 (1.5 당량)을 EtOH (0.32 M)에 녹인 후, 반응 혼합물을 16시간 동안 80°C에서 교반하였다. 반응 종결 후, 유기용매를 감압농축하여 제거하였다. 그 반응물에 1 N HCl 수용액 (12.5 당량)을 넣은 후, EtOAc로 유기물을 추출하였다 (x3). 모아진 유기층은 sat. NaHCO₃ 수용액과 brine으로 씻어준 후, Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하여 하얀색 고체의 목적 화합물을 수득하였다. (수율: 95 %)

[214] <제조예 2-1> 3,6-다이클로로-N

-사이클로헥실-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민의 제조

[215] 하기 반응식 2로 표시된 방법을 통해 표제의 화합물을 제조하였다.

[216] [반응식 2]



[218] 단계 1: 질소 하에서 2,4-다이클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.0 당량)을 DMF (0.5 M)에 녹인 후, 0°C에서 NCS (1.1 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분간 0°C에서 반응시키고, 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 그 반응물에 얼음물을 넣은 후 생성되는 고체의 목적화합물을 여과하였다. (수율: 65 %)

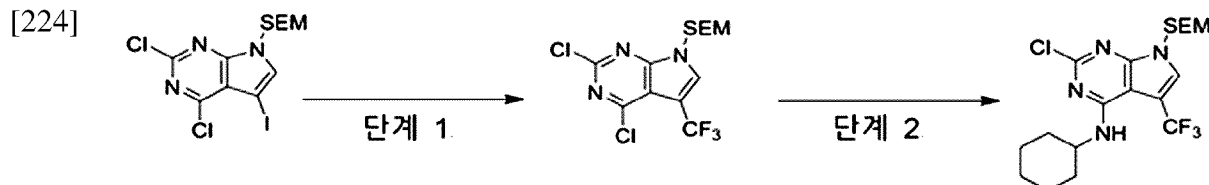
[219] 단계 2: 질소 하에서 2,4,5-트라이클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.0 당량)을 DMF (1.1 M)에 녹인 후, 0°C에서 NaH (1.5 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 0°C에서 반응시키고, (2-(클로로메톡시)에틸)트라이메틸실레인 (1.2 당량)을 추가로 넣어준 뒤 4시간 동안 20°C에서 교반하였다. 그 반응물에 증류수를 넣은 후, 에틸아세테이트로 유기물을 추출하였다(x3). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 MPLC (EtOAc:Hex)를 통해 정제하였고, 하얀색 고체의 목적화합물을 수득하였다. (수율: 59 %)

[220] 단계 3: 질소 하에서 2,4,5-트라이클로로-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.0 당량)을 NMP (1.0 M)에 녹인 후, 사이클로헥실아민 (1.2 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 80°C에서 교반하였다. 그 반응물에 증류수를 넣은 후, EtOAc로 유기물을 추출하였다(x3). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 MPLC (EtOAc:Hex)를 통해 정제하였고, 하얀색 고체의 목적화합물을 수득하였다. (수율: 98 %)

[221] <제조예 3-1> 2-클로로-N-사이클로헥실-5-(트라이플루오로메틸)-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민의 제조

[222] 하기 반응식 3으로 표시된 방법을 통해 표제의 화합물을 제조하였다.

[223] [반응식 3]



[225] 단계 1: CuI (5.0 당량), KF (5.0 당량)을 진공에 가까운 감압 하에서 2시간 동안 150°C로 온도를 유지한 채 수분을 제거하였다. 그 반응물을 실온으로 식혀준 후에, 질소 하에서 TMS-CF₃ (5.0 당량)을 NMP (1.12 M)에 녹인 후 실린지를 통해 천천히 넣어주었다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 반응시키고, 추가로

질소하에서 2, 4-다이클로로-5-아이오도-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.0 당량)을 NMP (0.45 M)에 녹인 후 실린지를 통해 천천히 넣어주었다. 이 반응혼합물을 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 반응물을 상온으로 식힌 후 증류수를 넣고, EtOAc 로 유기물을 추출하였다(x3). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 column chromatography (SiO₂, PE : EA)를 통해 정제하였고, 노란색 액체의 목적화합물을 수득하였다. (수율: 62 %)

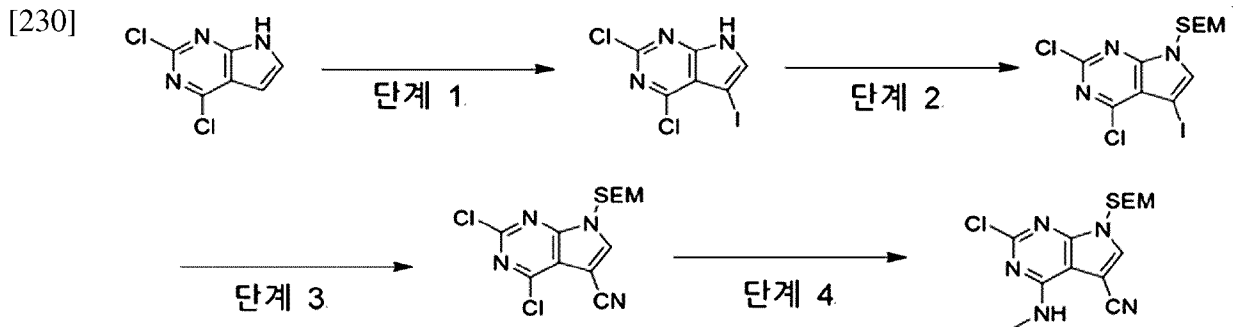
[226] 단계 2:

2,4-다이클로로-5-(트라이플루오로메틸)-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.0 당량), DIPEA (2.9 당량), 사이클로헥실아민 (1.5 당량)을 EtOH (0.25 M)에 녹인 후, 반응 혼합물을 16시간 동안 80°C에서 교반하였다. 반응 종결 후, 유기용매를 감압농축하여 제거하였다. 그 반응물을 EtOAc에 녹인 후, 1 N HCl 수용액과 brine으로 씻어준 후, Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하여 갈색 고체의 목적 화합물을 수득하였다. (수율: 71 %)

[227] <제조예 4-1> 2-클로로-4-(메틸아미노)-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴의 제조

[228] 하기 반응식 4로 표시된 방법을 통해 표제의 화합물을 제조하였다.

[229] [반응식 4]



[231] 단계 1: 질소 하에서 2,4-다이클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.0 당량)을 DCM (0.5 M)에 녹인 후, 0°C에서 NIS (1.6 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 생성되는 고체의 목적 화합물을 여과하였다. 여과한 목적 화합물을 증류수로 씻어서 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다.

[232] 단계 2: 질소 하에서 2,4-다이클로로-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.0 당량)을 DMF (0.5 M)에 녹인 후, 0°C에서 NaH (1.3 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 0°C에서 반응시키고, (2-(클로로메톡시)에틸)트라이메틸실레인 (1.1 당량)을 추가로 넣어준 뒤 1시간 동안 20°C에서 교반하였다. 그 반응물에 증류수를 넣은 후, EA로 유기물을

추출하였다(x3). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 column chromatography (SiO₂, PE : EA)를 통해 정제하였고, 하얀색 고체의 목적 화합물을 수득하였다. (수율: 94 %)

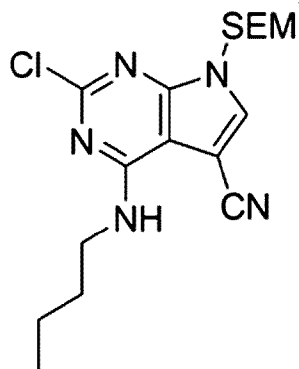
[233] 단계 3: 2,4-다이클로로-5-아이오도-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.0 당량)을 NMP (0.2 M)에 녹인 후, 0°C에서 CuCN (2.0 당량)을 천천히 첨가하여 120°C에서 6시간 동안 교반하였다. 그 반응물에 차가운 증류수와 EA를 넣은 후, Celite 필터를 이용해 여과하였다. 여과액을 유기층과 물층으로 분리한 후, 물층을 EtOAc로 추출하였다(x2). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 column chromatography (SiO₂, PE : EA)를 통해 정제하였고, 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다. (수율: 94 %)

[234] 단계 4: 2,4-다이클로로-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴 (1.0 당량), DIPEA (2.9 당량), 메틸 아민 (1.5 당량)을 EtOH (0.25 M)에 녹인 후, 반응 혼합물을 16시간 동안 80°C에서 교반하였다. 반응 종결 후, 유기용매를 감압농축하여 제거하였다. 그 반응물을 EtOAc에 녹인 후, 1 N HCl 수용액과 brine으로 씻어준 후, Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하여 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다. (수율: 90 %)

[235] <제조예 4-2> 4-(부틸아미노)-2-클로로-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴의 제조

[236] 상기 제조예 4-1과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다. (수율: 51 %)

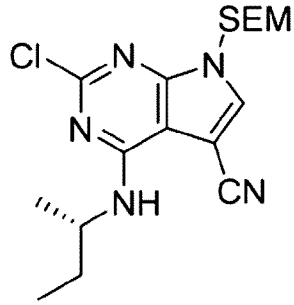
[237]



[238] <제조예 4-3> (S)-4-(sec-부틸)-2-클로로-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴의 제조

[239] 상기 제조예 4-1과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다. (수율: 85 %)

[240]



[241]

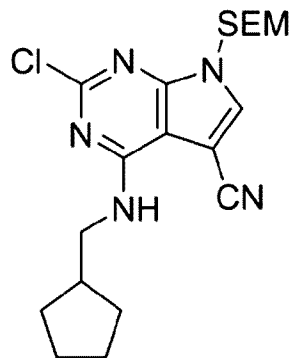
<제조예 4-4>

2-클로로-4-((사이클로펜틸메틸)아미노)-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴의 제조

[242]

상기 제조예 4-1과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다. (수율: 78 %)

[243]



[244]

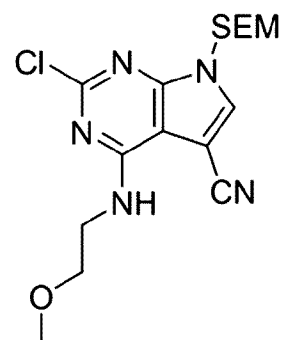
<제조예 4-5>

2-클로로-4-((2-메톡시에틸)아미노)-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴의 제조

[245]

상기 제조예 4-1과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다. (수율: 97 %)

[246]



[247]

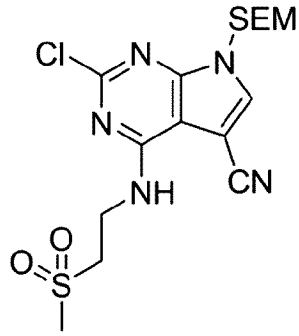
<제조예 4-6>

2-클로로-4-((2-(메틸설포닐)에틸)아미노)-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴의 제조

[248]

상기 제조예 4-1과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다. (수율: 53 %)

[249]



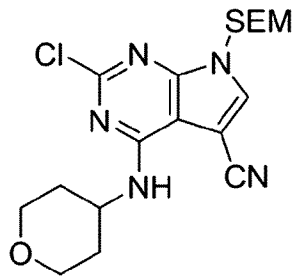
[250]

<제조예 4-7> 2-클로로-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴의 제조

[251]

상기 제조예 4-1과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다. (수율: 86%)

[252]



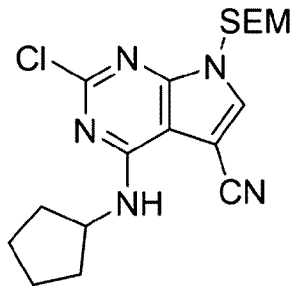
[253]

<제조예 4-8>
2-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴의 제조

[254]

상기 제조예 4-1과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다. (수율: 87%)

[255]



[256]

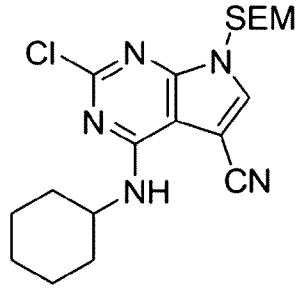
[257]

<제조예 4-9>
2-클로로-4-(사이클로헥실아미노)-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴의 제조

[258]

상기 제조예 4-1과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다. (수율: 90%)

[259]



[260]

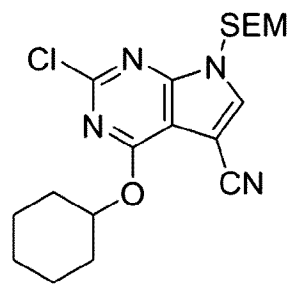
<제조예 4-10>

2-클로로-4-(사이클로헥실옥시)-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴의 제조

[261]

상기 제조예 4-1과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다. (수율: 62 %)

[262]



[263]

[264]

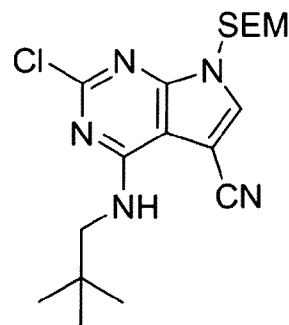
<제조예 4-11>

2-클로로-4-(네오펜틸아미노)-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴의 제조

[265]

상기 제조예 2-1과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다. (수율: 70 %)

[266]



[267]

[268]

<제조예 5-1>

2-클로로-4-사이클로프로필-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-b]피리미딘-5-카보나이트릴의 제조

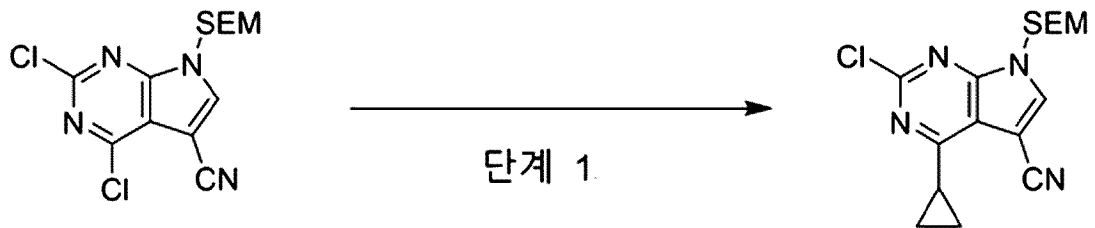
[269]

하기 반응식 5로 표시된 방법을 통해 표제의 화합물을 제조하였다.

[270]

[반응식 5]

[271]



[272]

단계 1: 2,4-다이클로로-7-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-b]피리미딘-5-카보나이트릴 (1.0 당량), 사이클로프로필보론산(cyclopropylboronic acid) (1.5 당량), K_3PO_4 (3.0 당량)을 1,4-다이옥세인 (0.20 M)에 녹인 후, 1분 동안 초음파 처리하여 가스를 제거하였다. 질소 하에서 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 당량), Ag_2O (0.5 당량)를 첨가한 후, 16시간 동안 $90^\circ C$ 에서 반응시켰다. 반응 혼합물을 Celite 필터로 여과하고, DCM으로 여러 번 씻어주었다. 얻어진 여과액을 농축한 후, MPLC (EtOAc:Hex)를 통해 정제하였고, 목적 화합물을 수득하였다. (수율: 65 %)

[273]

<제조예 6-1> 6-클로로-N-사이클로헥실-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민의 제조

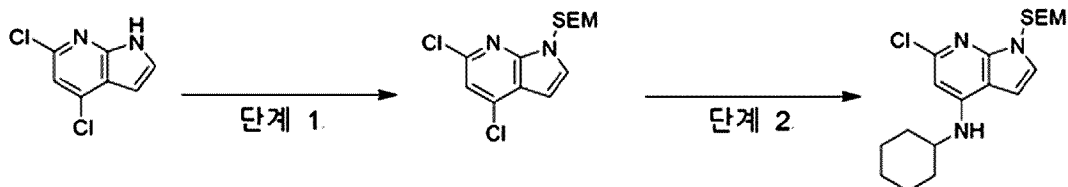
[274]

하기 반응식 6으로 표시된 방법을 통해 표제의 화합물을 제조하였다.

[275]

[반응식 6]

[276]



[277]

단계 1: 질소 하에서 4,6-다이클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (1.0 당량)을 DMF (0.7 M)에 녹인 후, $0^\circ C$ 에서 NaH (1.5 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 $0^\circ C$ 에서 반응시키고, (2-(클로로메톡시)에틸)트라이메틸실레인 (1.2 당량)을 추가로 넣어준 뒤 2시간 동안 $25^\circ C$ 에서 교반하였다. 그 반응물에 증류수를 넣은 후, 에틸아세테이트로 유기물을 추출하였다(x3). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na_2SO_4 를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 MPLC (EtOAc:Hex)를 통해 정제하였고, 하얀색 고체의 목적 화합물을 수득하였다. (수율: 88 %)

[278]

단계 2: 질소 하에서 4,6-다이클로로-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (1.0 당량)을 NMP (1.0 M)에 녹인 후, 사이클로헥실아민 (2.0 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 $100^\circ C$ 에서 교반하였다. 그 반응물에 증류수를 넣은 후, EtOAc로 유기물을 추출하였다(x3). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na_2SO_4 를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 MPLC (EtOAc:Hex)를 통해 정제하였고, 하얀색 고체의 목적 화합물을 수득하였다. (수율: 58.4 %)

[279]

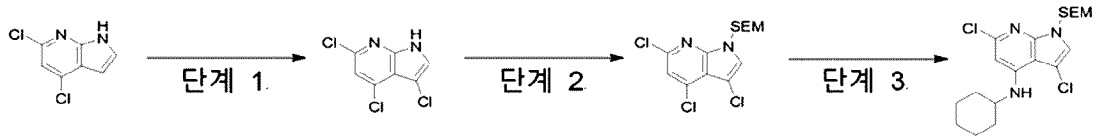
<제조예 7-1> 6-클로로-N-사이클로헥실-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1

H-피콜로[2,3-*b*]피리딘-4-아민 제조

[280] 하기 반응식 7로 표시된 방법을 통해 표제의 화합물을 제조하였다.

[281] [반응식 7]

[282]



[283] 단계 1: 질소 하에서 4,6-다이클로로-1*H*-피콜로[2,3-*b*]피리딘 (1.0 당량)을 DMF (0.5 M)에 녹인 후, 0°C에서 NCS (1.1 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분간 0°C에서 반응시키고, 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 그 반응물에 얼음물을 넣은 후 생성되는 고체의 목적화합물을 여과하였다. (수율: 63 %)

[284] 단계 2: 질소 하에서 3,4,6-트라이클로로-1*H*-피콜로[2,3-*b*]피리딘 (1.0 당량)을 DMF (1.1 M)에 녹인 후, 0°C에서 NaH (1.5 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 0°C에서 반응시키고, (2-(클로로메톡시)에틸)트라이메틸실레인 (1.2 당량)을 추가로 넣어준 뒤 4시간 동안 20°C에서 교반하였다. 그 반응물에 증류수를 넣은 후, 에틸아세테이트로 유기물을 추출하였다(x3). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축 하였다. 농축한 혼합물을 MPLC (EtOAc:Hex)를 통해 정제하였고, 하얀색 고체의 목적 화합물을 수득하였다. (수율: 59 %)

[285] 단계 3: 질소 하에서 3,4,6-트라이클로로-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피콜로[2,3-*b*]피리딘 (1.0 당량)을 NMP (1.0 M)에 녹인 후, 사이클로헥실아민 (2.0 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 100°C에서 교반하였다. 그 반응물에 증류수를 넣은 후, EtOAc로 유기물을 추출하였다(x3). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 MPLC (EtOAc:Hex)를 통해 정제하였고, 하얀색 고체의 목적 화합물을 수득하였다. (수율: 53 %)

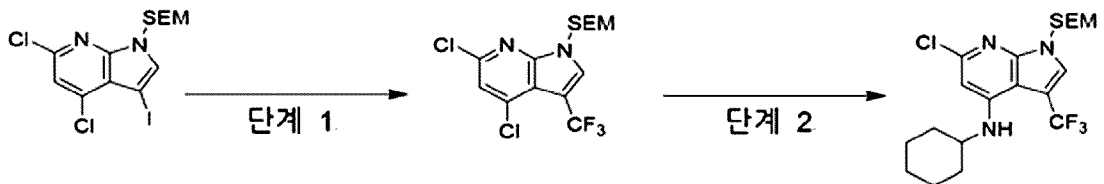
[286] <제조예 8-1> 6-클로로-*N*

-사이클로헥실-3-(트라이플로로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피콜로[2,3-*b*]피리딘-4-아민의 제조

[287] 하기 반응식 8로 표시된 방법을 통해 표제의 화합물을 제조하였다.

[288] [반응식 8]

[289]



[290] 단계 1: CuI (5.0 당량), KF (5.0 당량)을 진공에 가까운 감압 하에서 2시간 동안 200°C로 온도를 유지한 채 수분을 제거하였다. 그 반응물을 실온으로 식혀준

후에, 질소 하에서 TMS-CF₃ (5.0 당량)을 DMF와 NMP (1:1 비율, 총 0.2 M)에 녹인 후 실린지를 통해 천천히 넣어주었다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 반응시키고, 추가로 질소하에서

4,6-다이클로로-3-아이오도-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (1.0 당량)을 DMF와 NMP (1:1 비율, 총 0.2 M)에 녹인 후 실린지를 통해 천천히 넣어주었다. 이 반응혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 그 반응물에 증류수를 넣은 후, 에터로 유기물을 추출하였다(x3). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 MPLC (EtOAc:Hex)를 통해 정제하였고, 하얀색 고체의 목적 화합물을 수득하였다. (수율: 74 %)

[291] 단계 2: 질소 하에서

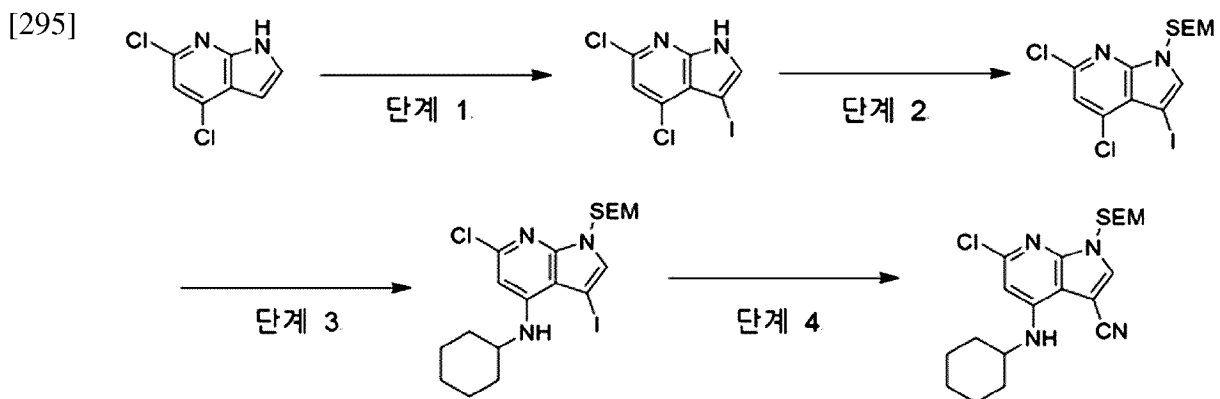
4,6-다이클로로-3-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (1.0 당량)을 DMSO (1.0 M)에 녹인 후, K₂CO₃ (3.0 당량)와 사이클로헥실아민 (2.0 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 100°C에서 교반하였다. 그 반응물에 증류수를 넣은 후, EtOAc로 유기물을 추출하였다(x3). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 MPLC (EtOAc:Hex)를 통해 정제하였고, 하얀색 고체의 목적 화합물을 수득하였다. (수율: 58 %)

[292] <제조예 9-1>

6-클로로-4-(사이클로헥실아미노)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보나이트릴의 제조

[293] 하기 반응식 9로 표시된 방법을 통해 표제의 화합물을 제조하였다.

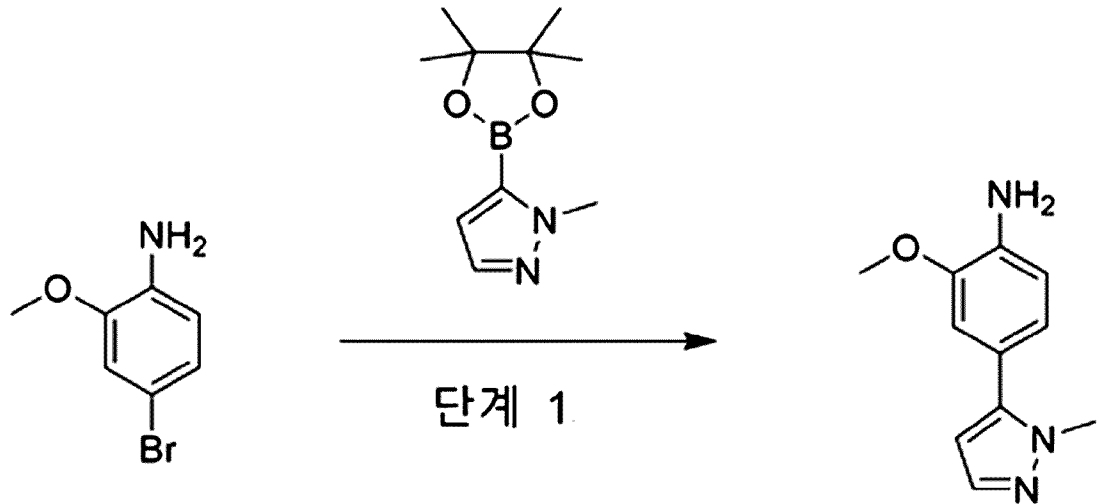
[294] [반응식 9]



[296] 단계 1: 질소 하에서 4,6-다이클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (1.0 당량)을 DCM (0.3 M)에 녹인 후, 0°C에서 NIS (1.5 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분간 0°C에서 반응시키고, 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 그 반응물에 얼음물을 넣은 후 생성되는 고체의 목적화합물을 여과하였다. 여과한 목적화합물을 n-헥세인으로 씻어서 밝은 갈색 고체의 목적 화합물을 수득하였다. (수율: 91 %)

- [297] 단계 2: 질소 하에서 4,6-다이클로로-3-아이오도-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (1.0 당량)을 DMF (0.5 M)에 녹인 후, 0°C에서 NaH (1.5 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 0°C에서 반응시키고, (2-(2-(클로로메톡시)에틸)트라이메틸실레인 (1.2 당량)을 추가로 넣어준 뒤 4시간 동안 20°C에서 교반하였다. 그 반응물에 증류수를 넣은 후, 에테로 유기물을 추출하였다(x3). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 MPLC (EtOAc:Hex)를 통해 정제하였고, 하얀색 고체의 목적 화합물을 수득하였다. (수율: 65 %)
- [298] 단계 3: 4,6-다이클로로-3-아이오도-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (1.0 당량)을 EtOH (2.0 M)에 녹인 후 사이클로헥실아민 (2.0 당량)을 천천히 넣어주었다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 그 반응물에 증류수를 넣은 후, 에테로 유기물을 추출하였다(x3). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 MPLC (EtOAc:Hex)를 통해 정제하였고, 하얀색 고체의 목적 화합물을 수득하였다. (수율: 44 %)
- [299] 단계 4: 6-클로로-*N*-사이클로헥실-3-아이오도-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-아민 (1.0 당량)을 DMF (0.25 M)에 녹인 후, CuI (0.7 당량)와 CuCN (2.0 당량)을 천천히 첨가하였다. 질소 하에 50°C에서 Pd(PPh₃)₄ (0.5 당량)을 첨가하고, 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 그 반응물에 증류수를 넣은 후, EtOAc로 유기물을 추출하였다(x3). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 혼합물을 MPLC (EtOAc:Hex)를 통해 정제하였고, 하얀색 고체의 목적 화합물을 수득하였다. (수율: 74 %)
- [300] <제조예 10-1> 2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아닐린의 제조
- [301] 하기 반응식 10으로 표시된 방법을 통해 표제의 화합물을 제조하였다.
- [302] [반응식 10]

[303]



[304] 단계 1: 4-브로모-2-메톡시아닐린 (1 당량)과 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (1 당량)이 녹아있는 1,4-다이옥세인(0.3M)의 혼합용액에 1M Na₂CO₃(0.1M)을 넣은 후, 10분 동안 질소를 흘려주면서 초음파 처리를 하였다. 반응 혼합물에 Pd(PPh₃)₄(0.1 당량)을 넣은 후, 95°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후 에틸아세테이트와 물을 이용하여 추출하였다. 모아진 유기층을 소금물로 씻어주고 무수 황산나트륨으로 건조한 다음 감압 하에서 농축하고, MPLC(EtOAc/Hexane)로 정제하여 목적 화합물(수율 73%)을 얻었다.

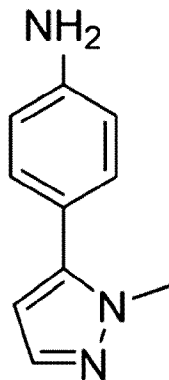
[305] MS (m/z) : 204.2 [M+H]⁺, UPLC r. t. (min) : 0.94

[306] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.81 (d, J = 1.4 Hz, 6H).

[307] <제조예 10-2> 4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아닐린의 제조

[308] 상기 제조예 10-1과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

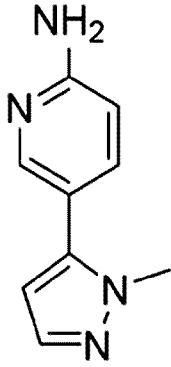
[309]



[310] <제조예 10-3> 5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피리딘-2-아민의 제조

[311] 상기 제조예 10-1과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

[312]



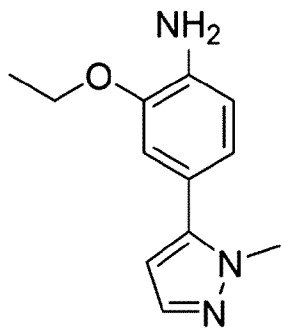
[313]

<제조예 10-4> 2-에톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아닐린의 제조

[314]

상기 제조예 10-1과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

[315]



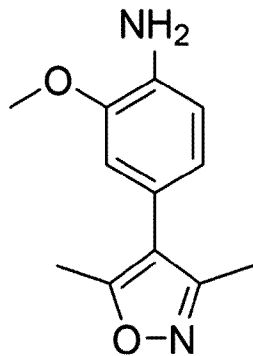
[316]

<제조예 10-5> 4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-2-메톡시아닐린의 제조

[317]

상기 제조예 10-1과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

[318]



[319]

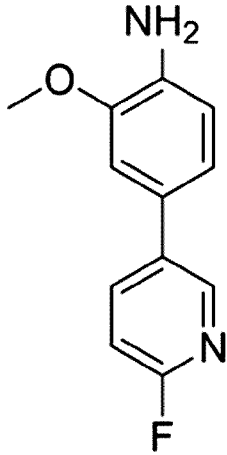
[320]

<제조예 10-6> 4-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메톡시아닐린의 제조

[321]

상기 제조예 10-1과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

[322]



[323]

[324]

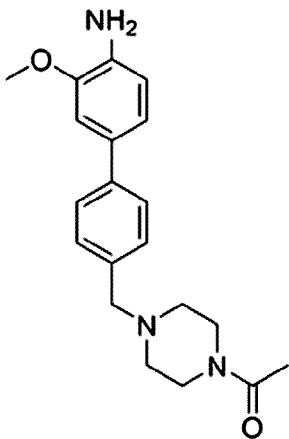
<제조예 10-7>

1-(4-((4'-아미노-3'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)피페라진-1-일)에탄-1-온의 제조

[325]

상기 제조예 10-1과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

[326]



[327]

<제조예 10-8> 2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아닐린의 제조

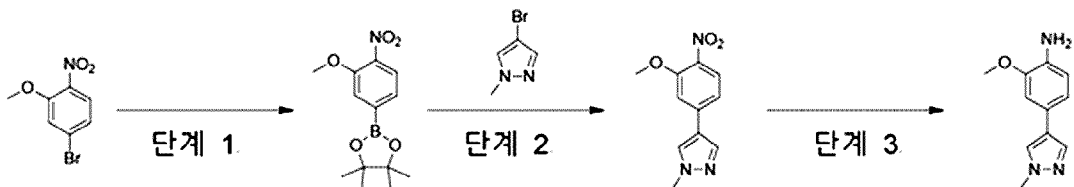
[328]

하기 반응식 10-8과 같은 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

[329]

[반응식 10-8]

[330]



[331]

단계 1: 4-브로모-2-메톡시-1-나이트로-벤젠 (1 당량)과 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1,3,2-다이옥사보로란 (1.1 당량)을 1,4-다이옥세인에 녹인 뒤, AcOK (2.5 당량)과 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.06 당량)을 상온, 질소 하에서 첨가하였다. 반응용액을 90°C에서 12시간동안 반응하였다. 반응 후, Celite 필터를 수행하고 EA로 씻어 주었다. 씻어 준 유기용매를 감압농축한 뒤에 실리카 겔 크로마토그래피

(Petroleum ether/ethyl acetate=10/1 to 5/1)를 수행하여 흰색의 목적 화합물을 얻었다. (수율: 87.29%)

[332] MS: m/z 198.0 [M-82]⁺

[333] ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 3H), 1.39 - 1.36 (m, 12H)

[334] 단계 2: 상기 제조예 10-8의 단계 1에서 얻어진

2-(3-메톡시-4-나이트로-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란 (1 당량)과 4-아이오도-1-메틸-피라졸 (1.2 당량)을 질소하에서 1,4-다이옥세인 (0.3M)과 H₂O (0.1M) 용매에 녹인 뒤, K₂CO₃ (2.0 당량)과 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.01 당량)을 추가하였다. 그리고 반응 용매를 90°C에서 12시간 동안 반응하였다. 반응 후, Celite 필터를 수행하고 EA로 씻어 주었다. 씻어 준 유기용매를 감압농축한 뒤에 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 노랑색의 목적 화합물을 얻었다. (수율 34.40%)

[335] MS: m/z 234.2 [M+H]⁺

[336] ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 4.03 - 3.99 (m, 3H), 3.97 - 3.93 (m, 3H)

[337] 단계 3: 상기 제조예 10-8의 단계 2에서 얻어진

4-(3-메톡시-4-나이트로-페닐)-1-메틸-피라졸 (1 당량)과 Fe (5 당량)을 EtOH (0.3M)과 H₂O (0.03M)에 녹인 뒤, NH₄Cl (5 당량)을 추가하였다. 반응용매를 80°C에서 12시간 동안 반응하였다. 반응 후, Celite 필터를 수행하고 EA로 씻어 주었다. 씻어 준 유기용매를 감압농축한 뒤에 물로 씻어낸 뒤 여과하여 암갈색의 목적 화합물을 얻었다. (수율: 91.80%)

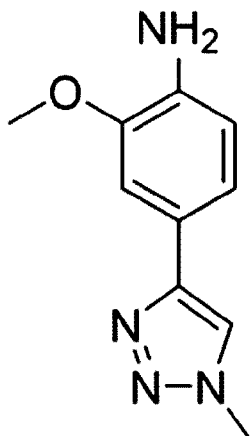
[338] MS: m/z 204.2 [M+H]⁺

[339] ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.07 - 6.91 (m, 2H), 6.79 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 6H)

[340] <제조예 10-9> 2-메톡시-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아닐린의 제조

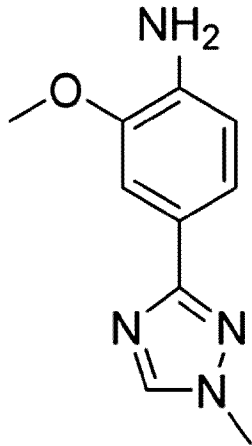
[341] 상기 제조예 10-8과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

[342]



[343] <제조예 10-10> 2-메톡시-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐린의 제조
 [344] 상기 제조예 10-8과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

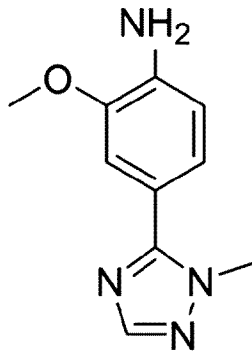
[345]



[346]

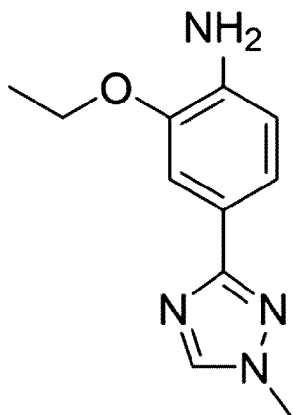
[347] <제조예 10-11> 2-메톡시-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)아닐린의 제조
 [348] 상기 제조예 10-8과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

[349]



[350] <제조예 10-12> 2-에톡시-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐린의 제조
 [351] 상기 제조예 10-8과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

[352]

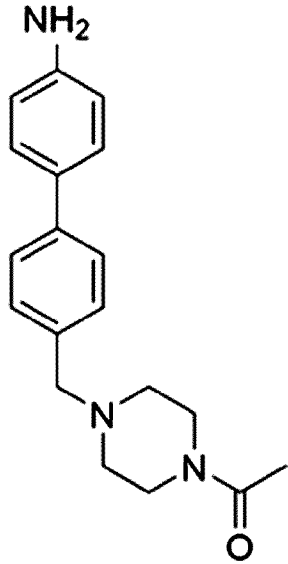


[353]

<제조예 10-13>
 1-(4-((4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)피페라진-1-일)에탄-1-온의 제조

[354] 상기 제조예 10-8과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

[355]



[356]

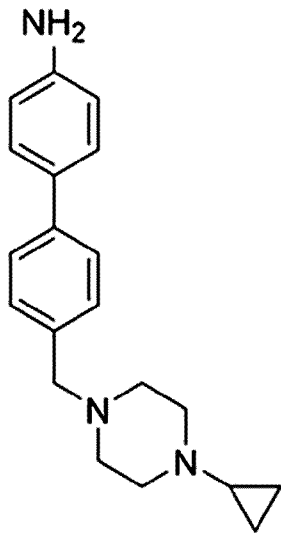
<제조예 10-14>

4'-((4-사이클로프로필피페라진-1-일)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-아민의 제조

[357]

상기 제조예 10-8과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

[358]



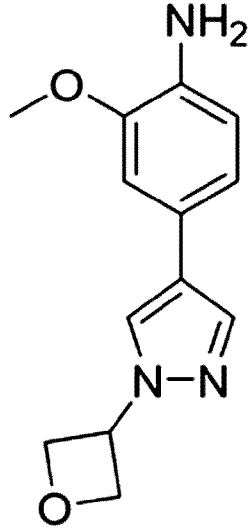
[359]

<제조예 10-15> 2-메톡시-4-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)아닐린의 제조

[360]

상기 제조예 10-8과 유사한 표제의 화합물을 제조하였다.

[361]

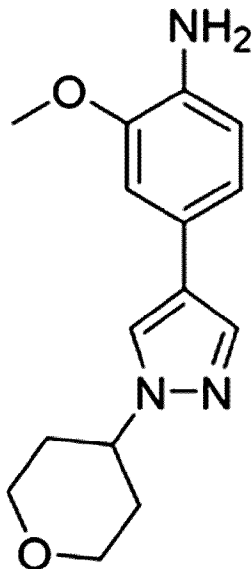
[362] MS: m/z 246.1 [M+H]⁺

[363] ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 8.02 (s, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 1H), 5.61 - 5.50 (m, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 4H), 3.94 - 3.87 (m, 3H)

[364] <제조예 10-16> 2-메톡시-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)아닐린의 제조

[365] 상기 제조예 10-8과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

[366]

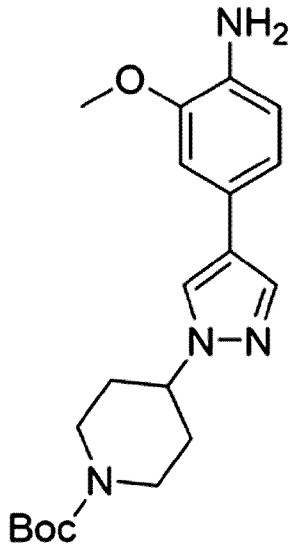
[367] MS: m/z 274.1 [M+H]⁺

[368] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 6.63 - 6.56 (m, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 4H)

[369] <제조예 10-17> tert-부틸 4-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트의 제조

[370] 상기 제조예 10-8과 유사한 표제의 화합물을 제조하였다.

[371]



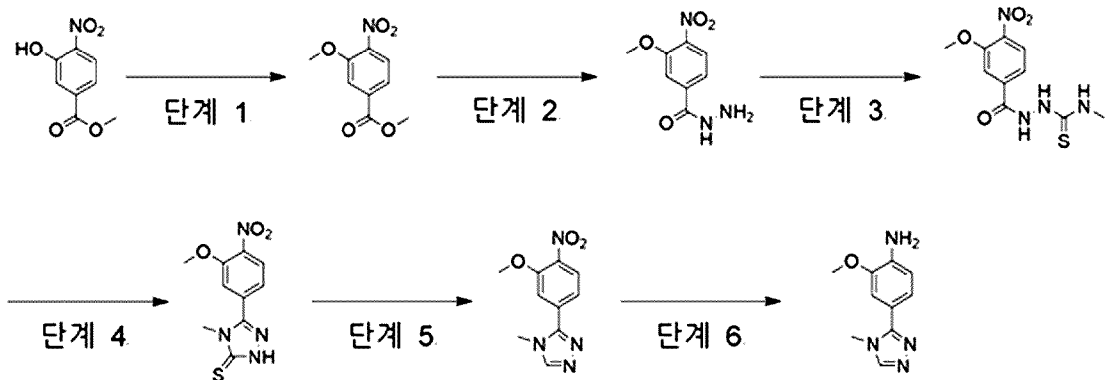
[372] MS: m/z 373.2 [M+H]⁺

[373] ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.04 - 2.87 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 9H)

[374] <제조예 10-18> 2-메톡시-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐린의 제조
[375] 하기 반응식 10-18과 같은 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

[376] [반응식 10-18]

[377]



[378] 단계 1: 라운드 플라스크에 3-하이드록시-4-나이트로-벤조에이트 (1 당량)을 넣고 DMF(0.3M)로 녹이고, K₂CO₃ (3 당량)을 추가하였다. 그 후에 반응 용매에 아이오도메테인(iodomethane) (2 당량)을 천천히 적가한 뒤에 상온에서 15시간 동안 반응하였다. 반응 후에 물을 넣어 주어 밝은 노랑색의 목적 화합물을 침전시킨 뒤 여과하여 얻었다. (수율: 87.76%)

[379] MS: m/z 212.1 [M+H]⁺

[380] ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 7.83 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, J = 6.8Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)

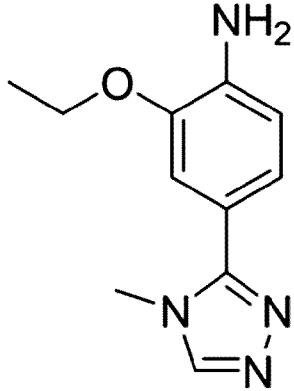
- [381] 단계 2: 라운드 플라스크에 메틸 3-메톡시-4-나이트로-벤조에이트 (1 당량)을 넣고 MeOH (0.3M)로 녹인 뒤, $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 용액(3 당량)을 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 12시간 동안 반응하였다. 반응 후, 반응 용액을 상온까지 식힌 뒤에 침전된 고체를 여과하여 밝은 노랑색의 목적 화합물(수율: 95.74%)을 얻었다.
- [382] MS: m/z 212.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [383] ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 10.07 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.62 (br, 2H), 3.98 (s, 3H)
- [384] 단계 3: 라운드 플라스크에 3-메톡시-4-나이트로-벤조하이드라자이드(1 당량)를 넣고 THF(0.3M) 용매로 녹인 뒤, 메틸이미노(씨오)메탄 (1 당량)을 반응 용매에 첨가하였다. 반응 용액을 70°C에서 2시간 동안 반응한 뒤에 상온까지 식히고, 상온에서 10시간 동안 반응하였다. 반응 용액을 필터한 뒤에 petroleum ether로 씻어낸 뒤에 고체를 건조하여 노란색의 목적 화합물을 얻었다. (수율 83.19%)
- [385] MS: m/z 285.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [386] ^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.43 (br, 1H), 8.00 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.90 (s, 3H)
- [387] 단계 4: 라운드 플라스크에 1-[(3-메톡시-4-나이트로-벤조일)아미노]-3-메틸-씨오우레아 (1 당량)을 1M NaHCO_3 (2.54 당량)에 넣은 뒤, 반응 용액을 100°C에서 4시간 동안 반응하였다. 반응 후, 반응 용액을 상온까지 식힌 뒤에 고체를 필터한 뒤에 물로 씻어주었다. 필터 된 고체를 감압하에 건조시켜서 밝은 노란색의 목적 화합물을 얻었다. (수율: 87.7%)
- [388] MS: m/z 267.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [389] ^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 14.1 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.4$, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.4$, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.34(s, 3H)
- [390] 단계 5: 3-(3-메톡시-4-나이트로-페닐)-4-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-씨온을 DCM (0.3M)에 녹인 뒤, 0°C 과산화수소 AcOH 용액(3 당량)을 천천히 첨가하였다. 첨가 후, 상온에서 12시간 동안 반응하였다. 반응 완료 후, aq. Na_2SO_3 용액으로 반응을 종료하고, NaOH 포화 용액으로 pH=10이 되게 하였다. 물로 희석한 뒤에 EtOAc로 추출한 뒤 감압 농축하여 갈색 고체의 목적 화합물을 얻었다. (수율: 81.56%)
- [391] 단계 6: 상기 제조예 10-18의 단계 5에서 얻어진 3-(3-메톡시-4-나이트로-페닐)-4-메틸-1,2,4-트리아졸 (1 당량)과 Fe (5 당량)을 EtOH (0.3M)과 H_2O (0.03M)에 녹인 뒤, NH_4Cl (5 당량)을 추가하였다. 반응용매를 80°C에서 12시간 동안 반응하였다. 반응 후, Celite 필터를 수행하고 EA로 씻어 주었다. 씻어 준 유기용매를 감압농축한 뒤에 물로 씻어낸 뒤 여과하여 밝은 회색의 목적 화합물을 얻었다. (수율: 94.3%)

[392] MS: m/z 205.2 [M+H]⁺

[393] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 8.52 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d, J = 9.6Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)

[394] <제조예 10-19> 2-에톡시-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐린의 제조
[395] 상기 제조예 10-18과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

[396]



[397] MS: m/z 219.3 [M+H]⁺

[398] ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 8.46 (s, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.50 - 1.41 (m, 3H)

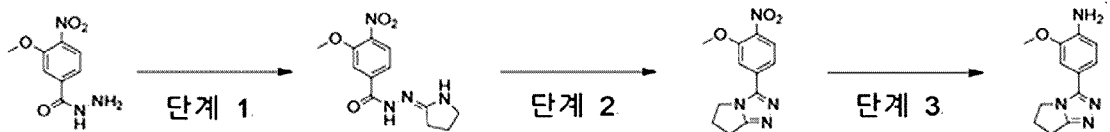
[399] <제조예 10-20> 4-(6,7-다이하이드로-5H

-피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸-3-일)-2-메톡시아닐린의 제조

[400] 하기 반응식 10-20과 같은 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

[401] [반응식 10-20]

[402]



[403] 단계 1: 상기 제조예10-18의 단계 2에서 얻어진

3-메톡시-4-나이트로-벤조하이드라자이드(1 당량)을 MeOH (0.3M)에 녹인 뒤, 5-메톡시-3,4-다이하이드로-2H-피롤 (1 당량)을 추가하였다. 반응 용액을 상온에서 48시간 동안 반응하였다. 얻어진 고체를 여과한 뒤에 감압하에 건조하여 노란색의 목적 화합물을 얻었다. (수율: 66.4%)

[404] MS: m/z 279.2 [M+H]⁺

[405] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.85-7.67 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.70-3.59 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.33-2.04 (m, 2H).

[406] 단계 2: 라운드 플라스크에 (E)-3-메톡시-4-나이트로-N

'-(피롤리딘-2-일리덴)벤조하이드라자이드 (1 당량)를 1M NaHCO₃ (2.54 당량)에 넣은 뒤, 반응 용액을 100°C에서 12시간 동안 반응하였다. 반응 후, 반응 용액을 0°C까지 식힌 뒤에 고체를 필터한 뒤에 물로 씻어주었다. 필터 된 고체를 감압하에 건조시켜서 밝은 노란색의 목적 화합물을 얻었다. (수율: 33.6%)

[407] MS: m/z 261.2 [M+H]⁺

[408] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.90-2.88 (m, 2H).

[409] 단계 3: 상기 제조예 10-20의 단계 2에서 얻어진

3-(3-메톡시-4-나이트로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸 (1 당량)과 Fe (5 당량)을 EtOH (0.3M)과 H₂O (0.03M)에 녹인 뒤, NH₄Cl (5 당량)을 추가하였다. 반응용매를 80°C에서 12시간 동안 반응하였다. 반응 후, Celite 필터를 수행하고 EA로 씻어 주었다. 씻어 준 유기용매를 감압농축한 뒤에 물로 씻어낸 뒤 여과하여 밝은 회색의 목적화합물을 얻었다. (수율: 82.2%)

[410] MS: m/z 231.2 [M+H]⁺

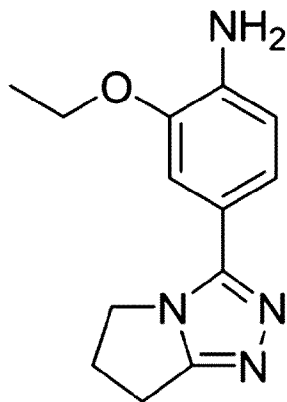
[411] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7.30 (s, 1H), 7.15 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 2H), 3.91(s, 3H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H).

[412] <제조예 10-21> 4-(6,7-다이하이드로-5H

-피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸-3-일)-2-에톡시아닐린의 제조

[413] 상기 제조예 10-20과 유사한 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

[414]



[415] MS: m/z 245.3 [M+H]⁺

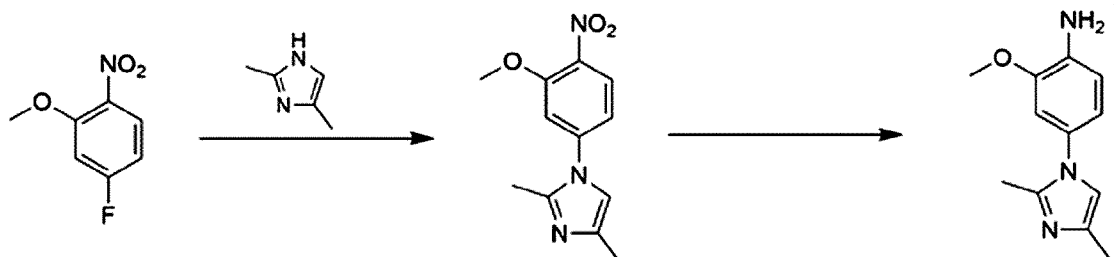
[416] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.23 (s, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 5.10 (br d, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 1.37 (m, 3H)

[417] <제조예 10-22> 4-(2,4-다이메틸-1H-이미다졸-1-일)-2-메톡시아닐린의 제조

[418] 하기 반응식 10-22과 같은 방법으로 표제의 화합물을 제조하였다.

[419] [반응식 10-22]

[420]



[421] 단계 1: 4-플루오로-2-메톡시-1-나이트로-벤젠 (1 당량)과 2,4-다이메틸-1H

-이미다졸 (1 당량)을 DMF(0.1M)에 녹인 뒤, K_2CO_3 (2 당량)를 추가하였다. 반응용액을 70°C에서 52시간 동안 반응하였다. 반응 완료 후, 물로 희석한 뒤, EtOAc 로 유기물을 추출하였다 (x2). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na_2SO_4 를 이용해 남은 물을 제거하고, 감압농축하였다. 농축한 고체 혼합물을 건조하여 흰색 고체의 1-(3-메톡시-4-나이트로-페닐)-2,4-다이메틸-이미다졸을 얻었다. (수율: 57.68%)

[422] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.10 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H).

[423] 단계 2: 상기 제조예10-20의 단계 1에서 얻어진 1-(3-메톡시-4-나이트로-페닐)-2,4-다이메틸-이미다졸 (1 당량)을 EtOH (0.1M)에 녹인 뒤, Pd/C (10% purity)을 추가하였다. 반응 플라스크를 감압한 뒤, 수소하에 상온에서 10시간 반응하였다. 반응 후 Celite 필터로 여과하여 Pd/C를 제거한 후 EtOAc로 씻어 주었다. 필터한 유기층을 감압농축하여 흰색 고체의 4-(2,4-다이메틸-1H-이미다졸-1-일)-2-메톡시아닐린을 얻었다. (수율: 89.74%)

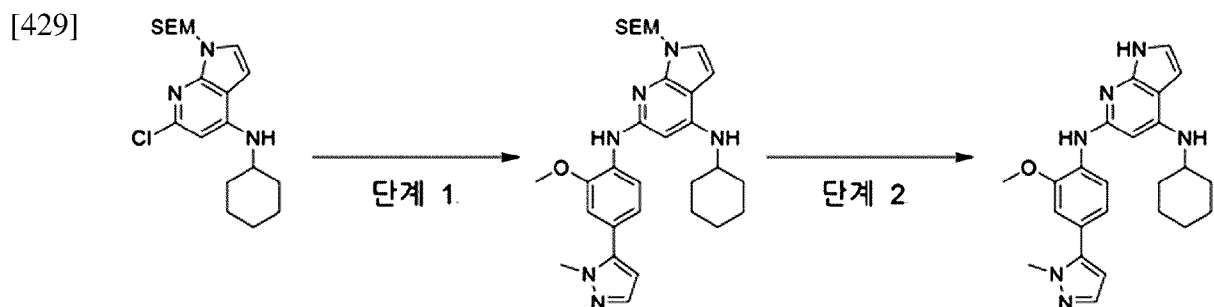
[424] MS: m/z: 218.2 [M+H⁺];

[425] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 6.81 (d, 1H, $J = 0.8$ Hz), 6.77 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 6.6-6.7 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.06 (d, 3H, $J = 0.8$ Hz)

[426] <실시예 1> 본 발명에 따른 화합물의 제조

[427] 본 발명에 따른 피롤로피리딘 및 피롤로피리미딘 유도체 화합물을 하기 반응식 11에 나타난 바와 같은 방법으로 제조하였다.

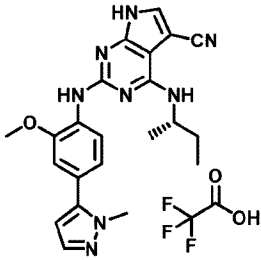
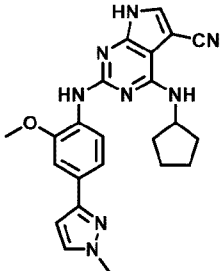
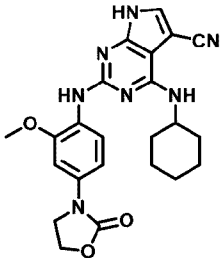
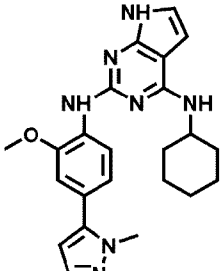
[428] [반응식 11]



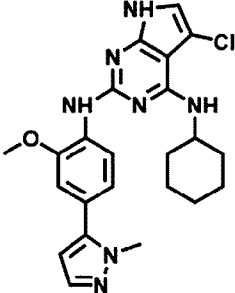
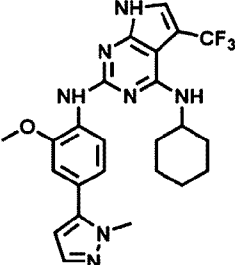
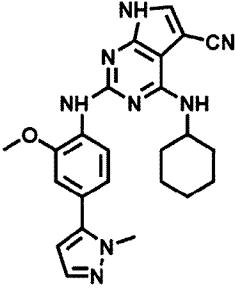
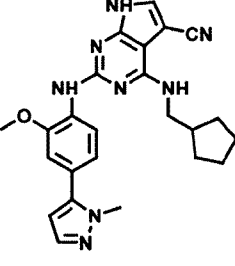
[430] 단계 1: 상기 제조예6-1에서 제조한 화합물 6-클로로-N-사이클로헥실-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민 (1.0 당량), 상기 제조예10-1에서 제조한 2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아닐린 (1.2 당량)과 K_2CO_3 (5.0 당량)를 *sec*-BuOH (0.1 M)에 첨가하여 녹인 후, 1분 동안 초음파 처리하여 가스를 제거하였다. 질소 하에서 반응 혼합물에 $Pd_2(dba)_3$ (0.1 당량) 및 Xphos (0.1 당량)을 80°C에서 첨가한 후, 2시간 동안 100°C에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 Celite 필터로 여과하고, 에틸아세테이트로 씻어주었다. 얻어진 여과액을 농축한 후, 얻어진 액체의 혼합물을 더 이상의 정제 없이 그 다음 단계에 사용하였다. (수율: 100%)

- [431] 단계 2: *N*⁴-사이클로헥실-*N*⁶-(2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4,6-다이아민 (1.0 당량)을 CH₂Cl₂ (0.1 M)에 녹인 후, 상온에서 TFA (70 당량)를 첨가하였다. 2시간 반응 후, 용매는 제거되었다. 농축된 혼합물을 다시 1,4-다이옥세인 (0.1 M)에 녹인 후, NH₄OH (0.1 M)를 첨가하고 2시간 동안 상온에서 반응하였다. 반응 후, 용매는 감압농축하여 제거되었다. 농축한 혼합물은 Pre-HPLC를 통해 정제되었고, 고체의 목적 화합물을 수득하였다. (수율: 51 %)
- [432] 상기 실시예 1과 유사한 방법으로 실시예 2 내지 177 화합물을 제조하였으며, 실시예 1 내지 177 화합물의 화학구조, 화합물명과 NMR, mass 분석 결과를 하기 표 1에 정리하여 나타내었다.

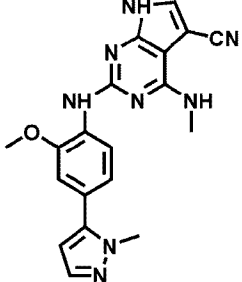
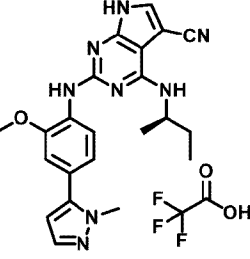
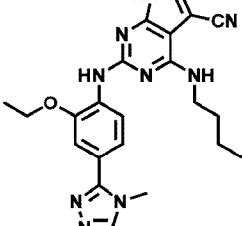
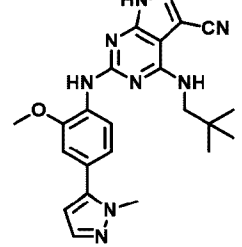
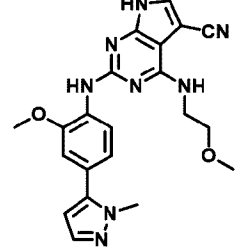
[433] [표 1]

실시예 화합물	구조	화합물명	¹ H NMR, MS	UPLC r.t. (min)
1		(S)-4-(<i>sec</i> -부틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)페닐)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴 2,2,2-트라이플루오로아세테이트	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.65 (ddd, <i>J</i> = 26.8, 13.9, 6.9 Hz, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); MS: <i>m/z</i> 417.4 [M+H] ⁺	1.77
2		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-3-일)페닐)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.76 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.54 – 4.39 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.09 (s, 2H), 1.74 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 4H); MS: <i>m/z</i> 429.4 [M+H] ⁺	1.85
3		4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)페닐)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.13 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 2H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.69 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 9.1, 6.9 Hz, 2H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 9.1, 7.0 Hz, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.99 (dd, <i>J</i> = 8.6, 4.4 Hz, 2H), 1.74 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 1.61 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.47 – 1.34 (m, 4H), 1.25 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H); MS: <i>m/z</i> 448.4 [M+H] ⁺	1.75
4		<i>N</i> ⁴ -사이클로헥실- <i>N</i> ² -(2-메톡시-4-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)페닐)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-2,4-다이아민	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.54 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.75 – 6.70 (m, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.13 (s, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.79 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 1.52 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 4H), 1.31 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H); MS: <i>m/z</i> 418.2 [M+H] ⁺	1.45

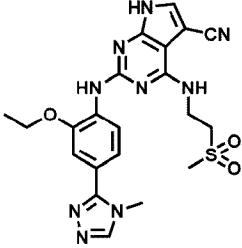
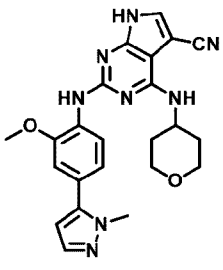
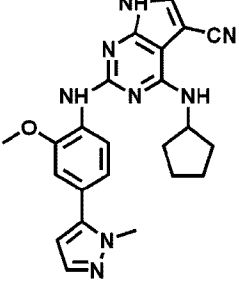
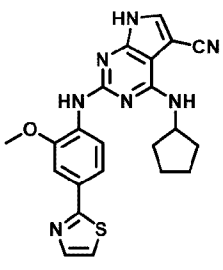
[434]

5		5-클로로- <i>N</i> ² -사이클로헥실- <i>N</i> ² -(2-메톡시-4-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)페닐)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-2,4-다이아민	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.44 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.13 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 1.89 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 1.75 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.61 - 1.46 (m, 4H), 1.37 (s, 1H), 1.32 (s, 1H); MS: m/z 451.2 [M+H] ⁺	1.88
6		<i>N</i> ² -사이클로헥실- <i>N</i> ² -(2-메톡시-4-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)페닐)-5-(트라이플루오로메틸)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-2,4-다이아민	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.42 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.05 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 1.41 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 4H), 1.22 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 2H); MS: m/z 486.3 [M+H] ⁺	2.07
7		4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)페닐)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.28 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.83 - 5.72 (m, 1H), 4.05 (dd, <i>J</i> = 15.4, 8.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.74 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 1.61 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 1.44 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 4H), 1.25 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H); MS: m/z 443.3 [M+H] ⁺	1.84
8		4-((사이클로펜틸메틸)아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)페닐)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.35 - 12.27 (m, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.48 (dd, <i>J</i> = 7.3, 5.6 Hz, 2H), 2.29 (dt, <i>J</i> = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 1.74 (dq, <i>J</i> = 12.0, 6.9, 5.9 Hz, 2H), 1.67 - 1.46 (m, 4H), 1.37 - 1.27 (m, 2H); MS: m/z 443.4[M+H] ⁺	1.92

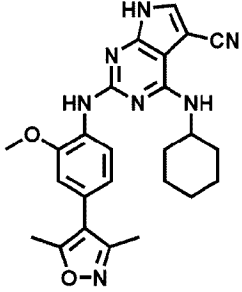
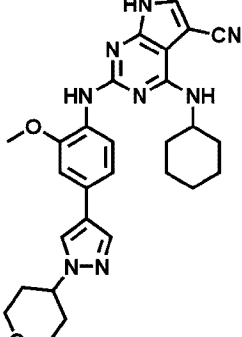
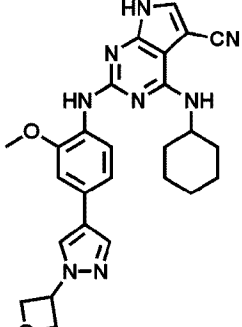
[435]

9		2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-4-(메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.38 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.03 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 3H); MS: m/z 375.4[M+H] ⁺	1.45
10		(R)-4-(<i>sec</i> -부틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴 2,2,2-트라이플루오로아세테이트	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.45 - 12.36 (m, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.20 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.65 (dh, <i>J</i> = 27.5, 6.9 Hz, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); MS: m/z 417.4 [M+H] ⁺	1.78
11		4-(부틸아미노)-2-((2-에톡시-4-(4-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 4.26 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.74 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 4H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); MS: m/z 432.2 [M+H] ⁺	1.48
12		2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-4-(네오펜틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.31 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.98 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.42 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 0.98 (s, 9H); MS: m/z 431.4 [M+H] ⁺	1.88
13		2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-4-((2-메톡시에틸)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.37 - 12.29 (m, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.31 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (q, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.59 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H); MS: m/z 419.3[M+H] ⁺	1.57

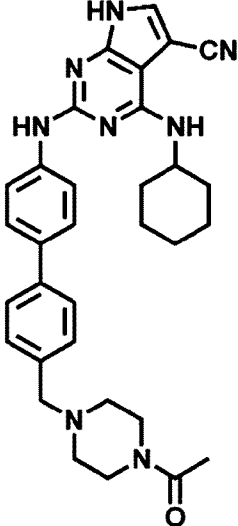
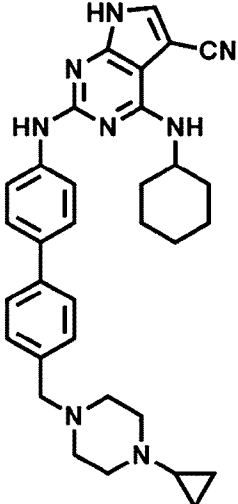
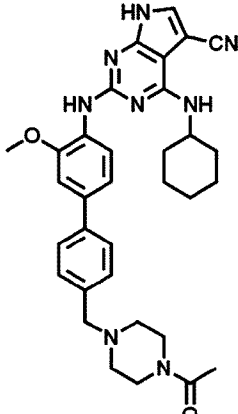
[436]

14		2-((2-에톡시-4-(4-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-4-((2-(메틸설폰일)에틸)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.38 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 6.84 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 4.23 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.98 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.44 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H); MS: m/z 482.2 [M+H] ⁺	1.16
15		2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.49 (td, <i>J</i> = 11.5, 2.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H); MS: m/z 445.4[M+H] ⁺	1.55
16		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.93 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.47 (dd, <i>J</i> = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.72 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 1.60 (ddd, <i>J</i> = 18.9, 13.1, 7.1 Hz, 4H); MS: m/z 429.3 [M+H] ⁺	1.77
17		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(싸이아졸-2-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.31 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 5.97 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.49 (h, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.08 (dt, <i>J</i> = 11.8, 6.5 Hz, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.61 (ddt, <i>J</i> = 19.5, 13.4, 6.7 Hz, 4H); MS: m/z 432.4 [M+H] ⁺	1.97

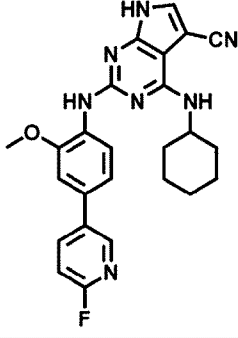
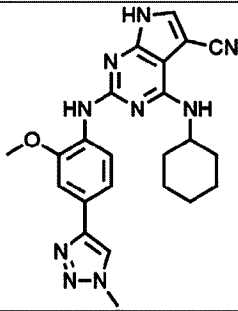
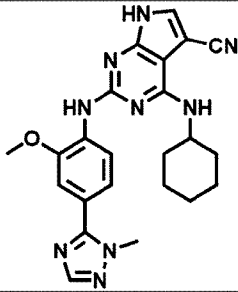
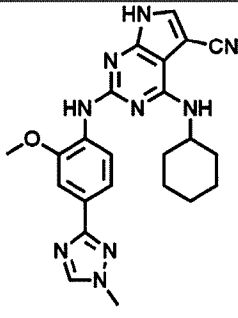
[437]

18		4-(사이클로헥실아미노)-2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.39 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.82 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2H), 1.69 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.49 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 4H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H); <i>m/z</i> = 458.3 [M+H] ⁺	1.92
19		4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.25 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.83 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.40 (dt, <i>J</i> = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.49 (td, <i>J</i> = 11.4, 3.1 Hz, 4H), 2.07 – 1.93 (m, 6H), 1.75 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.7 Hz, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 1.51 – 1.33 (m, 4H), 1.26 (dd, <i>J</i> = 6.1, 3.0 Hz, 1H); <i>m/z</i> = 513.4 [M+H] ⁺	1.75
20		4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.34 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 14.9, 1.8 Hz, 1H), 7.15 (ddd, <i>J</i> = 10.3, 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.58 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.99 – 4.90 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.79 – 3.76 (m, 1H), 2.01 (dt, <i>J</i> = 8.9, 4.9 Hz, 2H), 1.75 (td, <i>J</i> = 9.6, 5.1 Hz, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 1.43 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 4H); <i>m/z</i> = 485.4[M+H] ⁺	1.66

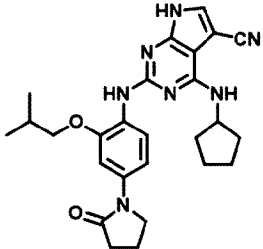
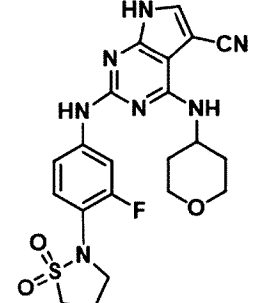
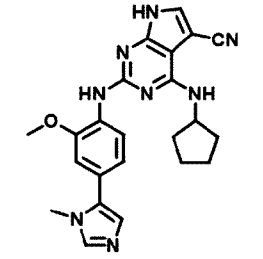
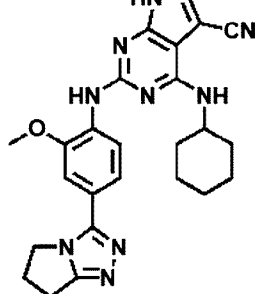
[438]

21		<p>2-((4'-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-4-(사이클로헥실아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 7.81 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 5H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.60 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 4H), 3.56 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 2.50 (dt, <i>J</i> = 5.1, 18.1 Hz, 4H), 2.12 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.83 (dq, <i>J</i> = 4.7, 5.2, 13.5 Hz, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.42 (ddt, <i>J</i> = 12.6, 25.0, 48.3 Hz, 6H); MS: <i>m/z</i> 549.3 [M+H]⁺</p>	1.42
22		<p>4-(사이클로헥실아미노)-2-((4'-((4-사이클로프로필피페라진-1-일)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 7.82 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.80 (s, 8H), 2.13 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 1.82 (dtd, <i>J</i> = 3.7, 6.6, 7.7, 13.6 Hz, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.43 (ddd, <i>J</i> = 11.8, 24.3, 45.8 Hz, 6H), 0.56 - 0.49 (m, 2H), 0.49 - 0.41 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 547.3 [M+H]⁺</p>	1.51
23		<p>2-((4'-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸)-3-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-4-(사이클로헥실아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.27 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 5.85 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 4H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.43 - 3.30 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 6H), 1.35 - 1.19 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 579.3 [M+H]⁺</p>	1.45

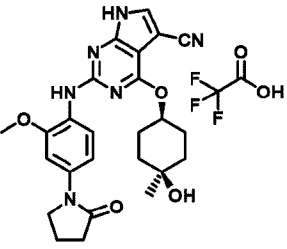
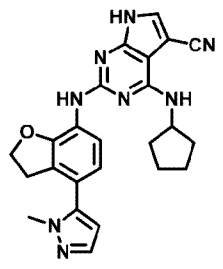
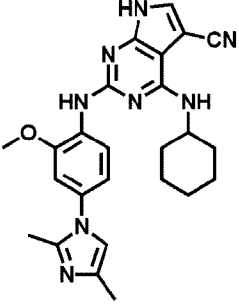
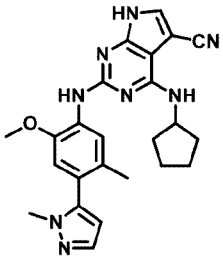
[439]

24		4-(사이클로헥실아미노)-2-((4-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.28 (s, 1H), 8.64 - 8.54 (m, 2H), 8.32 (td, <i>J</i> = 2.5, 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (ddd, <i>J</i> = 2.4, 8.5, 11.3 Hz, 2H), 5.81 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.52 - 1.34 (m, 5H), 1.27 (ddt, <i>J</i> = 5.3, 12.5, 18.1 Hz, 2H); MS: <i>m/z</i> 458.2 [M+H] ⁺	1.97
25		4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.36 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.10 (qd, <i>J</i> = 7.3, 4.8 Hz, 3H), 2.02 (p, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.43 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 4H); <i>m/z</i> = 444.4 [M+H] ⁺	1.60
26		4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.36 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.53 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.03 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.8 Hz, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.64 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 1.43 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 5H); <i>m/z</i> = 444.4[M+H] ⁺	1.60
27		4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.37 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.53 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.01 (dd, <i>J</i> = 9.3, 5.1 Hz, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.62 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 1.43 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 4H); <i>m/z</i> = 444.4[M+H] ⁺	1.60

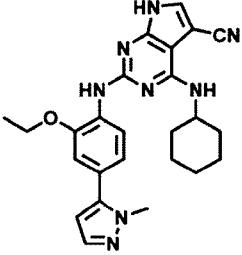
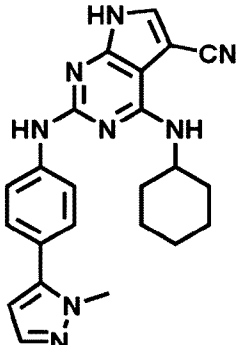
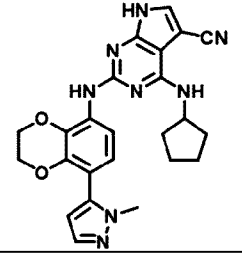
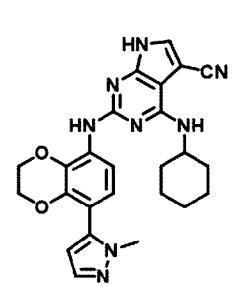
[440]

28		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((2-아이소부톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.91 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.41 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 4H), 2.47 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 2.07 (tt, <i>J</i> = 12.4, 5.9 Hz, 6H), 1.77 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.53 (m, 4H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H); MS: <i>m/z</i> 474.5 [M+H] ⁺	1.98
29		2-((4-(1,1-다이옥시도아이소싸이아졸리딘-2-일)-3-플루오로페닐)아미노)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.26 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 14.4, 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.03 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.26 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 3.67 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.53 – 3.43 (m, 2H), 3.38 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.41 (p, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.00 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 1.66 (qd, <i>J</i> = 11.8, 4.4 Hz, 2H); MS: <i>m/z</i> 472.3 [M+H] ⁺	1.39
30		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.28 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.95 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.47 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.07 (td, <i>J</i> = 12.6, 11.5, 7.0 Hz, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.60 (ddt, <i>J</i> = 19.5, 13.9, 6.7 Hz, 4H); MS: <i>m/z</i> 429.4 [M+H] ⁺	1.53
31		4-(사이클로헥실아미노)-2-((4-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[2,1-c][1,2,4]트라이아졸-3-일)-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.36 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 5.94 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.08 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 2.79 (p, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.44 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 4H); MS: <i>m/z</i> 470.4 [M+H] ⁺	1.44

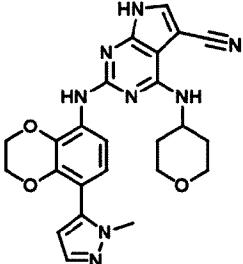
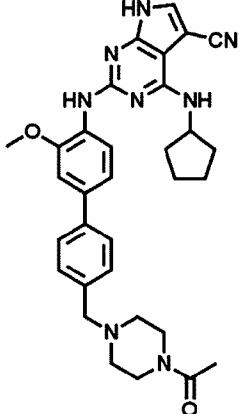
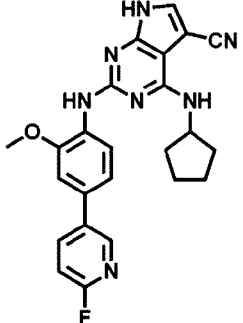
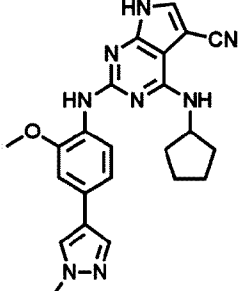
[441]

32		4-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)옥시)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.40 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.16 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 5H), 3.17 (s, 1H), 2.07 (p, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.85 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 4H), 1.67 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 5H); MS: <i>m/z</i> 477.4 [M+H] ⁺	1.49
33		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-7-일)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.28 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.62 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 4.43 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.20 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.05 (dt, <i>J</i> = 11.8, 6.2 Hz, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.57 (ddq, <i>J</i> = 20.1, 13.3, 6.4 Hz, 4H); MS: <i>m/z</i> 441.4 [M+H] ⁺	1.93
34		4-(사이클로헥실아미노)-2-((4-(2,4-다이메틸-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.83 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37 (q, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.39 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.50 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 5H); MS: <i>m/z</i> 457.3 [M+H] ⁺	1.44
35		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)페닐)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.97 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.49 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.09 (s, 5H), 1.74 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 1.61 (tt, <i>J</i> = 14.1, 6.6 Hz, 4H); MS: <i>m/z</i> 443.4 [M+H] ⁺	1.98

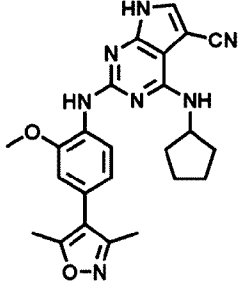
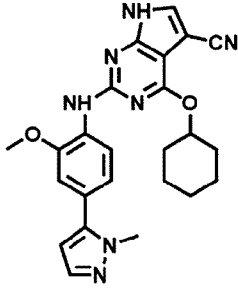
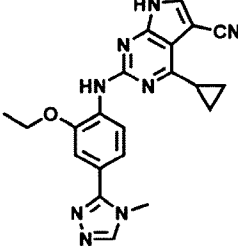
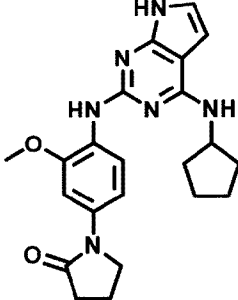
[442]

36		4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-에톡시-4-(1-메틸-2,3-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.29 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.01 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.62 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 2H), 1.23 (s, 2H); MS: m/z 457.2 [M+H] ⁺	1.93
37		4-(사이클로헥실아미노)-2-((4-(1-메틸-2,3-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 6.39 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.73 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 1.49 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 4H), 1.35 (d, <i>J</i> = 24.3 Hz, 2H); MS: m/z 413.2 [M+H] ⁺	1.77
38		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((8-(1-메틸-2,3-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.78 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.45 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.31 - 6.18 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.08 (s, 2H), 1.73 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 4H); MS: m/z 457.4 [M+H] ⁺	1.80
39		4-(사이클로헥실아미노)-2-((8-(1-메틸-2,3-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.31 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 5.5, 2.6 Hz, 2H), 4.32 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.6 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.00 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.61 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 1.41 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 4H); MS: m/z 471.4 [M+H] ⁺	1.84

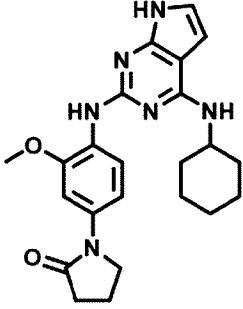
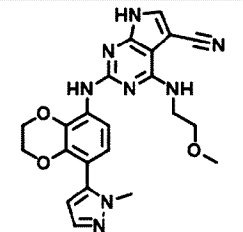
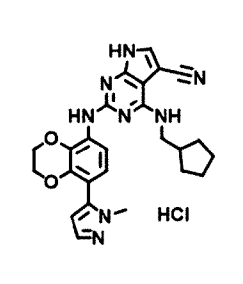
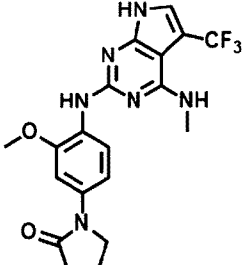
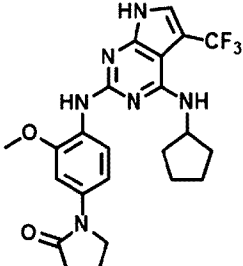
[443]

40		2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.05 - 7.91 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (p, J = 2.8 Hz, 2H), 4.46 - 4.31 (m, 3H), 4.06 (dt, J = 9.5, 2.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.60 (td, J = 11.6, 1.9 Hz, 2H), 2.21 - 2.02 (m, 2H), 1.97 - 1.77 (m, 2H); MS: m/z 473.35 [M+H] ⁺	1.49
41		2-((4-(4-(4-아세틸피페라진-1-일)메틸)-3-메톡시-페닐)-4-일)아미노)-4-(사이클로펜틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.62 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 3.57 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.18 (dt, J = 6.0, 13.1 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.79 (ddt, J = 5.1, 8.2, 24.7 Hz, 4H), 1.65 (dd, J = 6.3, 12.6 Hz, 2H); MS: m/z 565.3 [M+H] ⁺	1.33
42		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.30 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.67 - 8.55 (m, 2H), 8.32 (td, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 2.4, 8.5, 18.1 Hz, 2H), 5.94 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.07 (dt, J = 6.6, 12.2 Hz, 2H), 1.79 - 1.52 (m, 6H); MS: m/z 444.2 [M+H] ⁺	1.85
43		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((2-(2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.44 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.06 (p, J = 6.1 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.60 (tq, J = 16.1, 6.4, 5.7 Hz, 4H); m/z = 429.4 [M+H] ⁺	1.64

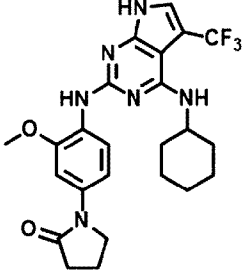
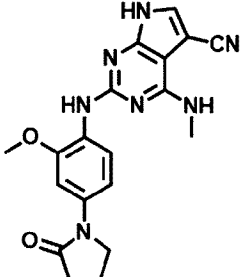
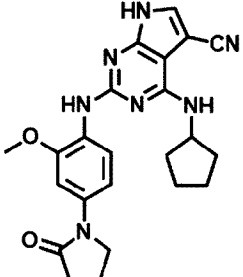
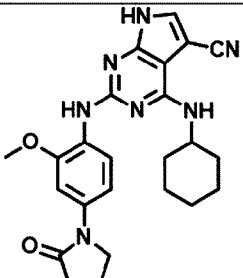
[444]

44		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.37 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.45 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (td, <i>J</i> = 11.1, 9.2, 5.6 Hz, 2H), 1.72 (q, <i>J</i> = 12.8, 9.2 Hz, 2H), 1.61 (td, <i>J</i> = 11.5, 10.7, 6.7 Hz, 4H); m/z = 444.3 [M+H] ⁺	1.78
45		4-(사이클로헥실옥시)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.52 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 6.41 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.35 - 5.30 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.94 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 1.79 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 1.68 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 4H), 1.23 (s, 2H); MS: m/z 444.2 [M+H] ⁺	1.89
46		4-사이클로프로필-2-((2-메톡시-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.67 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 4.24 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.44 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.34 - 1.19 (m, 4H); MS: m/z 401.2 [M+H] ⁺	1.44
47		1-(4-((4-(사이클로펜틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피롤리딘-2-온	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 10.98 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 4H); MS: m/z 407.2 [M+H] ⁺	2.84

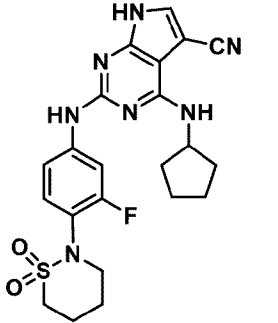
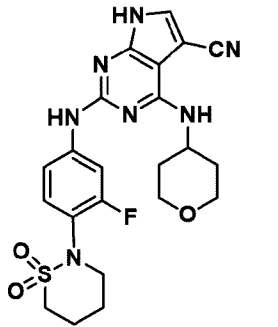
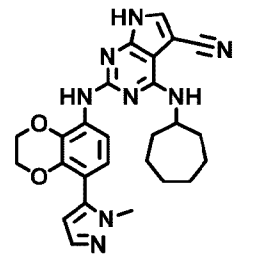
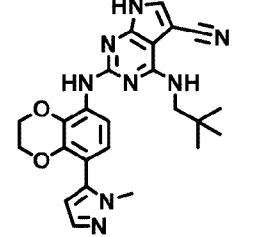
[445]

48		1-(4-((4-(사이클로헥실아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피롤리딘-2-온	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 11.97 - 11.71 (m, 1H), 8.91 - 8.75 (m, 1H), 8.68 - 8.43 (m, 1H), 8.24 - 8.08 (m, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 2.1, 8.9 Hz, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 - 3.83 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.08 (quin, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.99 (br s, 2H), 1.81 (br d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 1.67 (br d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 1.48 - 1.28 (m, 4H), 1.26 - 1.10 (m, 1H); MS: <i>m/z</i> 421.2 [M+H] ⁺	1.75
49		4-((2-메톡시에틸)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.34 (ddt, <i>J</i> = 26.9, 5.9, 3.0 Hz, 4H), 3.79 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 5H), 3.62 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.21 (p, <i>J</i> = 1.6 Hz, 4H); MS: <i>m/z</i> 447.33 [M+H] ⁺	1.48
50		4-((사이클로펜틸메틸)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴 하이드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.05 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.40 (ddd, <i>J</i> = 33.8, 6.1, 3.4 Hz, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.87 (dt, <i>J</i> = 12.0, 5.8 Hz, 2H), 1.80 - 1.55 (m, 4H), 1.50 - 1.22 (m, 3H); MS: <i>m/z</i> 471.41 [M+H] ⁺	1.84
51		1-(3-메톡시-4-((4-(메틸아미노)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)페닐)피롤리딘-2-온	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12.03 (br s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.60 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 5H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.04 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 421.2 [M+H] ⁺	2.3
52		1-(4-((4-(사이클로펜틸아미노)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피롤리딘-2-온	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 11.96 (br s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 5.16 (br dd, <i>J</i> = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 4.59 - 4.38 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 5H), 2.46 (s, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 4H), 1.74 - 1.59 (m, 4H), 1.55 - 1.45 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 475.2 [M+H] ⁺	3.28

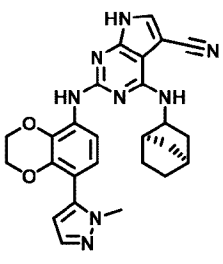
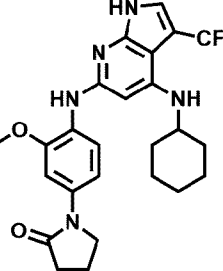
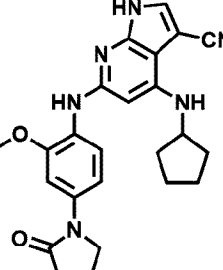
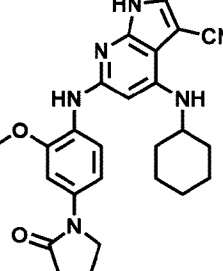
[446]

53		1-((4-((4-(사이클로헥실아미노)-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피롤리딘-2-온	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 11.92 (br d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 5.13 (br d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.01 (m, 1H), 3.94 - 3.74 (m, 5H), 2.46 (br s, 2H), 2.12 - 1.94 (m, 4H), 1.69 (br dd, <i>J</i> = 3.8, 8.7 Hz, 2H), 1.59 (br dd, <i>J</i> = 3.7, 8.6 Hz, 1H), 1.48 - 1.25 (m, 5H); MS: <i>m/z</i> 489.2 [M+H] ⁺	3.4
54		2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-4-(메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12.31 (br s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 5H), 3.02 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 3H), 2.07 (quin, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H); MS: <i>m/z</i> 378.2 [M+H] ⁺	2.43
55		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12.19 (br s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 5.86 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 - 3.82 (m, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 4H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.49 (m, 4H); MS: <i>m/z</i> 432.2 [M+H] ⁺	2.3
56		4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12.18 (br s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 5.71 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 - 3.82 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 2.01 (br dd, <i>J</i> = 5.2, 7.8 Hz, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 4H), 1.32 - 1.22 (m, 1H); MS: <i>m/z</i> 446.2 [M+H] ⁺	3.1

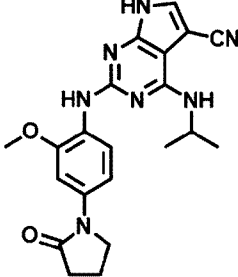
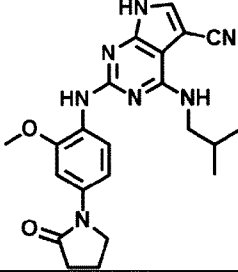
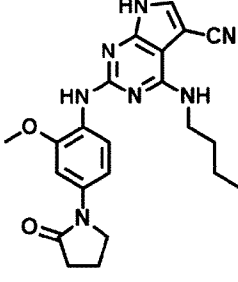
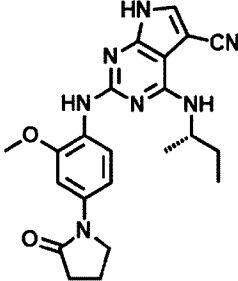
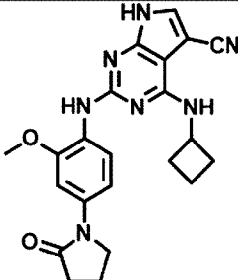
[447]

57		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(1,1-다이옥시도-1,2-사이아지난-2-일)-3-플루오로페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 13.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.49 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.59 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.75 (d, $J = 12.3$ Hz, 4H), 1.60 (dt, $J = 13.2, 9.3$ Hz, 4H); MS: m/z 470.3 [M+H] ⁺	1.71
58		2-((4-(1,1-다이옥시도-1,2-사이아지난-2-일)-3-플루오로페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.05 (dd, $J = 13.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.30 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.66 (qd, $J = 11.6, 4.4$ Hz, 2H); MS: m/z 486.3 [M+H] ⁺	1.45
59		4-(사이클로헥실아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12.40 - 12.13 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.60 - 7.28 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.32 (tdd, $J = 32.4, 7.6, 3.9$ Hz, 5H), 2.00 (td, $J = 10.4, 8.5, 4.3$ Hz, 2H), 1.78 - 1.30 (m, 12H), 1.27 - 1.12 (m, 1H); MS: m/z 485.40 [M+H] ⁺	1.92
60		2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-4-(네오펜틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.36 (ddd, $J = 35.4, 6.2, 3.1$ Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.41 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 0.97 (s, 9H); MS: m/z 459.36 [M+H] ⁺	1.84

[448]

61		4-(((1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)-2-((8-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[<i>b</i>][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.30 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.63 – 7.31 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.68 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.36 (ddd, <i>J</i> = 35.8, 6.0, 3.1 Hz, 4H), 3.96 – 3.90 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.35 (dd, <i>J</i> = 27.2, 4.5 Hz, 2H), 1.95 – 1.78 (m, 1H), 1.64 – 1.39 (m, 3H), 1.39 – 1.25 (m, 2H), 1.25 – 1.11 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 483.37 [M+H] ⁺	1.89
62		1-(4-((4-(사이클로헥실아미노)-3-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-6-일)아미노)-3-메톡시페닐)피롤리딘-2-온	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.64 – 3.53 (m, 1H), 2.67 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 2.30 – 2.18 (m, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 1.58 – 1.39 (m, 5H); MS: <i>m/z</i> 488.4 [M+H] ⁺	1.58
63		4-(사이클로펜틸아미노)-6-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-1 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-3-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12.0 (br s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> =8, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.84 (s, 6H), 2.05 (s, 4H), 1.50-1.72 (m, 8H); MS: <i>m/z</i> 431.3 [M+H] ⁺	1.38
64		4-(사이클로헥실아미노)-6-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-1 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-3-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.99 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.83 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.07 (p, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.64 – 1.54 (m, 1H), 1.47 – 1.25 (m, 6H); MS: <i>m/z</i> 445.4 [M+H] ⁺	1.43

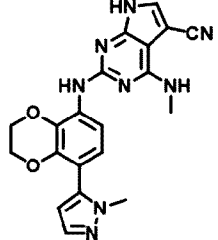
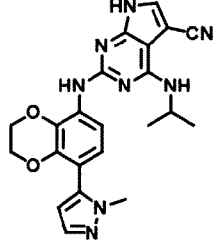
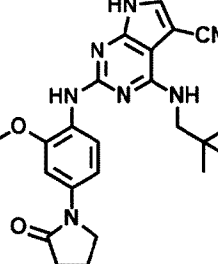
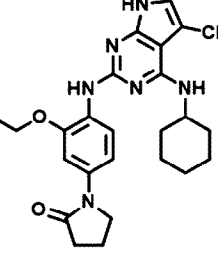
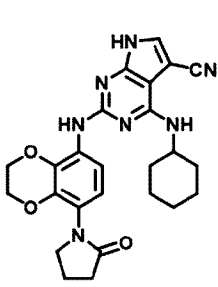
[449]

65		4-(아이소프로필아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 12.29 (br s, 1H), 8.29 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.53 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=2.3, 8.8$ Hz, 1H), 5.98 (br s, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 5H), 2.48 (s, 2H), 2.07 (quin, $J=7.5$ Hz, 2H); MS: m/z 406.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	2.33
66		4-(아이소부틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 12.33 (br s, 1H), 8.27 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.52 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=2.3, 8.8$ Hz, 1H), 6.56 (br s, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 4H), 3.37 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 3H), 0.96 (d, $J=6.7$ Hz, 6H); MS: m/z 420.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	2.34
67		4-(부틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 12.18 (br s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.04 (dd, $J = 2.3, 8.8$ Hz, 1H), 6.27 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 5H), 3.51 (m, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.47 - 1.29 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); MS: m/z 420.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	3.0
68		(S)-4-(sec-부틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 12.20 (br s, 1H), 8.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.05 (dd, $J=2.3, 8.8$ Hz, 1H), 5.64 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 5H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.71 - 1.54 (m, 2H), 1.25 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); MS: m/z 420.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	2.45
69		4-(사이클로부틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.04 (dd, $J = 2.3, 8.9$ Hz, 1H), 6.02 (br d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 5H), 2.50 - 2.46 (m, 3H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 4H), 1.78 - 1.70 (m, 2H); MS: m/z 418.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	2.87

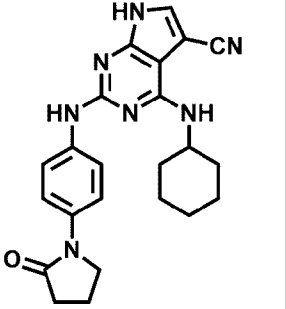
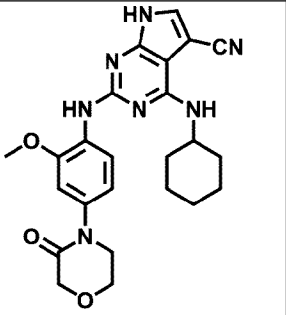
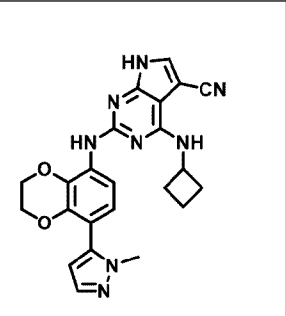
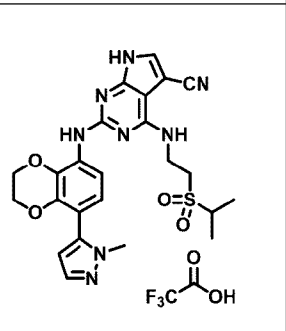
[450]

70		4-((사이클로부틸데틸)아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 12.33 - 12.01 (m, 1H), 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 5H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 4H), 1.92 - 1.71 (m, 4H); MS: m/z 432.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	3.02
71		4-((사이클로펜틸데틸)아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 12.20 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 5H), 3.46 (dd, J = 6.0, 7.0 Hz, 2H), 2.49 - 2.47 (m, 2H), 2.37 - 2.20 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.41 - 1.21 (m, 2H); MS: m/z 446.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	2.94
72		4-((1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 12.20 (br s, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 5H), 3.48 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.47 (s, 6H); MS: m/z 450.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	2.9
73		2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-4-(옥세탄-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 12.00 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64 - 7.33 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.38 - 4.22 (m, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (td, J = 4.4, 10.6 Hz, 1H), 3.45 (td, J = 5.4, 10.8 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.09 (m, 2H); MS: m/z 420.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	2.13
74		2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 12.13 (br s, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.29 - 4.08 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 5H), 3.40 (dt, J = 1.9, 11.4 Hz, 2H), 2.46 (br d, J = 1.9 Hz, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.90 (br dd, J = 2.2, 12.3 Hz, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 2H); MS: m/z 448.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	2.66

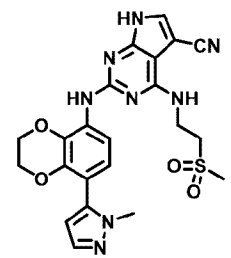
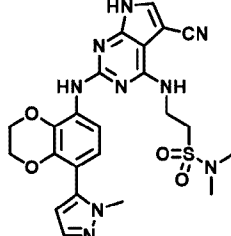
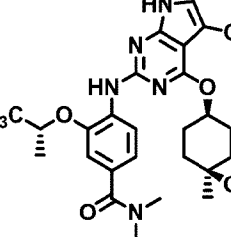
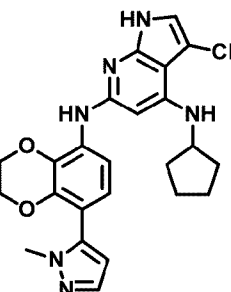
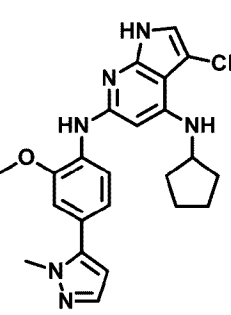
[451]

75		2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-4-(메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.35 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.36 (ddd, <i>J</i> = 36.8, 5.9, 3.0 Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.01 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 3H); MS: m/z 403.3[M+H] ⁺	1.42
76		4-(아이소프로필아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 26.0 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.50 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.50 (dp, <i>J</i> = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H), 1.30 - 1.23 (m, 1H); MS: m/z 431.3 [M+H] ⁺	1.65
77		2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-4-(테오펜틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 5H), 3.49 (s, 2H), 2.60 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 2.20 (td, <i>J</i> = 6.8, 8.0 Hz, 2H), 1.04 (s, 9H); MS: m/z 434.2 [M+H] ⁺	1.68
78		4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-에톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.78 - 5.73 (m, 1H), 4.12 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.83 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.06 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.03 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.62 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.41 (s, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 2H), 1.23 (s, 2H); MS: m/z 460.3 [M+H] ⁺	1.74
79		4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-에톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.28 (s, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.81 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.7 Hz, 2H), 4.28 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.7 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.64 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.36 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.73 (p, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 1.40 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 5H); MS: m/z 474.3 [M+H] ⁺	1.74

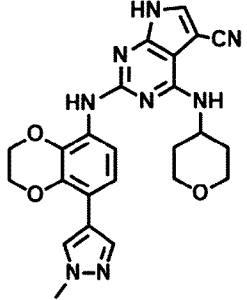
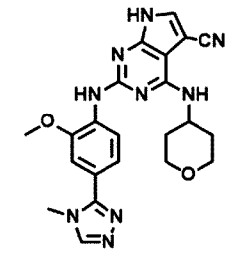
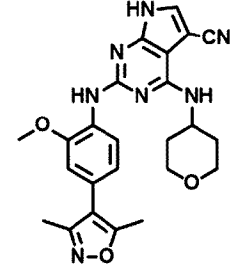
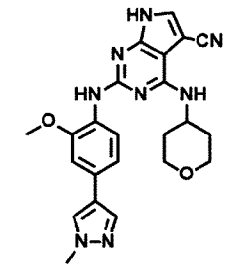
[452]

80		4-(사이클로헥실아미노)-2-((4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 3.91 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.25 - 2.08 (m, 5H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.69 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.54 - 1.32 (m, 4H); MS: m/z 416.2 [M+H] $^+$	1.65
81		4-(사이클로헥실아미노)-2-((4-(2-메톡시-4-(3-옥소모르폴리노)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 4.2, 5.9 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (dd, J = 4.2, 6.0 Hz, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.59 - 1.35 (m, 4H); MS: m/z 462.2 [M+H] $^+$	1.63
82		4-(사이클로부틸아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.29 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.62 (h, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (ddd, J = 36.5, 6.1, 3.0 Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.17 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H); MS: m/z 443.3 [M+H] $^+$	1.70
83		4-((2-(아이소프로필설폰일)에틸)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴 2,2,2-트라이플루오로아세트산	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.38 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28 - 6.95 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.36 (ddd, J = 35.6, 6.0, 3.1 Hz, 4H), 3.94 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.51 - 3.30 (m, 3H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H); MS: m/z 523.3 [M+H] $^+$	1.45

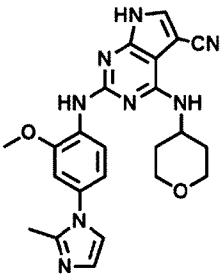
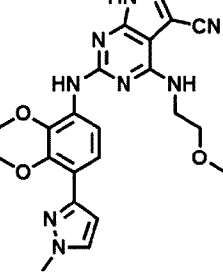
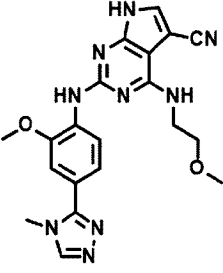
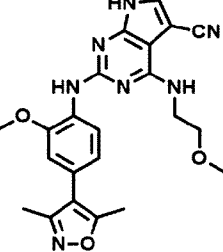
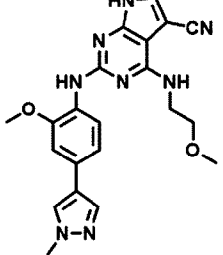
[453]

84		2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-4-((2-(메틸설포닐)에틸)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.35 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.36 (ddd, <i>J</i> = 35.0, 5.9, 3.0 Hz, 4H), 3.91 (dq, <i>J</i> = 29.3, 6.5 Hz, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.51 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H); MS: m/z 495.2 [M+H] ⁺	1.32
85		2-((5-사이아노-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)- <i>N,N</i> -다이메틸에테인-1-설포아마이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.35 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.47 - 4.25 (m, 4H), 3.91 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 2.81 (s, 6H); MS: m/z 524.3 [M+H] ⁺	1.42
86		4-((5-클로로-4-(((1S,4S)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)옥시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)- <i>N,N</i> -다이메틸-3-(((<i>R</i>)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)벤즈아마이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.75 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 5.35 (p, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 2.98 (s, 6H), 1.92 - 1.83 (m, 4H), 1.68 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.51 - 1.39 (m, 5H), 1.16 (s, 3H); MS: m/z 556.4 [M+H] ⁺	2.59
87		4-(사이클로펜틸아미노)-6-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.10 (dq, <i>J</i> = 12.9, 6.5, 5.9 Hz, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.55 (dq, <i>J</i> = 12.2, 6.1, 5.1 Hz, 2H); MS: m/z 428.3 [M+H] ⁺	1.57
88		4-(사이클로펜틸아미노)-6-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 4H), 3.90 (p, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.10 (dq, <i>J</i> = 13.0, 6.4 Hz, 2H), 1.74 (tq, <i>J</i> = 9.5, 5.6, 4.4 Hz, 2H), 1.64 (tdd, <i>J</i> = 11.6, 6.3, 3.9 Hz, 2H), 1.55 (dq, <i>J</i> = 13.1, 6.4 Hz, 2H); MS: m/z 456.3 [M+H] ⁺	1.52

[454]

89		<p>2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.96 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 4H), 4.22 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.53 – 3.44 (m, 2H), 1.98 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 1.63 (qd, <i>J</i> = 11.6, 4.1 Hz, 2H); MS: <i>m/z</i> 473.3 [M+H]⁺</p>	1.40
90		<p>2-((2-메톡시-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.32 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (dt, <i>J</i> = 11.6, 3.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (td, <i>J</i> = 11.6, 2.2 Hz, 2H), 1.99 (dd, <i>J</i> = 9.4, 5.8 Hz, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 446.3 [M+H]⁺</p>	1.22
91		<p>2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.26 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.01 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.31 – 4.19 (m, 1H), 3.92 (s, 5H), 3.54 – 3.43 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 1.64 (qd, <i>J</i> = 11.6, 4.3 Hz, 2H); MS: <i>m/z</i> 460.3 [M+H]⁺</p>	1.61
92		<p>2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.97 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 1H), 3.93 (s, 5H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (td, <i>J</i> = 11.6, 2.2 Hz, 2H), 1.99 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 445.3 [M+H]⁺</p>	1.41

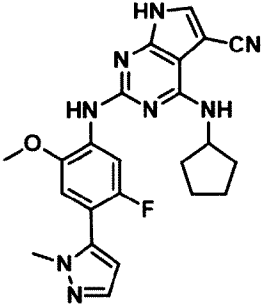
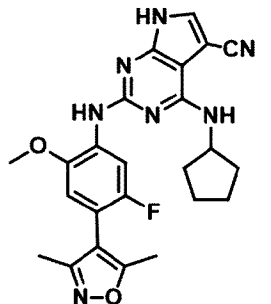
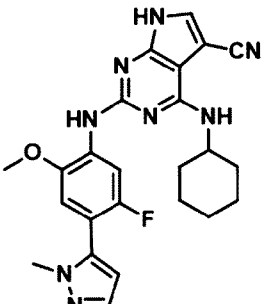
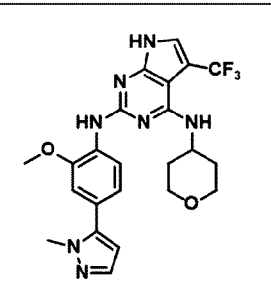
[455]

93		2-((2-메톡시-4-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.28 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 6.02 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 5H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.64 (qd, <i>J</i> = 11.5, 4.3 Hz, 2H); MS: <i>m/z</i> 445.3 [M+H] ⁺	1.15
94		4-((2-메톡시에틸)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.26 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.22 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.38 (s, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H); MS: <i>m/z</i> 447.3 [M+H] ⁺	1.38
95		2-((2-메톡시-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-4-((2-메톡시에틸)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.35 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.34 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (q, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.59 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H); MS: <i>m/z</i> 420.3 [M+H] ⁺	1.21
96		2-((4-(3,5-다이메틸아이스옥사졸-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-4-((2-메톡시에틸)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.28 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.26 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (q, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.58 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); MS: <i>m/z</i> 434.3 [M+H] ⁺	1.62
97		2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-4-((2-메톡시에틸)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.22 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H); MS: <i>m/z</i> 419.3 [M+H] ⁺	1.40

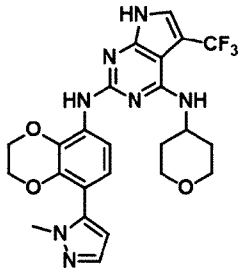
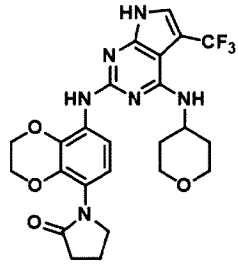
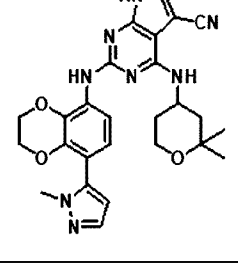
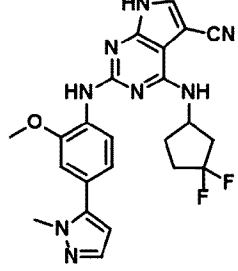
[456]

98		2-((2-메톡시-4-(2-메틸-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)페닐)아미노)-4-((2-메톡시에틸)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.31 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.31 – 6.23 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (q, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.58 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MS: m/z 419.2 [M+H] ⁺	1.11
99		4-(사이클로프로필아미노)-2-((8-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.31 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.37 (ddd, <i>J</i> = 37.5, 6.1, 3.1 Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.93 (tq, <i>J</i> = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 0.84 (td, <i>J</i> = 7.0, 4.8 Hz, 2H), 0.70 – 0.60 (m, 2H); MS: m/z 429.3 [M+H] ⁺	1.49
100		4-(사이클로부틸아미노)-2-((8-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.37 – 12.26 (m, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.36 (m, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.30 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.36 (ddd, <i>J</i> = 36.0, 6.0, 3.1 Hz, 4H), 3.58 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.68 (hept, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.94 – 1.70 (m, 4H); MS: m/z 457.3 [M+H] ⁺	1.76
101		(<i>R</i>)-4-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)-2-((8-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.37 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.97 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.53 – 4.27 (m, 5H), 3.69 (s, 3H), 3.57 – 3.43 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H); MS: m/z 461.2 [M+H] ⁺	1.55
102		2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4-일)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.34 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 1H), 3.92 (s, 5H), 3.54 – 3.43 (m, 2H), 2.38 – 2.32 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.99 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 1.66 (qd, <i>J</i> = 11.9, 4.3 Hz, 2H); MS: m/z 478.4 [M+H] ⁺	1.70

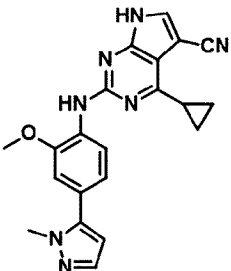
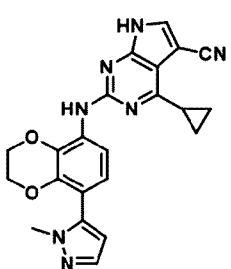
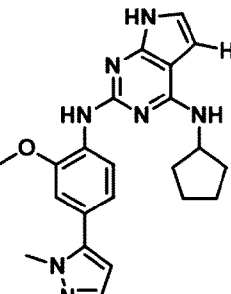
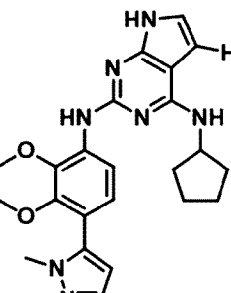
[457]

103		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.36 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.05 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.47 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H), 2.08 (td, <i>J</i> = 10.7, 8.9, 5.6 Hz, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.61 (tq, <i>J</i> = 13.7, 8.3, 6.8 Hz, 4H); MS: <i>m/z</i> 447.4 [M+H] ⁺	1.87
104		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.39 – 12.24 (m, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.03 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.47 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (dt, <i>J</i> = 11.0, 6.6 Hz, 2H), 1.81 – 1.68 (m, 2H), 1.60 (td, <i>J</i> = 13.6, 11.7, 6.8 Hz, 4H); MS: <i>m/z</i> 462.4 [M+H] ⁺	2.00
105		4-(사이클로헥실아미노)-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.34 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.90 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H), 2.03 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.62 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 1.44 (q, <i>J</i> = 10.2, 9.6 Hz, 4H), 1.23 (s, 1H); MS: <i>m/z</i> 461.4 [M+H] ⁺	1.94
106		N ² -((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)-N ² -(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-다이아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.06 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.69 – 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.20 – 6.98 (m, 2H), 6.39 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.27 – 5.15 (m, 1H), 4.39 – 4.24 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 4H), 3.52 (td, <i>J</i> = 11.4, 2.2 Hz, 2H), 2.02 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.64 – 1.46 (m, 2H), 1.29 – 1.12 (m, 1H); MS: <i>m/z</i> 488.3 [M+H] ⁺	1.69

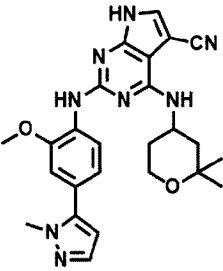
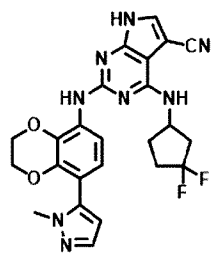
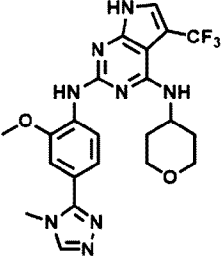
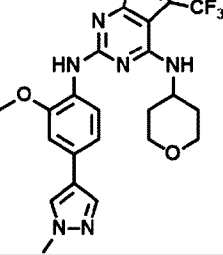
[458]

107		<p><i>N</i>²-(8-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)-<i>N</i>⁴-(테트라하이드로-2<i>H</i>-피란-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)-7<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>d</i>]피리미딘-2,4-다이아민</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.07 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.20 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.36 (ddd, <i>J</i> = 36.0, 6.1, 3.0 Hz, 5H), 3.88 (dt, <i>J</i> = 11.9, 3.7 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.50 (td, <i>J</i> = 11.4, 2.2 Hz, 2H), 2.07 – 1.88 (m, 2H), 1.55 (qd, <i>J</i> = 10.9, 4.3 Hz, 2H), 1.30 – 1.11 (m, 1H); MS: <i>m/z</i> 516.3 [M+H]⁺</p>	1.69
108		<p>1-(8-((4-(테트라하이드로-2<i>H</i>-피란-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)-7<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>d</i>]피리미딘-2-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)피롤리딘-2-온</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.03 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.16 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.38 – 4.21 (m, 5H), 3.87 (dt, <i>J</i> = 11.8, 3.7 Hz, 2H), 3.64 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.49 (td, <i>J</i> = 11.4, 2.3 Hz, 2H), 2.37 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.15 – 1.96 (m, 4H), 1.62 – 1.45 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 519.3 [M+H]⁺</p>	1.53
109		<p>4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2<i>H</i>-피란-4-일)아미노)-2-((8-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.29 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.93 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.48 – 4.27 (m, 5H), 3.78 – 3.61 (m, 5H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.58 – 1.35 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H); MS: <i>m/z</i> 501.3 [M+H]⁺</p>	1.54
110		<p>4-((3,3-다이플루오로사이클로펜틸)아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.70 (h, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.64 (p, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 2.38 – 2.08 (m, 4H), 1.91 (dq, <i>J</i> = 12.2, 9.5, 8.4 Hz, 1H); MS: <i>m/z</i> 465.3 [M+H]⁺</p>	1.64

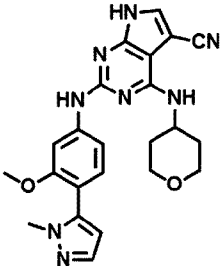
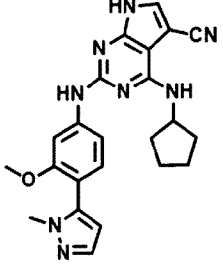
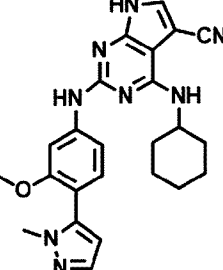
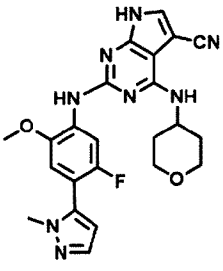
[459]

111		4-사이클로프로필-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.63 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 1.24 (dtd, $J = 15.6, 7.6, 6.2, 3.7$ Hz, 4H); MS: m/z 386.2 [M+H] ⁺	1.88
112		4-사이클로프로필-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.63 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.38 (dt, $J = 5.8, 3.4$ Hz, 2H), 4.31 (q, $J = 3.1, 2.4$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.58 (td, $J = 7.9, 7.0, 3.1$ Hz, 1H), 1.28 – 1.18 (m, 4H); MS: m/z 414.3 [M+H] ⁺	1.65
113		<i>N</i> ⁴ -사이클로펜틸- <i>N</i> ² -(2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-다이아민	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.08 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 3.90 (s, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.66 (ddd, $J = 15.7, 11.9, 7.8$ Hz, 4H); MS: m/z 404.3 [M+H] ⁺	1.35
114		<i>N</i> ⁴ -사이클로펜틸- <i>N</i> ² -(8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-다이아민	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.07 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 5.6, 2.5$ Hz, 2H), 4.36 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.08 (q, $J = 6.4, 6.0$ Hz, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.66 (qd, $J = 12.5, 9.9, 5.0$ Hz, 4H); MS: m/z 432.3 [M+H] ⁺	1.33

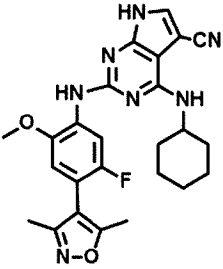
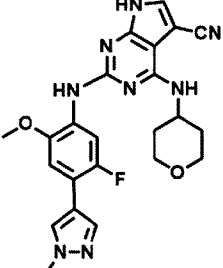
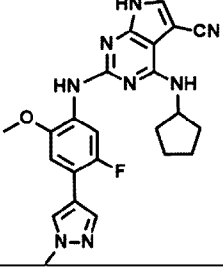
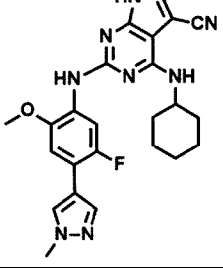
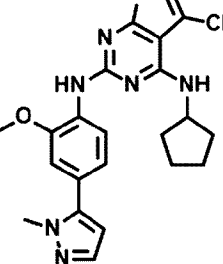
[460]

115		4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.51 (dt, <i>J</i> = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.45 (dt, <i>J</i> = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 2.02 - 1.83 (m, 2H), 1.47 (q, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H); MS: <i>m/z</i> 473.4 [M+H] ⁺	1.58
116		4-((3,3-다이플루오로사이클로펜틸)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.37 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.68 (h, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.36 (ddd, <i>J</i> = 34.6, 6.0, 3.0 Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.74 - 2.56 (m, 1H), 2.40 - 2.05 (m, 4H), 1.91 (td, <i>J</i> = 8.8, 3.5 Hz, 1H); MS: <i>m/z</i> 493.2 [M+H] ⁺	1.64
117		<i>N</i> ² -(2-메톡시-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)- <i>N</i> ⁴ -(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-다이아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.10 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 5.24 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 4.35 (ddt, <i>J</i> = 14.0, 10.6, 5.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (dt, <i>J</i> = 11.6, 3.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (td, <i>J</i> = 11.4, 2.3 Hz, 2H), 2.03 (dd, <i>J</i> = 13.1, 3.8 Hz, 2H), 1.57 (dtd, <i>J</i> = 12.5, 10.7, 4.3 Hz, 2H); MS: <i>m/z</i> 489.2 [M+H] ⁺	1.42
118		<i>N</i> ² -(2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)- <i>N</i> ⁴ -(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-다이아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.99 (s, 1H), 8.39 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 2H), 5.17 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.21 (m, 1H), 4.02 - 3.78 (m, 8H), 3.52 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.02 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 1.62 - 1.46 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 488.3 [M+H] ⁺	1.60

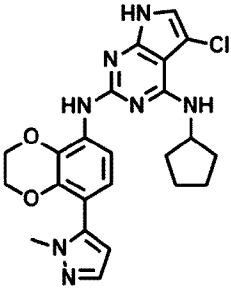
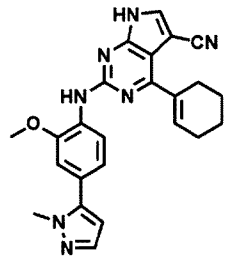
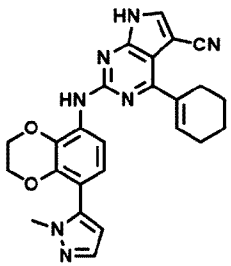
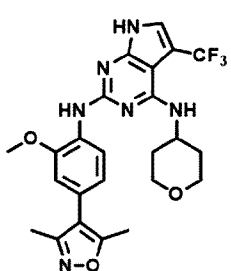
[461]

119		2-((3-메톡시-4-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4-일)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.24 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.93 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.39 – 4.24 (m, 1H), 3.92 (dt, <i>J</i> = 11.7, 3.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 2.01 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.65 (qd, <i>J</i> = 11.1, 4.4 Hz, 2H); MS: <i>m/z</i> 445.3 [M+H] ⁺	1.43
120		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((3-메톡시-4-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)페닐)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.21 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.87 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.55 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.13 – 2.04 (m, 2H), 1.78 – 1.71 (m, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 4H); MS: <i>m/z</i> 429.3 [M+H] ⁺	1.69
121		4-(사이클로헥실아미노)-2-((3-메톡시-4-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)페닐)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.22 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.69 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.05 – 1.99 (m, 2H), 1.73 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 1.61 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 1.41 (dt, <i>J</i> = 13.4, 8.0 Hz, 4H), 1.27 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H); MS: <i>m/z</i> 443.3 [M+H] ⁺	1.76
122		2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4-일)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.37 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.16 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.27 (ddt, <i>J</i> = 15.2, 10.8, 5.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 5H), 3.77 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H), 3.48 (td, <i>J</i> = 11.6, 2.1 Hz, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 463.3 [M+H] ⁺	1.55

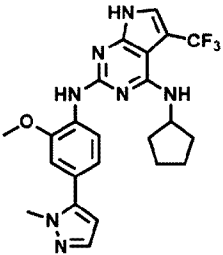
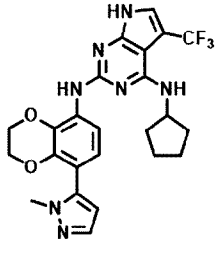
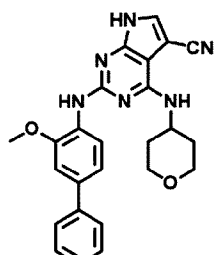
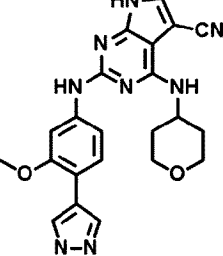
[462]

123		4-(사이클로헥실아미노)-2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 5.88 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.06 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.02 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.62 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.43 (q, <i>J</i> = 10.4, 9.6 Hz, 4H), 1.23 (s, 1H); MS: <i>m/z</i> 476.3 [M+H] ⁺	2.01
124		2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.30 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.10 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.17 (m, 1H), 3.95 (s, 5H), 3.89 (s, 3H), 3.49 (td, <i>J</i> = 11.5, 2.1 Hz, 2H), 2.00 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.66 (qd, <i>J</i> = 11.5, 4.3 Hz, 2H); MS: <i>m/z</i> 463.3 [M+H] ⁺	1.51
125		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.31 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.39 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.08 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.62 (s, 4H); MS: <i>m/z</i> 447.3 [M+H] ⁺	1.79
126		4-(사이클로헥실아미노)-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.28 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 5.85 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.06 (d, <i>J</i> = 18.2 Hz, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.43 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 4H), 1.23 (s, 1H); MS: <i>m/z</i> 461.3 [M+H] ⁺	1.86
127		5-클로로-N ⁴ -사이클로펜틸-N ² -(2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-다이아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.89 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.46 - 6.39 (m, 1H), 4.45 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.74 (tq, <i>J</i> = 8.2, 2.8 Hz, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 4H); MS: <i>m/z</i> 438.3 [M+H] ⁺	1.83

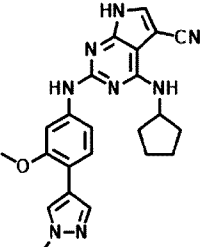
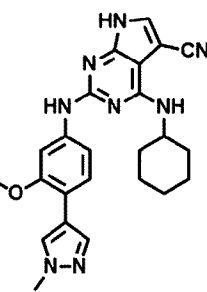
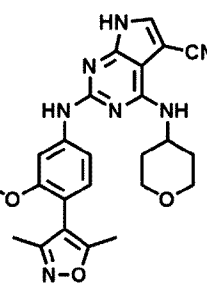
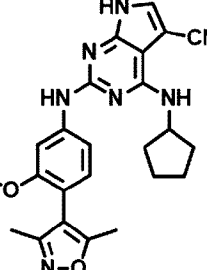
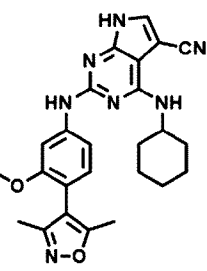
[463]

128		5-클로로- <i>N</i> ⁴ -사이클로펜탈- <i>N</i> ² -(8-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-2,4-다이아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.89 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.37 (m, 3H), 4.33 (dd, <i>J</i> = 5.4, 2.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.74 (dt, <i>J</i> = 8.7, 5.7, 2.6 Hz, 2H), 1.63 (qt, <i>J</i> = 10.0, 4.8 Hz, 4H); MS: <i>m/z</i> 466.3 [M+H] ⁺	1.81
129		4-(사이클로헥세-1-엔-1-일)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)페닐)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.45 – 6.38 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.54 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 2.28 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 1.77 (dq, <i>J</i> = 8.1, 5.7, 4.6 Hz, 2H), 1.70 (h, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H); MS: <i>m/z</i> 426.3 [M+H] ⁺	1.82
130		4-(사이클로헥세-1-엔-1-일)-2-((8-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (td, <i>J</i> = 3.9, 1.9 Hz, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.39 (dt, <i>J</i> = 4.4, 2.8 Hz, 2H), 4.32 (dt, <i>J</i> = 6.3, 2.9 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.28 (h, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H), 1.81 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.65 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 454.3 [M+H] ⁺	1.76
131		<i>N</i> ² -(4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-2-메톡시페닐)- <i>N</i> ⁴ -(테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)-7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-2,4-다이아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.05 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.94 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 4.37 – 4.25 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.54 – 3.45 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.05 – 1.98 (m, 2H), 1.56 (qd, <i>J</i> = 10.9, 4.3 Hz, 2H); MS: <i>m/z</i> 503.3 [M+H] ⁺	1.79

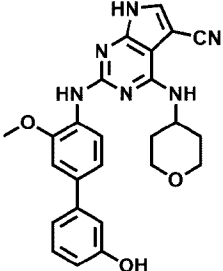
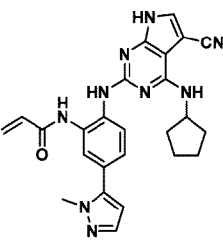
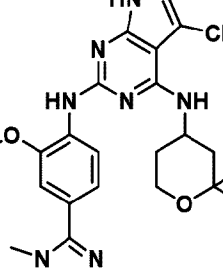
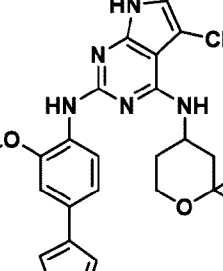
[464]

132		<p><i>N</i>⁴-사이클로펜틸-<i>N</i>²-(2-메톡시-4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-일)페닐)-5-(트라이플루오로메틸)-7<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>d</i>]피리미딘-2,4-다이아민</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.06 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (q, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.22 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.5 Hz, 1H), 4.52 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.08 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.77 – 1.58 (m, 4H), 1.53 (dt, <i>J</i> = 12.7, 6.1 Hz, 2H); MS: <i>m/z</i> 472.3 [M+H]⁺</p>	1.99
133		<p><i>N</i>⁴-사이클로펜틸-<i>N</i>²-(8-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)-5-(트라이플루오로메틸)-7<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>d</i>]피리미딘-2,4-다이아민</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.06 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.24 – 5.18 (m, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.41 (dd, <i>J</i> = 5.4, 2.6 Hz, 2H), 4.32 (dd, <i>J</i> = 5.5, 2.7 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.12 – 2.01 (m, 2H), 1.75 – 1.60 (m, 4H), 1.57 – 1.45 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 500.3 [M+H]⁺</p>	1.97
134		<p>2-((3-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-4-((테트라하이드로-2<i>H</i>-피란-4-일)아미노)-7<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.27 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 6.01 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.35 – 4.20 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (q, <i>J</i> = 4.3, 3.4 Hz, 2H), 3.51 (td, <i>J</i> = 11.5, 2.2 Hz, 2H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.64 (tq, <i>J</i> = 11.5, 5.3, 4.4 Hz, 2H); MS: <i>m/z</i> 441.3[M+H]⁺</p>	1.80
135		<p>2-((3-메톡시-4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2<i>H</i>-피란-4-일)아미노)-7<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>d</i>]피리미딘-5-카보나이트릴</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.19 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.87 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.92 (dt, <i>J</i> = 12.0, 3.4 Hz, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H), 3.51 – 3.40 (m, 2H), 2.01 (dd, <i>J</i> = 12.6, 3.6 Hz, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 445.3 [M+H]⁺</p>	1.83

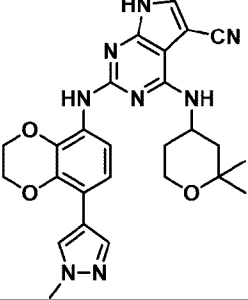
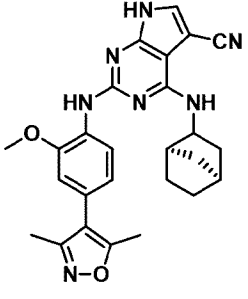
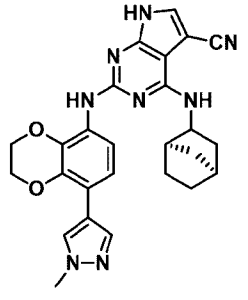
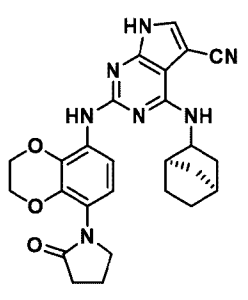
[465]

136		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.16 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 2H), 5.81 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.54 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 6H), 2.09 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 1.74 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 1.66 – 1.52 (m, 4H); MS: <i>m/z</i> 429.4 [M+H] ⁺	2.05
137		4-(사이클로헥실아미노)-2-((3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.17 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.61 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 1.42 (q, <i>J</i> = 10.2, 9.5 Hz, 4H), 1.26 (d, <i>J</i> = 18.8 Hz, 1H); MS: <i>m/z</i> 443.3 [M+H] ⁺	2.11
138		2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-3-메톡시페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.21 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.38 – 4.23 (m, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (td, <i>J</i> = 11.4, 2.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 1.72 – 1.57 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 460.3 [M+H] ⁺	1.94
139		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-3-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.19 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.84 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.55 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 5H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.66 – 1.50 (m, 4H); MS: <i>m/z</i> 444.3 [M+H] ⁺	2.11
140		4-(사이클로헥실아미노)-2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-3-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.19 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.67 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.60 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 1.40 (s, 4H), 1.26 (s, 1H); MS: <i>m/z</i> 458.3 [M+H] ⁺	2.15

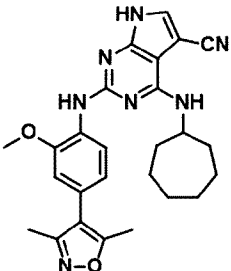
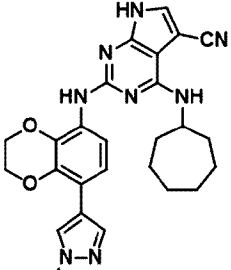
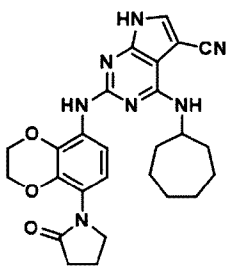
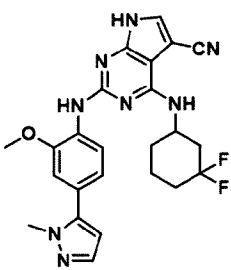
[466]

141		2-((3'-하이드록시-3-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.25 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 7.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (dt, $J = 11.7, 3.6$ Hz, 2H), 3.50 (td, $J = 11.5, 2.2$ Hz, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.65 (qd, $J = 11.6, 4.3$ Hz, 2H); MS: m/z 457.3[M+H] ⁺	1.54
142		N-(2-((5-사이아노-4-사이클로펜틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아크릴아마이드	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.22 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.42 – 6.24 (m, 2H), 5.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 4.42 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.10 – 2.00 (m, 2H), 1.80 – 1.49 (m, 6H); MS: m/z 468.3 [M+H] ⁺	1.55
143		4-((2,2-다임틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-2-((2-메톡시-4-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.31 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.48 (dtt, $J = 11.7, 7.6, 4.1$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75 – 3.69 (m, 2H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 1.59 – 1.39 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.19 (s, 3H); MS: m/z 474.4 [M+H] ⁺	1.28
144		4-((2,2-다임틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.19 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.51 – 4.36 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.76 – 3.63 (m, 2H), 2.00 – 1.89 (m, 2H), 1.56 – 1.35 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.19 (s, 3H); MS: m/z 473.3 [M+H] ⁺	1.48

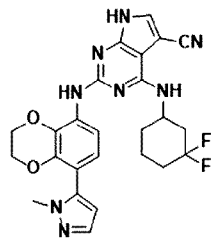
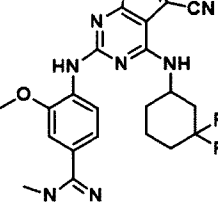
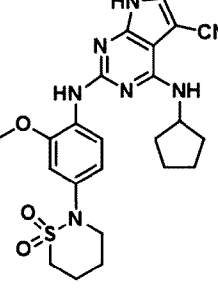
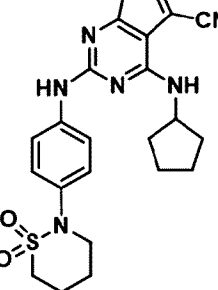
[467]

145		<p>4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 5H), 3.86 (s, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.57 - 1.37 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H); MS: m/z 501.3 [M+H]$^+$</p>	1.46
146		<p>4-(((1R,4S)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)-2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 7.7, 3.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.88 (ddd, J = 12.9, 7.9, 2.2 Hz, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.48 (qd, J = 9.5, 4.9 Hz, 2H), 1.34 (dt, J = 14.1, 7.3 Hz, 2H), 1.20 (d, J = 10.3 Hz, 2H); MS: m/z 470.4 [M+H]$^+$</p>	2.16
147		<p>4-(((1R,4S)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 4H), 3.95 (td, J = 7.4, 3.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.41 - 2.28 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.57 (dtd, J = 12.3, 7.9, 4.4 Hz, 1H), 1.48 (dd, J = 12.2, 8.9 Hz, 2H), 1.33 (dt, J = 18.9, 6.9 Hz, 2H), 1.25 - 1.17 (m, 2H); MS: m/z 483.4 [M+H]$^+$</p>	1.75
148		<p>4-(((1R,4S)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)-2-((8-(2-옥소피롤리딘-1-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 2H), 3.95 (td, J = 7.4, 3.6 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.07 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.86 (ddd, J = 12.9, 7.9, 2.2 Hz, 1H), 1.54 (dt, J = 15.5, 4.4 Hz, 1H), 1.48 (dd, J = 11.5, 8.6 Hz, 2H), 1.39 - 1.26 (m, 2H), 1.20 (d, J = 10.3 Hz, 2H); MS: m/z 486.4 [M+H]$^+$</p>	1.69

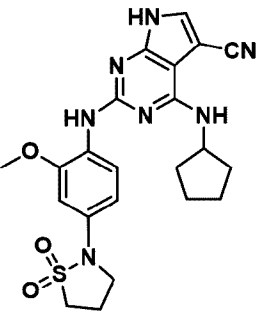
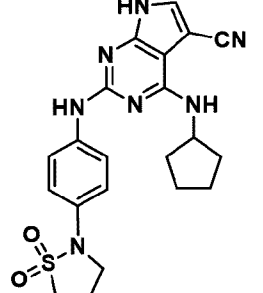
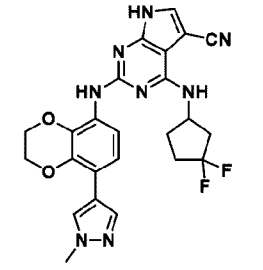
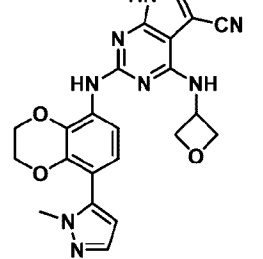
[468]

149		4-(사이클로헵틸아미노)-2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.76 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.26 (tt, <i>J</i> = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (dq, <i>J</i> = 13.0, 4.8, 3.8 Hz, 2H), 1.72 – 1.49 (m, 10H); MS: <i>m/z</i> 472.3[M+H] ⁺	2.22
150		4-(사이클로헵틸아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.29 – 12.17 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.89 – 7.78 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.72 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.38 (s, 4H), 4.25 (tt, <i>J</i> = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.99 (ddd, <i>J</i> = 12.6, 8.2, 4.3 Hz, 2H), 1.72 – 1.50 (m, 10H); MS: <i>m/z</i> 485.4 [M+H] ⁺	2.12
151		4-(사이클로헵틸아미노)-2-((8-(2-옥소피롤리딘-1-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.24 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.73 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.7 Hz, 2H), 4.28 (dd, <i>J</i> = 5.5, 2.7 Hz, 2H), 4.23 (dq, <i>J</i> = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 3.64 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.37 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.08 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.72 – 1.49 (m, 10H). MS: <i>m/z</i> 488.4 [M+H] ⁺	2.07
152		4-((3,3-다이플루오로사이클로헥실)아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.31 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.17 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.00 (d, <i>J</i> = 36.6 Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.65 – 1.55 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 479.4 [M+H] ⁺	1.67

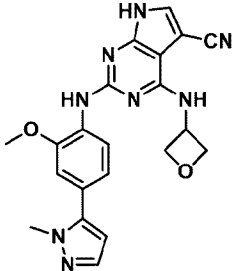
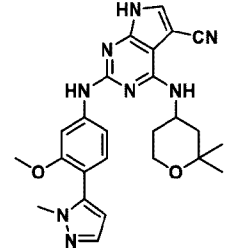
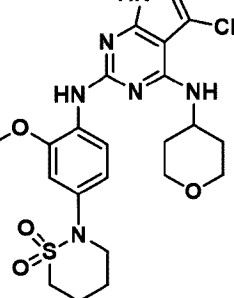
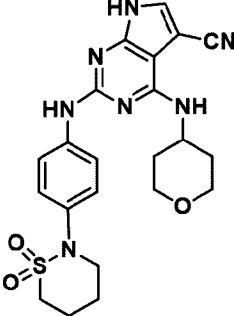
[469]

153		4-((3,3-다이플루오로사이클로헥실)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.31 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.16 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.36 (ddd, <i>J</i> = 35.6, 6.0, 3.1 Hz, 5H), 3.68 (s, 3H), 2.00 (dd, <i>J</i> = 26.4, 11.8 Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.58 (q, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H); MS: <i>m/z</i> 507.4 [M+H] ⁺	1.64
154		4-((3,3-다이플루오로사이클로헥실)아미노)-2-((2-메톡시-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.26 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.01 (dd, <i>J</i> = 24.2, 11.0 Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.69 - 1.53 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 480.4 [M+H] ⁺	1.39
155		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(1,1-다이옥시도-1,2-싸이아지난-2-일)-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 5.89 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.47 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.28 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.15 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.1 Hz, 2H), 2.04 (dd, <i>J</i> = 12.0, 6.8 Hz, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.72 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.59 (ddt, <i>J</i> = 19.5, 12.5, 6.6 Hz, 4H); MS: <i>m/z</i> 482.3 [M+H] ⁺	1.70
156		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(1,1-다이옥시도-1,2-싸이아지난-2-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.17 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.88 - 7.73 (m, 3H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 5.82 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.50 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 2.19 - 2.02 (m, 4H), 1.85 - 1.69 (m, 4H), 1.67 - 1.50 (m, 4H); MS: <i>m/z</i> 452.3 [M+H] ⁺	1.63

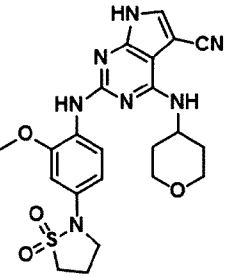
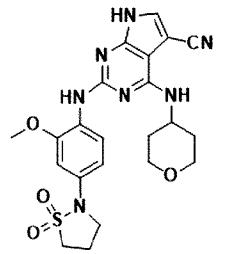
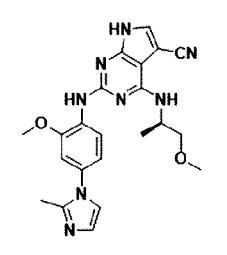
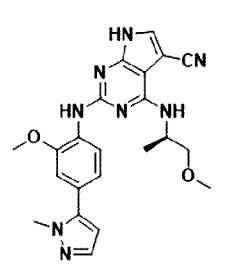
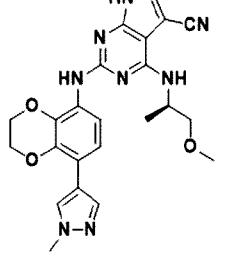
[470]

157		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(1,1-다이옥시도아이소싸이아졸리딘-2-일)-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.19 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.45 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.39 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.04 (dd, $J = 12.1, 6.9$ Hz, 2H), 1.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.59 (ddd, $J = 25.3, 12.2, 6.4$ Hz, 4H); MS: m/z 468.3 [M+H] ⁺	1.64
158		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(1,1-다이옥시도아이소싸이아졸리딘-2-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.14 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 5.79 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.48 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.38 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.06 (dd, $J = 11.3, 6.6$ Hz, 2H), 1.73 (dtd, $J = 10.7, 7.6, 4.7$ Hz, 2H), 1.60 (ttdd, $J = 19.3, 10.9, 4.0$ Hz, 4H); MS: m/z 438.3 [M+H] ⁺	1.53
159		4-((3,3-다이플루오로사이클로펜틸)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.67 (h, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.38 (s, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.63 (qd, $J = 13.5, 8.0$ Hz, 1H), 2.38 - 2.02 (m, 4H), 1.90 (dq, $J = 12.2, 8.6, 4.8$ Hz, 1H); MS: m/z 493.3[M+H] ⁺	1.57
160		2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-4-(옥세탄-3-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.05 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.78 - 3.59 (m, 5H), 1.91 (s, 2H); MS: m/z 445.2 [M+H] ⁺	0.92

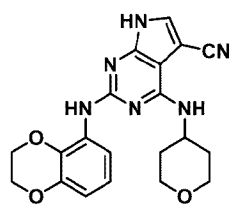
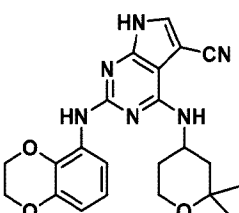
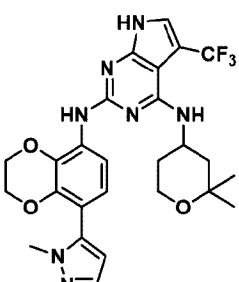
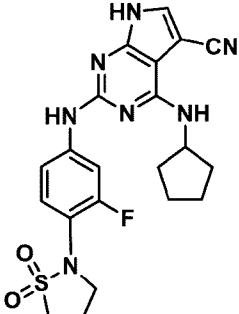
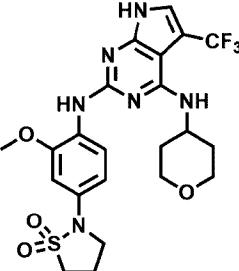
[471]

161		2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-4-(옥세탄-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.69 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.54 – 4.36 (m, 2H), 4.28 (dd, <i>J</i> = 9.8, 5.5 Hz, 1H), 3.89 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 6H), 3.65 (t, <i>J</i> = 4.1 Hz, 2H); MS: <i>m/z</i> 417.3 [M+H] ⁺	0.93
162		4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-2-((3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.25 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.83 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.58 – 4.32 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.05 – 1.91 (m, 2H), 1.56 – 1.40 (m, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> = 29.3 Hz, 6H); MS: <i>m/z</i> 473.3 [M+H] ⁺	1.52
163		2-((4-(1,1-다이옥시도-1,2-싸이아지난-2-일)-2-메톡시페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.24 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.34 – 8.25 (m, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.93 – 6.83 (m, 2H), 5.98 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.48 (td, <i>J</i> = 11.4, 2.1 Hz, 2H), 3.31 – 3.26 (m, 2H), 2.15 (q, <i>J</i> = 6.6, 6.0 Hz, 2H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.83 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.63 (qd, <i>J</i> = 11.2, 4.3 Hz, 2H); MS: <i>m/z</i> 498.3 [M+H] ⁺	1.42
164		2-((4-(1,1-다이옥시도-1,2-싸이아지난-2-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.18 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.23 – 7.11 (m, 2H), 5.92 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.27 (ddt, <i>J</i> = 15.1, 10.9, 5.6 Hz, 1H), 3.92 (dt, <i>J</i> = 11.5, 3.5 Hz, 2H), 3.59 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.47 (td, <i>J</i> = 11.5, 2.2 Hz, 2H), 3.29 – 3.23 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 1.99 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.80 (p, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.64 (qd, <i>J</i> = 11.4, 4.4 Hz, 2H); MS: <i>m/z</i> 468.3 [M+H] ⁺	1.37

[472]

165		2-((4-(1,1-다이옥시도아이소싸이아졸리딘-2-일)-2-메톡시페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.20 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.94 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.52 – 3.42 (m, 4H), 2.40 (p, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.97 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 484.3 [M+H] ⁺	1.37
166		2-((4-(1,1-다이옥시도아이소싸이아졸리딘-2-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.15 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 5.90 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.26 (dtd, <i>J</i> = 10.9, 6.9, 3.9 Hz, 1H), 3.92 (dt, <i>J</i> = 11.7, 3.5 Hz, 2H), 3.69 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.53 – 3.41 (m, 4H), 2.38 (p, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.71 – 1.58 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 454.3[M+H] ⁺	1.29
167		(R)-2-((2-메톡시-4-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐)아미노)-4-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.37 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 24.5, 2.1 Hz, 2H), 7.82 – 7.64 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.98 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.49 (q, <i>J</i> = 7.0, 6.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.58 – 3.41 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H); MS: <i>m/z</i> 433.2 [M+H] ⁺	1.20
168		(R)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-4-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.32 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.17 – 6.97 (m, 2H), 6.39 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.89 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.49 (tdd, <i>J</i> = 9.1, 8.0, 6.5, 4.0 Hz, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> = 29.4 Hz, 6H), 3.58 – 3.42 (m, 2H), 3.33 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 3H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H); MS: <i>m/z</i> 433.2 [M+H] ⁺	1.55
169		(R)-4-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2,3-다이아이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.31 – 12.22 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.90 – 7.79 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.84 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.46 (p, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.56 – 3.42 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H); MS: <i>m/z</i> 461.2 [M+H] ⁺	1.46

[473]

170		2-((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.24 (s, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.77 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 5.97 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.39 – 4.14 (m, 5H), 3.90 (dt, <i>J</i> = 11.5, 3.4 Hz, 2H), 3.46 (td, <i>J</i> = 11.5, 2.1 Hz, 2H), 2.05 – 1.91 (m, 2H), 1.71 – 1.54 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 393.2 [M+H] ⁺	1.46
171		2-((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.21 (s, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.75 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 5.84 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.49 – 4.21 (m, 5H), 3.76 – 3.65 (m, 2H), 2.00 – 1.89 (m, 3H), 1.25 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H); MS: <i>m/z</i> 421.2 [M+H] ⁺	1.59
172		<i>N</i> ¹ -(2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)- <i>N</i> ² -(8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-다이아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.07 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (q, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.11 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.54 – 4.43 (m, 1H), 4.36 (ddd, <i>J</i> = 34.4, 6.1, 3.0 Hz, 4H), 3.77 – 3.62 (m, 5H), 1.98 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 1.47 – 1.29 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H); MS: <i>m/z</i> 544.3 [M+H] ⁺	1.73
173		4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(1,1-다이옥시도아이스싸이아졸리딘-2-일)-3-플루오로페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.25 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 14.5, 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.93 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.49 (h, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.67 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.38 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.40 (p, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.74 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 1.60 (h, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H); MS: <i>m/z</i> 456.3 [M+H] ⁺	1.64
174		2-(3-메톡시-4-((4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)페닐)아이스싸이아졸리딘 1,1-다이옥사이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.96 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (q, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.28 – 5.05 (m, 1H), 4.42 – 4.18 (m, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.74 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.56 – 3.41 (m, 4H), 2.40 (p, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.00 (dd, <i>J</i> = 13.2, 3.6 Hz, 2H), 1.62 – 1.40 (m, 2H); MS: <i>m/z</i> 527.2 [M+H] ⁺	1.51

[474]

175		2-(3-메톡시-4-((4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1,2-싸이아자닌 1,1-다이옥사이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.48 (s, 1H), 8.79 – 8.29 (m, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.37 – 4.28 (m, 1H), 3.86 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 3.64 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.48 (td, J = 11.4, 2.2 Hz, 2H), 3.34 – 3.25 (m, 2H), 2.16 (ddt, J = 9.0, 6.2, 2.9 Hz, 3H), 2.04 – 1.89 (m, 2H), 1.83 (tt, J = 8.1, 4.7 Hz, 3H), 1.62 (qd, J = 11.2, 4.4 Hz, 2H), 1.31 – 1.11 (m, 1H); MS: m/z 541.3 [M+H] ⁺	1.61
176		2-(4-((4-(사이클로펜틸아미노)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아이스싸이아졸리딘 1,1-다이옥사이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.40 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 2.05 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 2H), 1.66 (ddq, J = 16.2, 7.9, 3.8 Hz, 4H), 1.51 (dt, J = 12.7, 6.2 Hz, 2H); MS: m/z 511.3 [M+H] ⁺	1.78
177		2-(4-((4-(사이클로펜틸아미노)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)-1,2-싸이아자닌 1,1-다이옥사이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.91 (dq, J = 5.0, 2.3 Hz, 2H), 5.26 – 5.08 (m, 1H), 4.51 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.16 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 2H), 2.06 (dt, J = 12.3, 6.0 Hz, 2H), 1.82 (p, J = 5.9 Hz, 2H), 1.74 – 1.62 (m, 4H), 1.52 (dt, J = 13.0, 6.3 Hz, 2H); MS: m/z 525.2 [M+H] ⁺	1.90

[475] <실험예 1> 본 발명에 따른 화합물의 효소 억제 활성 평가

[476] 본 발명에 따른 화합물의 TTK(MPS1)에 대한 억제활성을 평가하기 위하여 다음과 같은 실험을 수행하였다.

[477] 1) TTK 효소 활성

[478] 실시예 화합물을 정제된 human TTK(SignalChem #T20-10G)효소와 반응하여 하기와 같은 방법으로 효소 저해능을 평가하였다. 반응버퍼는 40 mM Tris-HCl pH7.4, 20 mM MgCl₂, 0.5 mg/ml BSA, 50 μM DTT 조성으로 사용하였으며, 모든 시험물의 반응은 반응 버퍼상에서 이루어졌다. 화합물은 10 mM DMSO stock을 계열 희석법으로 12단계로 희석하였으며, 최종 화합물의 농도 50, 10, 2, 0.4, 0.08, 0.016, 0.0032, 0.00064, 0.000128, 0.0000256, 0.00000512, 0.000001024 μM에서 효소 활성을 측정하였다. 시험시 human TTK (25 ng) 효소와 정제된 ATP (10 μM), 효소 기질 (0.2 μg) 과 25°C에서 2시간 반응 시킨 후 효소활성은 in vitro ADP-Glo™ kinase assay (promega)을 이용하여 확인하였다. 2:2:1 비율로 효소활성반응액과 ADP-Glo 반응액, 효소능 detection 용액을 반응시켜서 효소의 활성 저해도를 Luminoscence로 측정하였다. 화합물을 처리하지 않은 용매

대조군 효소활성의 형광도를 기준으로 각 화합물들의 처리 농도에 따른 효소활성 저해 정도를 산출하였으며, 이때 효소활성 저해를 50% 억제하는 각 화합물의 농도를 $IC_{50}(nM)$ 값으로 결정하였고, 프리즘(버전 5.01, 그래프패드) 소프트웨어를 이용하여 구하였다. 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[479] 아래의 표에서 효소 저해능 평가에 대해 다음과 같은 지정이 사용되었다.

[480] 0-50nM = A; 50-200nM = B; 200-1000nM = C; >1000nM = D

[481]

[482] [표2]

실시예 화합물	TTK Activity	실시예 화합물	TTK Activity	실시예 화합물	TTK Activity	실시예 화합물	TTK Activity
1	A	50	B	97	A	138	A
2	A	51	B	98	A	139	C
3	A	53	A	99	A	140	C
7	A	54	B	100	B	141	A
8	B	55	A	101	A	142	A
9	A	56	A	102	C	143	A
10	A	57	B	103	C	144	A
11	A	58	A	104	B	145	A
12	A	59	C	105	B	146	A
13	A	60	B	106	B	147	A
14	A	61	B	107	B	148	A
15	A	63	A	108	A	149	B
16	A	64	A	109	A	150	B
17	C	65	A	110	A	151	A
18	A	66	A	111	A	152	B
19	B	67	A	112	A	153	B
20	A	68	A	113	B	154	A
21	B	69	A	114	A	155	A
22	A	70	A	115	A	156	A
23	B	71	A	116	A	157	A
24	A	72	A	117	A	158	A
25	C	73	A	118	A	159	A
26	B	75	A	119	A	162	A
27	A	76	A	120	B	163	A
28	C	79	A	121	A	164	A
29	A	82	A	122	A	165	A
30	A	83	A	123	B	166	A
31	A	84	A	124	A	167	A

32	A	85	A	125	A	168	A
33	B	86	A	126	A	169	A
35	C	87	B	127	B	170	A
38	A	88	B	128	B	171	A
39	A	89	A	129	C	172	A
40	A	90	A	130	B	173	A
41	B	91	A	131	B	174	A
42	B	92	A	132	B	175	A
43	A	93	A	133	C	176	B
44	B	94	A	134	A	177	B
46	C	95	A	136	B		
49	A	96	A	137	B		

[483] 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 본 발명의 실시예 화합물은 TTK키나아제를 효과적으로 억제하는 것으로 확인되었다. 이에, TTK 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[484] <실험예 2> TNBC(Triple negative breast cell)증식 및 암세포 억제활성 평가
 [485] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 삼중음성 유방암 치료 효과를 평가하기 위하여, 하기와 같은 실험을 수행하였으며, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

[486] 구체적으로, 본 발명에 따른 화합물이 TNBC(삼중음성 유방암 세포, Triple negative breast cell)에서 세포 증식에 대한 억제 활성에 대한 평가를 위해 하기와 같은 시험을 진행하였다.

[487] Triple negative Breast cancer 세포 주 2종에 대한 (MDA-MB-231) 세포 성장 저해능을 확인하기 위해 하기와 같은 시험을 진행하였다. 각 세포의 성장능에 따라 white clear bottom 96 well plate (Corning)에 well당 2000 ~ 3000개의 세포를 180 μ l 배양액에 넣어 분주하여 5% CO₂ 및 37°C 조건에서 24시간 동안 배양하였다. 그 후, 화합물은 10mM 저장용액을 100% DMSO로 최고농도 10 mM - 0.05 μ M이 되도록 3 배씩 희석 총 12개 농도로 희석시켜 준비한 뒤, 희석된 화합물은 각 세포별 배양배지에 희석하여 최종농도가 100 μ M - 0.5 nM이 되도록 희석하여준다. 배지로 희석한 희석액 20 μ l를 전날 96 well plate에 분주하여 둔 세포액에 넣어서 최종농도를 10 μ M - 0.05 nM이 되도록 한다. 각 세포는 5일간 배양하였다. 세포의 생존 정도를 확인하기 위하여, 상기 각 배양된 세포의 배지에 CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay Kit(Promega)에서 제공되는 혼합물을 첨가하고, 37°C 조건에서 10분 동안 추가로 배양하였다. 그 후, Luminescence 형광도를 측정하였다. 화합물을 처리하지 않은 용매대조군

세포의 형광도를 기준으로 각 화합물들의 처리 농도에 따른 세포성장 저해 정도를 산출하였으며, 이때 성장 저해능이 50%인 농도를 GI_{50} (nM)값으로 결정하였고 프리즘(버전 7.01, 그래프패드) 소프트웨어를 이용하여 구하였다.

- [488] 아래의 표에서 증식 억제활성 평가에 대해 다음과 같은 지정이 사용되었다.
- [489] 0-100nM = A; 100-1000nM = B; >1000nM = C;

[490] [표3]

실시 예 화합 물	MDA-MB-2 31 Acitivity	실시 예 화합 물	MDA-MB-2 31 Acitivity	실시 예 화합 물	MDA-MB-2 31 Acitivity	실시 예 화합 물	MDA-MB-2 31 Acitivity
1	A	46	C	92	A	134	A
2	A	49	A	93	A	136	A
3	B	50	A	94	A	137	A
4	B	51	C	95	B	138	A
5	C	53	B	96	A	139	B
6	C	54	B	97	A	140	A
7	A	55	A	98	A	141	A
9	C	56	A	99	A	142	B
10	A	57	B	100	A	143	A
11	A	58	A	101	A	144	A
12	C	59	A	102	B	145	A
14	B	60	A	103	B	146	A
16	A	61	A	104	B	147	A
17	A	63	B	105	B	148	A
18	A	64	A	106	A	149	A
19	A	65	A	107	A	150	A
20	A	66	A	108	B	151	A
21	B	67	A	109	A	152	A
22	B	68	A	110	A	153	A
23	A	69	C	111	A	154	A
24	A	70	C	112	B	155	A
25	A	71	B	113	B	156	A
26	A	72	B	114	B	157	A
27	A	73	A	115	A	158	A
28	C	74	C	116	A	159	A
29	B	75	A	117	A	160	C

30	A	76	A	118	A	161	C
31	A	77	B	119	A	162	A
32	A	78	B	120	B	163	A
33	A	79	A	121	A	164	A
34	A	80	A	122	A	165	A
35	B	81	A	123	C	166	A
36	A	82	A	124	A	167	A
37	A	83	B	125	A	168	A
38	A	84	C	126	C	169	A
39	A	85	B	127	A	170	A
40	A	86	A	128	B	171	A
41	B	87	A	129	B	172	A
42	A	88	A	130	B	173	B
43	A	89	A	131	A	174	A
44	A	90	A	132	B	175	A
45	A	91	A	133	B	176	B
						177	B

- [491] 상기 표 3에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 화합물은 삼중음성 유방암 세포의 증식을 억제하는 것을 알 수 있다.
- [492] 다음으로, TNBC 외 다양한 암종에 대한 실시예 화합물의 활성을 상기 방법과 유사하게 평가하였으며, 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다. 아래의 표에서 증식 억제활성 평가에 대해 다음과 같은 활성값 범위(GI_{50} (nM))가 사용되었다.
- [493] 0-100nM = A; 100-1000nM = B; >1000nM = C;

[494] [표4]

실시에 화합물	HCT116	BxPC3	DU145	A549
47	A	A	A	A
48	A	A	A	A
52	B	B	B	B
53	B	B	B	B
54	B	B	B	B
55	A	A	A	A
56	A	A	A	A
62	B	B	B	B
63	A	A	A	A
64	A	A	A	A

[495] 상기 표 4에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시에 화합물은 앞서 언급한 TNBC의 다양한 고타입에 활성이 있는 것으로 확인하였으며, TTK가 세포내 세포분할 주기에 관여한다는 점에서 혈액암 그리고 뇌암 등 다양한 세포의 증식을 억제하는 것을 예상할 수 있다.

[496] <실�험예 3> SCLC(Small cell lung cancer cell) 증식 및 암세포 억제활성 평가

[497] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 small cell lung cancer 치료 효과를 평가하기 위하여, 하기와 같은 실험을 수행하였으며, 그 결과를 표 5에 나타내었다.

[498] 구체적으로, 본 발명에 따른 화합물이 SCLC(Small cell lung cancer cell)에서 세포 증식에 대한 억제 활성에 대한 평가를 위해 하기와 같은 시험을 진행하였다.

[499] Small Cell Lung Cancer 세포 주 1종에 대한 (SHP-77) 세포 성장 저해능을 확인하기 위해 하기와 같은 시험을 진행하였다. 각 세포의 성장능에 따라 white clear bottom 96 well plate (Corning)에 well당 2000 ~ 3000개의 세포를 180 μ l 배양액에 넣어 분주하여 5% CO₂ 및 37°C 조건에서 24시간 동안 배양하였다. 그 후, 화합물은 10mM 저장용액을 100% DMSO로 최고농도 10 mM - 0.05 μ M이 되도록 3 배씩 희석 총 12개 농도로 희석시켜 준비한 뒤, 희석된 화합물은 각 세포별 배양배지에 희석하여 최종농도가 100 μ M - 0.5 nM이 되도록 희석하여준다. 배지로 희석한 희석액 20 μ l를 전날 96 well plate에 분주하여 둔 세포액에 넣어서 최종농도를 10 μ M - 0.05 nM이 되도록 한다. 각 세포는 5일간 배양하였다. 세포의 생존 정도를 확인하기 위하여, 상기 각 배양된 세포의 배지에 CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay Kit(Promega)에서

제공되는 혼합물을 첨가하고, 37°C 조건에서 10분 동안 추가로 배양하였다. 그 후, Luminescence 형광도를 측정하였다. 화합물을 처리하지 않은 용매대조군 세포의 형광도를 기준으로 각 화합물들의 처리 농도에 따른 세포성장 저해 정도를 산출하였으며, 이때 성장 저해능이 50%인 농도를 GI_{50} (nM)값으로 결정하였고 프리즘(버전 7.01, 그래프패드) 소프트웨어를 이용하여 구하였다.

- [500] 아래의 표에서 증식 억제활성 평가에 대해 다음과 같은 지정이 사용되었다.
- [501] 0-100nM = A; 100-1000nM = B; >1000nM = C;

[502] [표5]

실시예 화합물	SHP-77 Activity	실시예 화합물	SHP-77 Activity	실시예 화합물	SHP-77 Activity	실시예화 합물	SHP-77 Activity
16	A	99	A	126	C	154	A
29	B	100	A	127	A	155	A
38	A	101	A	128	A	156	A
40	A	102	B	129	B	157	A
49	A	103	B	130	B	158	A
50	A	104	B	131	A	159	A
56	A	105	B	132	B	160	C
57	A	106	A	133	B	161	C
58	A	107	A	134	A	162	A
59	A	108	B	136	A	163	A
60	A	109	A	137	A	164	A
61	A	110	A	138	A	165	A
83	B	111	A	139	A	166	A
84	C	112	A	140	A	167	A
85	A	113	B	141	A	168	A
87	A	114	B	142	B	169	A
88	A	115	A	143	A	170	A
89	A	116	A	144	A	171	A
90	A	117	A	145	A	172	A
91	A	118	A	146	A	173	A
92	A	119	A	147	A	174	A
93	A	120	B	148	A	175	A
94	A	121	A	149	A	176	B
95	A	122	A	150	A	177	B
96	A	123	B	151	A		
97	A	124	A	152	A		
98	A	125	B	153	A		

[503] 상기 표 5에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 화합물은 small cell lung

cancer 세포의 증식을 억제하는 것을 알 수 있다.

- [504] <실험예 4> 본 발명에 따른 화합물의 다양한 키나아제 저해 활성 평가
- [505] 본 발명에 따른 화합물의 보다 많은 효소에 대한 저해활성을 평가 하기 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다.
- [506] 구체적으로, 본 발명의 실시예 화합물 중, 선별된 실시예 7에 대하여,
- [507] DiscoverX 사에 의뢰하여 효소(Kinase) 선택성을 측정하기로 하고, scanMAX™ Kinase 분석용 패널을 사용하여 실험을 진행하였다.
- [508] 이때, 효소에 처리되는 약물의 농도는 DMSO에 1uM로 하였고, 하기 식 1과 같은 방법으로 조절 백분율(% control)을 정하였고, 그 결과를 하기 표 6에 나타내었다
- [509] [식 1]
- [510] (실시에 화합물 - 양성 대조군)/(음성 대조군 - 양성대조군) X 100
- [511] 여기서, 상기 양성 대조군은 0%의 조절 백분율을 나타내는 화합물을 말하며, 음성 대조군은 DMSO로 100%의 조절 백분율을 나타낸다. 또한, 본 발명의 효소 선택성은 각각의 효소에 대하여 조절 백분율이 < 30%(즉, 30% 미만)이면 해당 효소에 대하여 활성을 갖는 것으로 판단하였다.
- [512] [표6]

Kinase	실시에 7 화합물 (% Cont @ 1uM)
TTK	0.25
JNK1	2
LRRK2(G2019S)	2.7
JNK3	4.3
LRRK2	4.8
FLT3(D835V)	5.6
JNK2	13
RIPK5	17
MEK3	18
ABL1(F317L)-nonphosphorylated	28
MAPKAPK2	28
GRK4	29
SRPK3	30

- [513] 추가로, 본 발명에 따른 화합물의 보다 많은 효소에 대한 저해활성을 평가하기 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다. 구체적으로, 본 발명의 실시예 화합물 중, 선별된 실시예 64에 대하여, DiscoverX 사에 의뢰하여 효소(Kinase) 선택성을

측정하기로 하고, scanMAX™ Kinase 분석용 패널을 사용하여 실험을 진행하였다. 이때, 효소에 처리되는 약물의 농도는 DMSO에 1uM로 하였고, 하기 식 1과 같은 방법으로 조절 백분율(% control)을 정하였고, 그 결과를 하기 표 7에 나타내었다.

[514] [식 1]

[515] $(\text{실시에 화합물} - \text{양성 대조군}) / (\text{음성 대조군} - \text{양성대조군}) \times 100$

[516] 여기서, 상기 양성 대조군은 0%의 조절 백분율을 나타내는 화합물을 말하며, 음성 대조군은 DMSO로 100%의 조절 백분율을 나타낸다. 또한, 본 발명의 효소 선택성은 각각의 효소에 대하여 조절 백분율이 < 35%(즉, 35% 미만)이면 해당 효소에 대하여 활성을 갖는 것으로 판단하였다.

[517] [표7]

Kinase	실시에 64 화합물 (% Cont @ 1uM)	Kinase	실시에 64 화합물(% Cont @ 1uM)
JAK2(JH1domain-catalytic)	0	SBK1	5.7
SNARK	0	TYK2(JH2domain-pseudokinase)	7.2
TTK	0.25	CAMK2D	12
YSK4	0.3	MAP3K2	13
JNK1	0.9	KIT(V559D,V654A)	14
FLT3(ITD,D835V)	1.2	LRRK2	14
PRKCE	1.4	FLT3(ITD)	17
CAMKK1	1.6	LRRK2(G2019S)	17
JNK3	1.7	CSNK1D	19
TYK2(JH1domain-catalytic)	1.7	CSNK1E	24
RSK2(Kin.Dom.1-N-terminal)	1.9	ABL1(F317L)-nonphosphorylated	26
CAMKK2	2.2	GRK4	26
ULK3	2.6	MEK4	27
ULK1	3.1	RIOK1	27
RSK4(Kin.Dom.1-N-terminal)	3.7	DYRK1B	28
TRKB	3.9	MAPKAPK2	28
JNK2	4.1	PKN2	28
AAK1	4.4	SRPK3	28
GAK	4.4	RIPK5	30

[518] <실험예 5> 실험예 3을 바탕으로 한 몇몇 키나아제 활성 측정

[519] 본 발명에 따른 화합물의 LRRK2 및 JNKs에 대한 억제활성을 평가하기 위하여 다음과 같은 실험을 수행하였다.

[520] 1) LRRK2 효소 활성

[521] 실시예 7 화합물을 정제된 human LRRK2(Invitrogen #PR8604B) 효소와 반응하여 하기와 같은 방법으로 효소 저해능을 평가하였다. 반응버퍼는 40 mM Tris-HCl pH7.4, 20 mM MgCl₂, 0.5 mg/ml BSA, 50 μM DTT 조성으로 사용하였으며, 모든 시험물의 반응은 반응버퍼상에서 이루어졌다. 화합물은 10 mM DMSO stock을 계열 희석법으로 12단계로 희석하였으며, 최종 화합물의 농도 50, 10, 2, 0.4, 0.08, 0.016, 0.0032, 0.00064, 0.000128, 0.0000256, 0.00000512, 0.000001024 μM에서 효소 활성을 측정하였다. 시험시 human LRRK2 (25 ng) 효소와 정제된 ATP (10 μM), 효소 기질 (0.2 μg) 과 25 °C에서 2시간 반응 시킨 후 효소활성은 in vitro ADP-Glo™ kinase assay (promega)을 이용하여 확인하였다. 2:2:1 비율로 효소활성반응액과 ADP-Glo 반응액, 효소능 detection 용액을 반응시켜서 효소의 활성 저해도를 Luminoscence로 측정하였다. 화합물을 처리하지 않은 용매 대조군 효소활성의 형광도를 기준으로 각 화합물들의 처리 농도에 따른 효소활성 저해 정도를 산출하였으며, 이때 효소활성 저해를 50% 억제하는 각 화합물의 농도를 IC₅₀(nM) 값으로 결정하였고, 프리즘(버전 5.01, 그래프패드) 소프트웨어를 이용하여 구하였다. 그 결과를 아래 표 8에 나타내었다.

[522] 2) JNK1,2,3 효소 활성

[523] 실시예 7 화합물에 대한 효소 IC₅₀ 측정은 Kinase HotSpot service (Reaction Biology Corporation)을 이용하였으며, 시험 시 ATP농도는 10 μM로 모두 동일한 조건으로 시행하였으며, 화합물의 농도는 10 mM 농도를 최고로 하여 3배 농도구배를 주어 측정하였다.

[524] 모든 실험방법은 Kinase HotSpot Customer Protocol에 제공되는 바에 따랐다.(http://www.reactionbiology.com//Kinase_Assay_Protocol). 이에 대한 결과는 하기 표 8에 나타내었다.

[525] [표8]

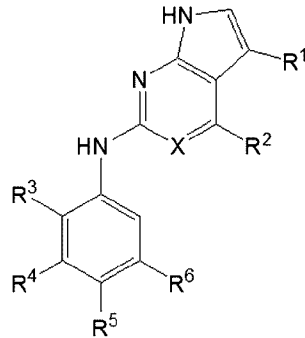
효소	Activity
LRRK2	<1000nM
JNK1	<100nM
JNK2	<100nM
JNK3	<100nM

[526] 이상, 본 발명을 바람직한 제조예, 실시예 및 실험예를 통해 상세히 설명하였으나, 본 발명의 범위는 특정 실시예에 한정되는 것은 아니며, 첨부된 특허청구범위에 의하여 해석되어야 할 것이다. 또한, 이 기술분야에서 통상의 지식을 습득한 자라면, 본 발명의 범위에서 벗어나지 않으면서도 많은 수정과 변형이 가능함을 이해하여야 할 것이다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

상기 X는 CH 또는 N이고;

상기 R¹은 -H, 할로젠, 사이아노 또는 할로알킬이며;

상기 R²는 C₃₋₁₀의 사이클로알킬, C₃₋₁₀의 사이클로알켄일, -NHA¹, 또는 -OA²이고,

상기 A¹은 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C₃₋₁₀의 사이클로알킬, 또는 N, O, 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 9 원자의 헤테로사이클로알킬이며, 상기 알킬,

사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C₃₋₁₀의 사이클로알킬, C₁₋₄의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설포닐, C₁₋₄의 알킬아미노설포닐 및 C₁₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 비수소 치환기로 치환되거나 비치환되고,

상기 A²는 C₃₋₁₀의 사이클로알킬이며, 여기서, 상기 사이클로알킬은 C₁₋₃의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 하이드록시 중 하나 이상의 비수소 치환기로 치환되거나 비치환되고,

상기 R³은 -H, C₁₋₆의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시 또는 아크릴아마이드이고, 여기서, 상기 C₁₋₆의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시는 할로알킬로 치환되거나 비치환되고, 및 상기 R⁴는 -H 또는 C₁₋₆의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이거나, R³ 및 R⁴는 이들이 결합된 탄소 원자가 속한 벤젠 고리와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 9 내지 10 원자의 이환 고리(bicyclic ring)를 형성하며,

상기 R⁵는 -H, C₁₋₆의 알킬아미노카보닐, 비치환 또는 치환된 페닐, 옥소옥사졸리디논일, 다이옥시도싸이아졸리딘일, 옥소피롤리딘일, 다이옥시도싸이아지닌일, 옥소모르폴린일, 또는 피라졸일, 트리아졸일, 싸이아졸일, 옥사졸일, 피리딘일 및 이미다졸일로

이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 헤테로아릴은 C_{1-5} 의 알킬, 할로젠 및 N, O, 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3 내지 7 원자의 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 비수소 치환기로 치환 또는 비치환되거나 C_{3-10} 의 사이클로알킬과 융합되어 이환 고리를 형성할 수 있고, 상기 치환된 페닐은 하이드록시로 치환되거나 C_{1-5} 의 알킬, N, O, 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3 내지 7 원자의 헤테로사이클로알킬, 및 C_{3-10} 의 사이클로알킬 또는 알킬카보닐이 순차적으로 치환된 것이며, 상기 R^6 은 -H, 할로젠 또는 C_{1-10} 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬이다.)

[청구항 2]

제 1항에 있어서,

상기 R^2 는 C_{3-8} 의 사이클로알킬, C_{3-6} 의 사이클로알켄일, -NHA¹, 또는 -OA²이고,

상기 A¹은 C_{1-6} 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{3-7} 의 사이클로알킬, 또는 O를 하나 이상 포함하는 3 내지 6 원자의 헤테로사이클로알킬이며,

여기서, 상기 A¹이 C_{1-6} 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬인 경우, 상기 알킬은 C_{3-6} 의 사이클로알킬, C_{1-3} 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설포닐, C_{1-3} 의 알킬아미노설포닐 및 C_{1-3} 의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 비수소 치환기로 치환되거나 비치환되고,

상기 A¹이 C_{3-7} 의 사이클로알킬인 경우, 상기 사이클로알킬은 하나 이상의 플루오로로 치환되거나 비치환되며,

상기 A¹이 O를 포함하는 3 내지 6 원자의 헤테로사이클로알킬인 경우, 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 C_{1-3} 의 직쇄 알킬로 치환되거나 비치환되고,

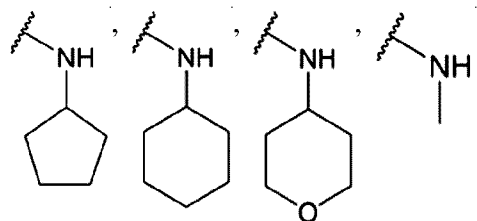
상기 A²는 C_{3-6} 의 사이클로알킬이며, 여기서, 상기 사이클로알킬은 C_{1-3} 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 하이드록시기 중 하나 이상의 비수소 치환기로 치환되거나 비치환되는 것인,

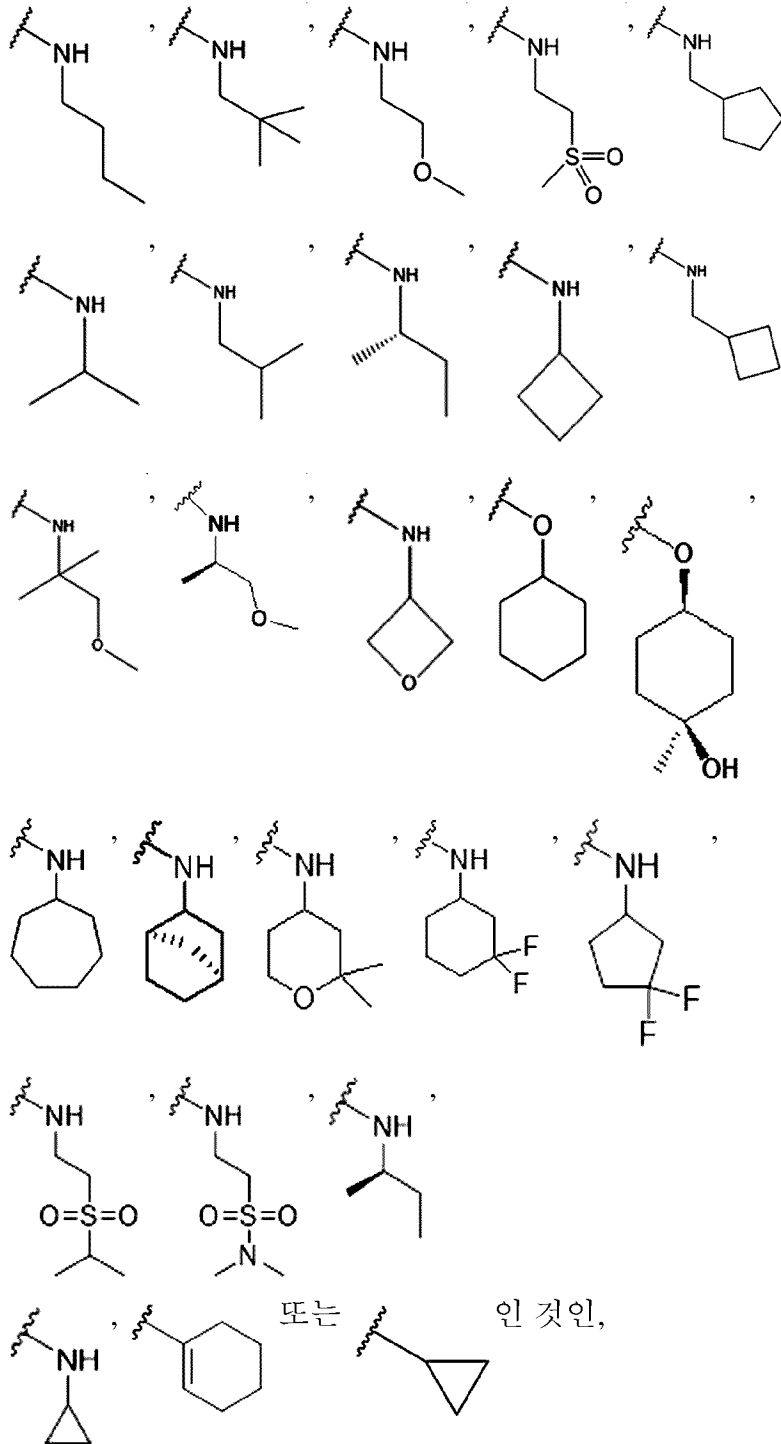
화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 3]

제 1항에 있어서,

상기 R^2 는





화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 4]

제 1항에 있어서,

상기 R³은 -H, C₁₋₄의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시 또는 아크릴아마이드이고, 여기서, 상기 C₁₋₄의 직쇄 알콕시는 트라이플루오로메틸로 치환되거나 비치환되고, 및 상기 R⁴는 -H 또는 C₁₋₃의 직쇄 알콕시이거나, 상기 R³ 및 R⁴는 이들이 결합된 탄소 원자가 속한 벤젠 고리와 함께 O를

하나 이상 포함하는 9 내지 10원자의 이환 고리(bicyclic ring)를 형성하는 것인,

화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 5]

제 4항에 있어서,

상기 R³ 및 R⁴는 이들이 결합된 탄소 원자가 속한 벤젠 고리와 함께 O를 하나 이상 포함하는 9 내지 10 원자의 이환 고리(bicyclic ring)를 형성하며, 상기 9 내지 10 원자의 이환 고리는 다이하이드로벤조다이옥신 또는 다이하이드로벤조퓨란인 것인,

화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 6]

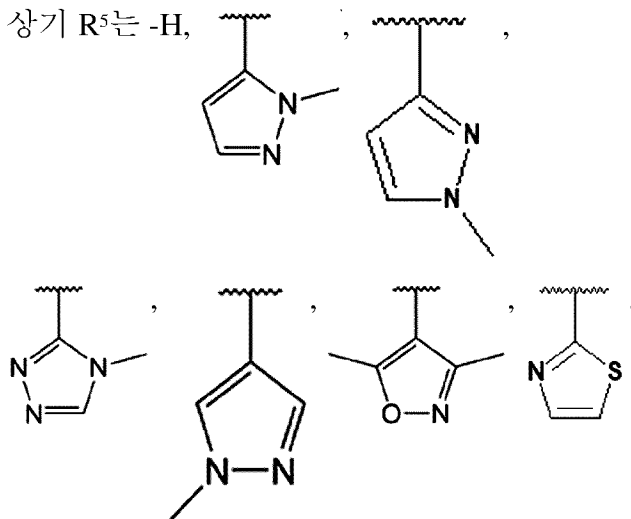
제 1항에 있어서,

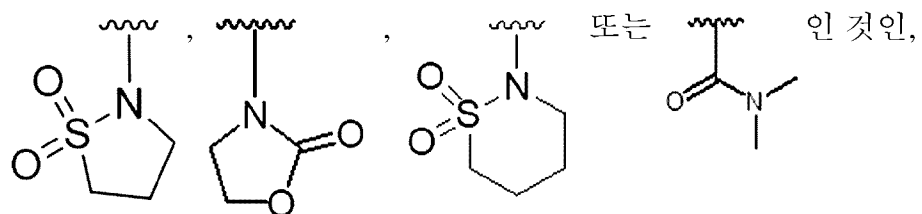
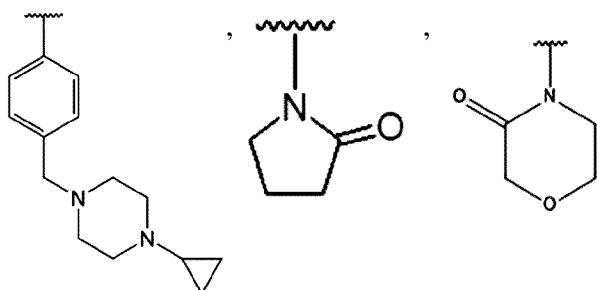
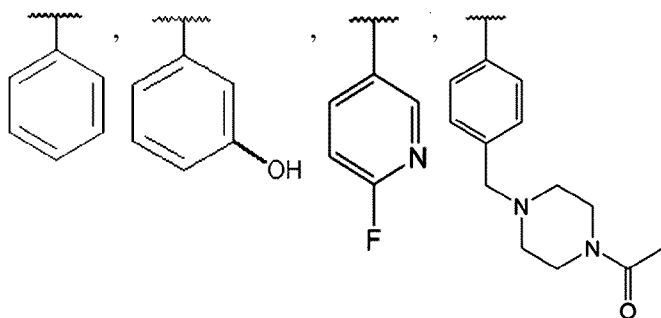
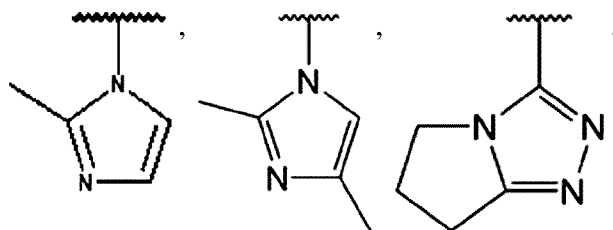
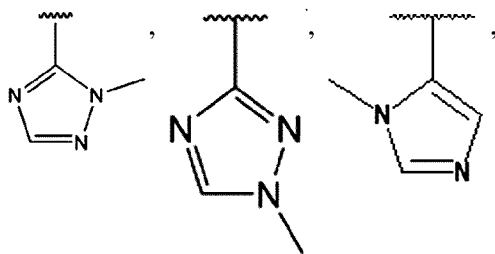
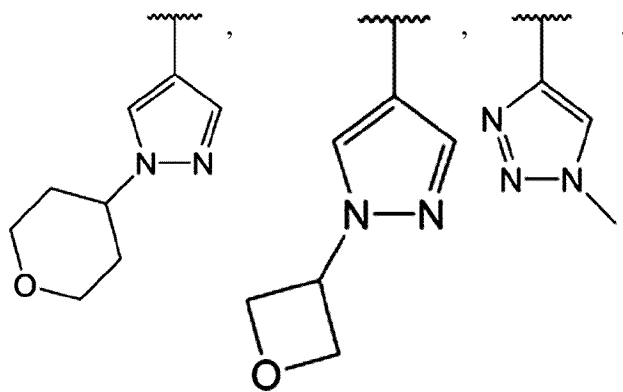
상기 R⁵는 -H, C₁₋₃의 알킬아미노카보닐, 비치환 또는 치환된 페닐, 옥소옥사졸리디논일, 다이옥시도싸이아졸리딘일, 옥소피롤리딘일, 다이옥시도싸이아지닌일, 옥소모르폴린일, 또는 피라졸일, 트리아졸일, 싸이아졸일, 옥사졸일, 피리딘일 및 이미다졸일로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 헤테로아릴은 C₁₋₃의 알킬, 플루오로, 및 O를 하나 이상 포함하는 4 내지 6 원자의 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 비수소 치환기로 치환 또는 비치환되거나 C₃₋₅의 사이클로알킬과 융합되어 이환 고리를 형성할 수 있고, 상기 치환된 페닐은 하이드록시 또는 C₁₋₃의 알킬로 치환되며, 여기서, 상기 C₁₋₃의 알킬은 아세틸피페라진 또는 C₃₋₆의 사이클로알킬피페라진이 치환된 것인, 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 7]

제 1항에 있어서,

상기 R⁵는 -H,





화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 8]

제 1항에 있어서,

상기 X가 CH인 경우,

상기 R¹은 사이아노 또는 트라이플루오로메틸이고;

상기 R²는 -NHA¹이고, 여기서 상기 A¹은 C₃₋₇의 사이클로알킬이며,

상기 R³은 C₁₋₆의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이고 상기 R⁴는 -H이거나, 상기 R³ 및 R⁴는 이들이 결합된 탄소 원자가 속한 벤젠 고리와 함께 O를 하나 이상 포함하는 9 내지 10원자의 이환 고리(bicyclic ring)를 형성하며,

상기 R⁵는 옥소피롤리딘일이고, 및

상기 R⁶은 -H인,

화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 9]

제 1항에 있어서,

상기 X가 N인 경우,

상기 R¹은 -H, 클로로, 플루오로, 브로모, 아이오도, 사이아노 또는 트라이플루오로메틸이고,

상기 R²는 C₃₋₇의 사이클로알킬, 사이클로헥센일, -NHA¹, 또는 -OA²이며,

상기 A¹은 C₁₋₆의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C₃₋₇의 사이클로알킬, 또는 O를 포함하는 3 내지 6 원자의 헤테로사이클로알킬이고,

여기서, 상기 A¹이 C₁₋₆의 직쇄 또는 분지쇄 알킬인 경우, 상기 알킬은 C₃₋₆의 사이클로알킬, C₁₋₃의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설폰일, C₁₋₃의

알킬아미노설폰일 및 C₁₋₃의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시로 이루어진

군으로부터 선택되는 하나 이상의 비수소 치환기로 치환되거나

비치환되고,

상기 A¹이 C₃₋₇의 사이클로알킬인 경우, 상기 사이클로알킬은 하나 이상의 플루오로로 치환되거나 비치환되며,

상기 A¹이 O를 포함하는 3 내지 6 원자의 헤테로사이클로알킬인 경우,

상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 C₁₋₃의 직쇄 알킬로 치환되거나 비치환되고,

상기 A²는 C₃₋₆의 사이클로알킬이며, 여기서, 상기 사이클로알킬은 C₁₋₃의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 하이드록시기 중 하나 이상의 비수소 치환기로 치환되거나 비치환되고,

상기 R³은 -H, C₁₋₄의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시 또는 아크릴아마이드이고,

여기서, 상기 C₁₋₄의 직쇄 알콕시는 트라이플루오로메틸로 비치환되거나 치환되고, 상기 R⁴는 -H 또는 C₁₋₃의 직쇄 알콕시이거나,

상기 R³ 및 R⁴는 이들이 결합된 탄소 원자가 속한 벤젠 고리와 함께 O를 하나 이상 포함하는 9 내지 10 원자의 이환 고리(bicyclic ring)를 형성하며,

상기 R⁵는 -H, C₁₋₃의 알킬아미노카보닐, 비치환 또는 치환된 페닐, 옥소옥사졸리디논일, 다이옥시도싸이아졸리딘일, 옥소피롤리딘일, 다이옥시도싸이아지닌일, 옥소모르폴린일, 또는 피라졸일, 트리아졸일, 싸이아졸일, 옥사졸일, 피리딘일 및 이미다졸일로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 헤테로아릴은 C₁₋₃의 알킬, 플루오로, 및 O를 하나 이상 포함하는 4 내지 6 원자의 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 비수소 치환기로 치환 또는 비치환되거나 C₃₋₅의 사이클로알킬과 융합되어 이환 고리를 형성할 수 있고, 상기 치환된 페닐은 하이드록시 또는 C₁₋₃의 알킬로 치환되며, 여기서, 상기 C₁₋₃의 알킬은 아세틸피페라진 또는 C₃₋₆의 사이클로알킬피페라진이 치환된 것이며, 및
상기 R⁶은 -H, 할로젠 또는 C₁₋₃의 직쇄 알킬인,
화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

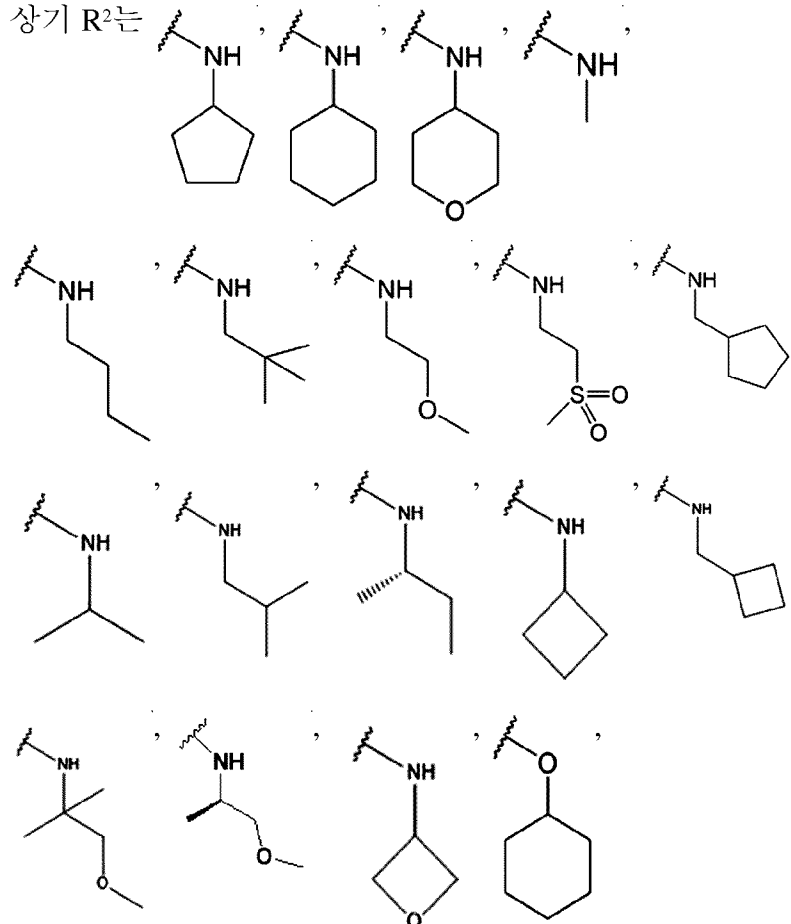
[청구항 10]

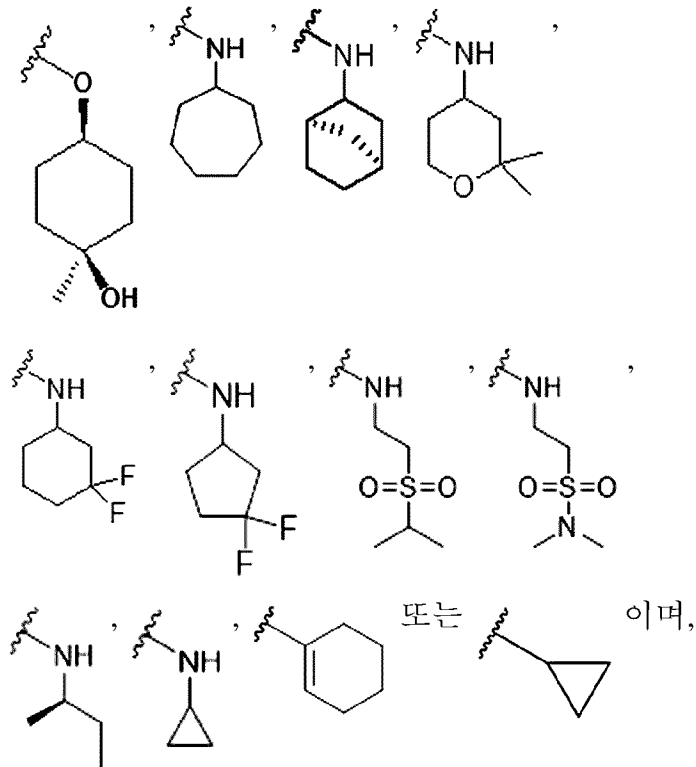
제 1항에 있어서,

상기 X가 N인 경우,

상기 R¹은 -H, 클로로, 사이아노 또는 트라이플루오로메틸이고,

상기 R²는





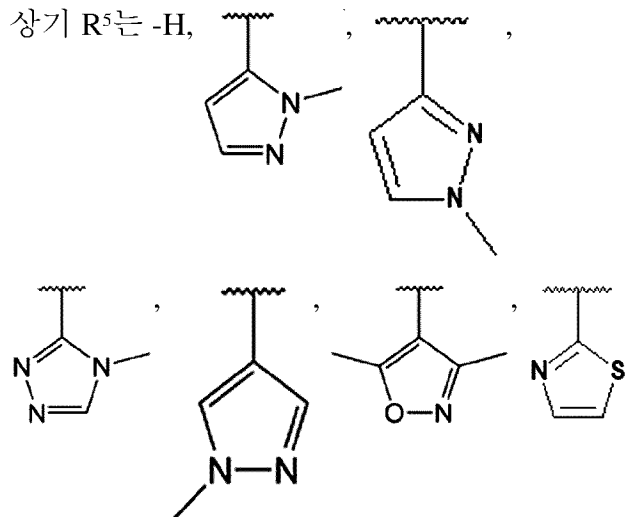
상기 R³은 -H, C₁₄의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시 또는 아크릴아마이드이고, 여기서, 상기 C₁₄의 직쇄 알콕시는 트라이플루오로메틸로 비치환되거나 치환되고,

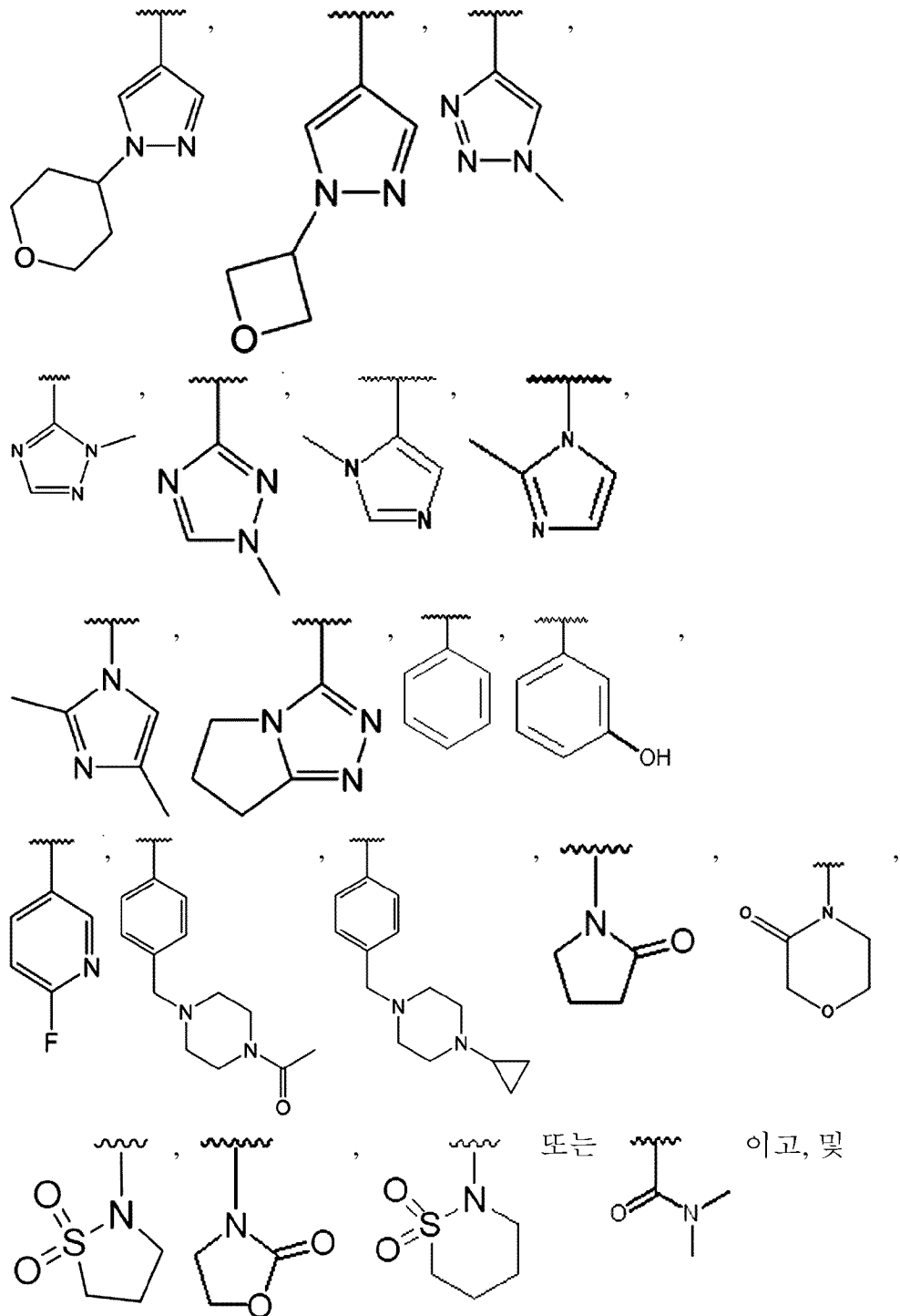
상기 R⁴는 -H 또는 C₁₃의 직쇄 알콕시이거나,

상기 R³ 및 R⁴는 이들이 결합된 탄소 원자가 속한 벤젠 고리와 함께 O를 하나 이상 포함하는 9 내지 10 원자의 이환 고리(bicyclic ring)를 형성하고, 상기 9 내지 10 원자의 이환 고리(bicyclic ring)는

다이하이드로벤조다이옥신 또는 다이하이드로벤조퓨란이며,

상기 R⁵는 -H,





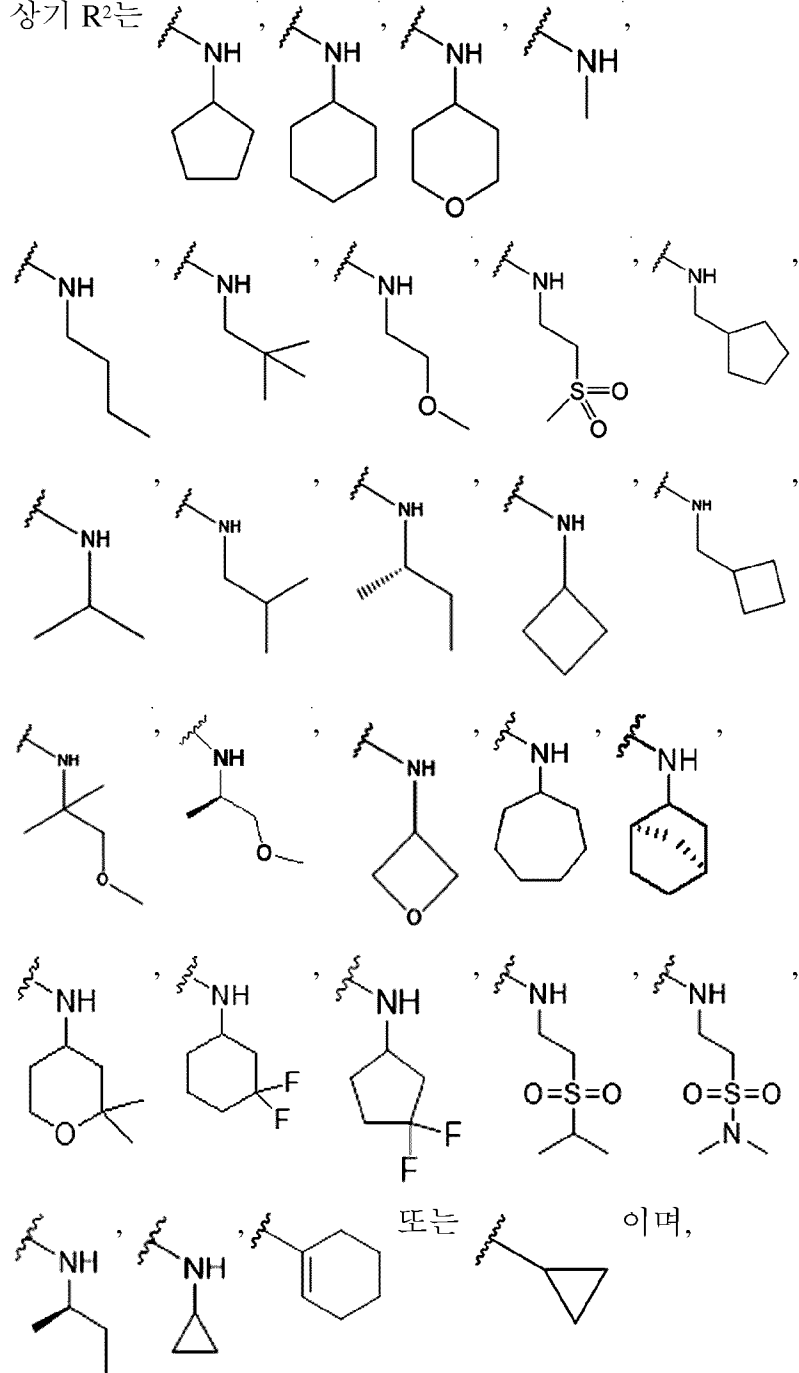
상기 R⁶은 -H, 할로젠 또는 C₁₋₃의 직쇄 알킬인,
 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의
 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 11]

제 10항에 있어서,

상기 X가 N이고, 상기 R³ 및 R⁴가 이들이 결합된 탄소 원자가 속한 벤젠
 고리와 함께 다이하이드로벤조다이옥신 또는 다이하이드로벤조퓨란의
 이환고리를 형성하는 경우,

상기 R¹은 -H, 클로로, 사이아노 또는 트라이플루오로메틸이고,
 상기 R²는



상기 R⁵는

-H, , ,  또는  이고, 및

상기 R⁶은 -H인 것인,

화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 12]

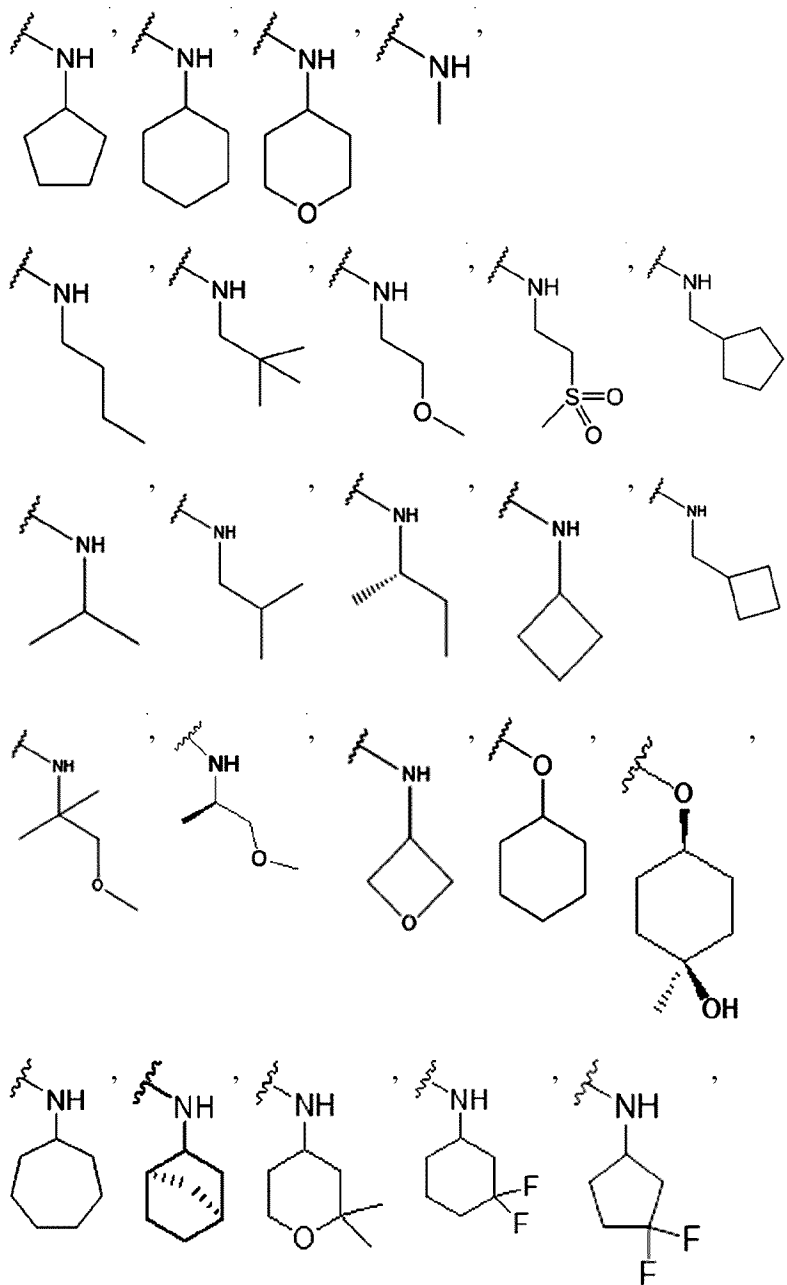
제 10항에 있어서,

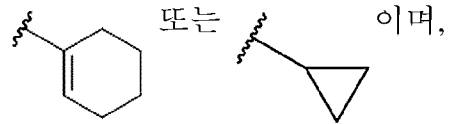
상기 X가 N이고, 상기 R³가 -H, C₁₋₄의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시 또는 아크릴아마이드이고, 여기서, 상기 C₁₋₄의 직쇄 알콕시는

트라이플루오로메틸로 비치환되거나 치환되고, 및 상기 R⁴는 -H 또는 C₁₋₃의 직쇄 알콕시인 경우,

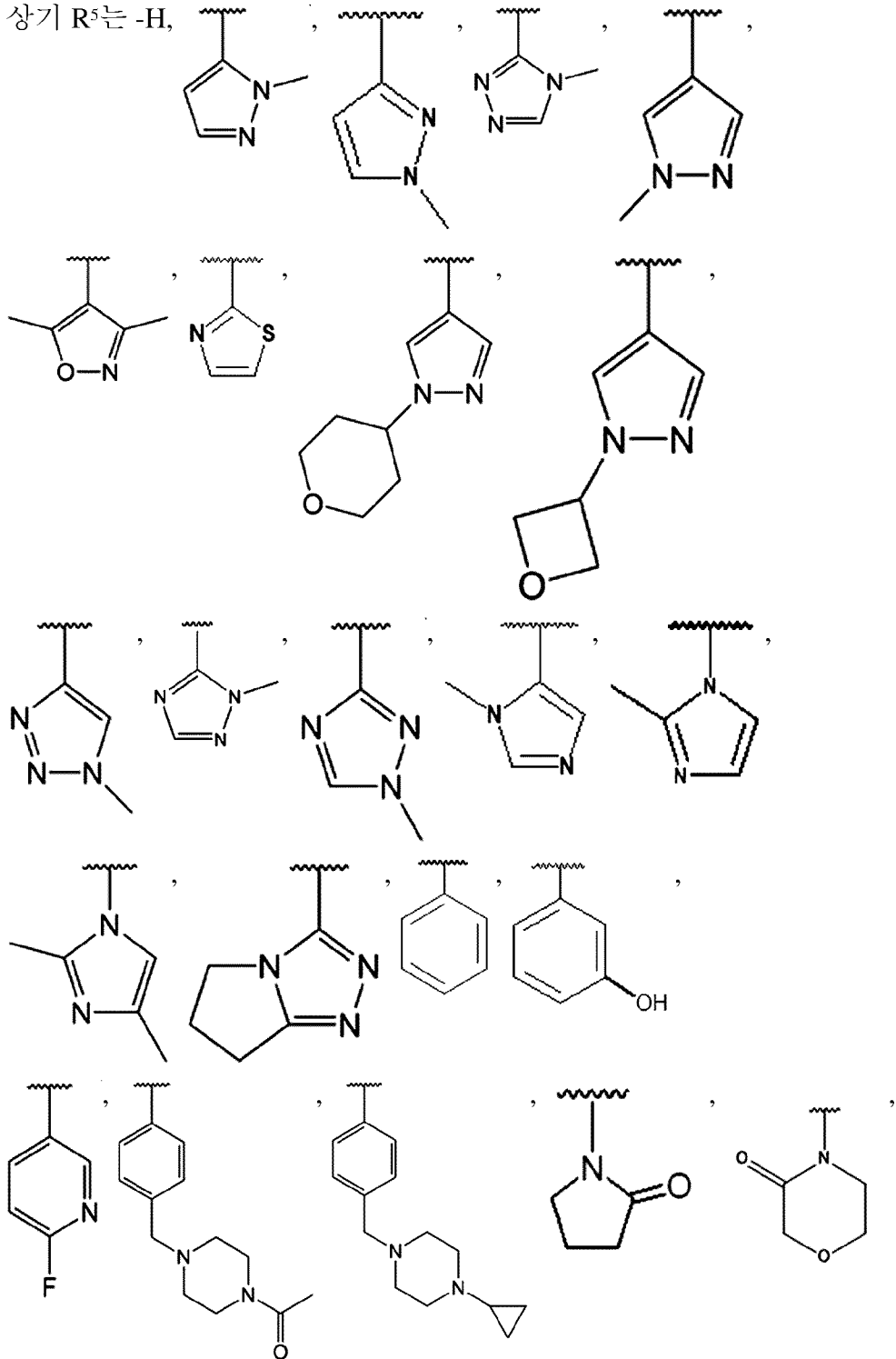
상기 R¹은 -H, 클로로, 사이아노 또는 트라이플루오로메틸이며,

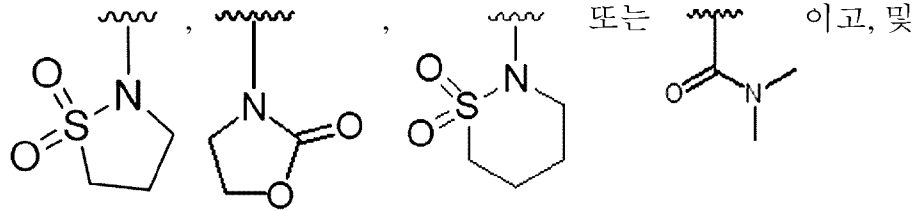
상기 R²는





상기 R⁵는 -H,





상기 R⁶은 -H, 할로젠 또는 C₁₋₃의 직쇄 알킬인,

화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 13]

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인, 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

- (1)(S)-4-(*sec*-부틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (2)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)페닐)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (3)4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소옥사졸리디논-3-일)페닐)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴; (4)*N*⁴-사이클로헥실-*N*²-(2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2,4-다이아민; (5)5-클로로-*N*⁴-사이클로헥실-*N*²-(2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2,4-다이아민; (6)*N*⁴-사이클로헥실-*N*²-(2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)-5-(트라이플루오로메틸)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2,4-다이아민; (7)4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (8)4-((사이클로펜틸메틸)아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (9)2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)아미노)-4-(메틸아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴; (10)(*R*)-4-(*Sec*-부틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (11)4-(부틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(4-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (12)2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)아미노)-4-(네오펜틸아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (13)2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)아미노)-4-((2-메톡시에틸)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (14)2-((2-메톡시-4-(4-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-4-((2-

메틸설폰일)에틸)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (15)2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (16)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (17)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(싸이아졸-2-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (18)4-(사이클로헥실아미노)-2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (19)4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (20)4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (21)2-((4'-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-4-(사이클로헥실아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (22)4-(사이클로헥실아미노)-2-((4'-((4-사이클로프로필피페라진-1-일)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (23)2-((4'-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸)-3-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-4-(사이클로헥실아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (24)4-(사이클로헥실아미노)-2-((4-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (25)4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (26)4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (27)4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (28)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((2-아이소부톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (29)2-((4-(1,1-다이옥시도아이소싸이아졸리딘-2-일)-3-플루오로페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (30)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (31)4-(사이클로헥실아미노)-2-((4-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸-3-일)-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (32)4-((1S,4S

-)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실옥시)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (33)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-7-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (34)4-(사이클로헥실아미노)-2-((4-(2,4-다이메틸-1H-이미다졸-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (35)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((2-메톡시-5-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (36)4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-에톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (37)4-(사이클로헥실아미노)-2-((4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (38)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (39)4-(사이클로헥실아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (40)2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (41)2-((4'-(4-아세틸피페라진-1-일)메틸)-3-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-4-(사이클로펜틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (42)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (43)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (44)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (45)4-(사이클로헥실옥시)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (46)4-사이클로프로필-2-((2-에톡시-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (47)1-(4-((4-(사이클로펜틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피롤리딘-2-온;
- (48)1-(4-((4-(사이클로헥실아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피롤리딘-2-온;
- (49)4-((2-메톡시에틸)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보

나이트릴; (50)4-((사이클로펜틸메틸)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;

(51)1-(3-메톡시-4-((4-(메틸아미노)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)페닐)피롤리딘-2-온;

(52)1-(4-((4-(사이클로펜틸아미노)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피롤리딘-2-온;

(53)1-(4-((4-(사이클로헥실아미노)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피롤리딘-2-온;

(54)2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-4-(메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;

(55)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;

(56)4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;

(57)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(1,1-다이옥시도-1,2-싸이아지난-2-일)-3-플루오로페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;

(58)2-((4-(1,1-다이옥시도-1,2-싸이아지난-2-일)-3-플루오로페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (59)4-(사이클로헥실아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (60)2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-4-(네오펜틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (61)4-(((1R,4S)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;

(62)1-(4-((4-(사이클로헥실아미노)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)아미노)-3-메톡시페닐)피롤리딘-2-온;

(63)4-(사이클로펜틸아미노)-6-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보나이트릴;

(64)4-(사이클로헥실아미노)-6-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보나이트릴;

(65)4-(아이소프로필아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;

(66)4-(아이소뷰틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;

(67)4-(뷰틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H

-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (68)(S)-4-(*sec*-
 -부틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로
 로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (69)4-(사이클로부틸아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)
 아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (70)4-((사이클로부틸메틸)아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)
 페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (71)4-((사이클로펜틸메틸)아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)
 페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (72)4-((1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤
 리딘-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (73)2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-4-(옥세탄-3-일아
 미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (74)2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드
 로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (75)2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-
 5-일)아미노)-4-(메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (76)4-(아이소프로필아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이
 드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보
 나이트릴;
 (77)2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-4-(네오펜틸아미
 노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (78)4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-메톡시-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)
 아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (79)4-(사이클로헥실아미노)-2-((8-(2-옥소피롤리딘-1-일)-2,3-다이하이드
 δρο벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나
 이트릴;
 (80)4-(사이클로헥실아미노)-2-((4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-7H
 -피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (81)4-(사이클로헥실아미노)-2-((2-메톡시-4-(3-옥소모르폴리노)페닐)아미
 노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (82)4-(사이클로부틸아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이
 드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보
 나이트릴; (83)4-((2-(아이소프로필설폰일)에틸)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H
 -피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피
 롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (84)2-((8-(1-메틸-1H
 -피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-4-((2-(
 메틸설폰일)에틸)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;

(85)2-((5-시아아노-2-((8-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)-*N,N*-다이메틸에테인-1-설포아마이드; (86)4-((5-클로로-4-(((1*S*,4*S*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)옥시)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2-일)아미노)-*N,N*-다이메틸-3-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)벤즈아마이드; (87)4-(사이클로펜틸아미노)-6-((2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-카보나이트릴; (88)4-(사이클로펜틸아미노)-6-((8-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-카보나이트릴; (89)2-((8-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴; (90)2-((2-메톡시-4-(4-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴; (91)2-((4-(3,5-다이메틸이소옥사졸-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴; (92)2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴; (93)2-((2-메톡시-4-(2-메틸-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴; (94)4-((2-메톡시에틸)아미노)-2-((8-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴; (95)2-((2-메톡시-4-(4-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-4-((2-메톡시에틸)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴; (96)2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-4-((2-메톡시에틸)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴; (97)2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)아미노)-4-((2-메톡시에틸)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴; (98)2-((2-메톡시-4-(2-메틸-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)아미노)-4-((2-메톡시에틸)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴; (99)4-(사이클로프로필아미노)-2-((8-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴; (100)4-((사이클로부틸메틸)아미노)-2-((8-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴; (101)(*R*

-)-4-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)-2-((8-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (102)2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (103)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (104)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (105)4-(사이클로헥실아미노)-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴; (106)*N*²-(2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)-*N*⁴-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2,4-다이아민;
- (107)*N*²-(8-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)-*N*⁴-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2,4-다이아민; (108)1-(8-((4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)피롤리딘-2-온;
- (109)4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)-2-((8-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (110)4-((3,3-다이플루오로사이클로펜틸)아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (111)4-사이클로프로필-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (112)4-사이클로프로필-2-((8-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴; (113)*N*⁴-사이클로펜틸-*N*²-(2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2,4-다이아민; (114)*N*⁴-사이클로펜틸-*N*²-(8-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2,4-다이아민;
- (115)4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (116)4-((3,3-다이플루오로사이클로펜틸)아미노)-2-((8-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-카보나이트릴; (117)*N*²

-(2-메톡시-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-N⁴-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-다이아민; (118)N²-(2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-N⁴-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-다이아민; (119)2-((3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (120)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (121)4-(사이클로헥실아미노)-2-((3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (122)2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (123)4-(사이클로헥실아미노)-2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (124)2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (125)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (126)4-(사이클로헥실아미노)-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (127)5-클로로-N⁴-사이클로펜틸-N²-(2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-다이아민; (128)5-클로로-N⁴-사이클로펜틸-N²-(8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-다이아민; (129)4-(사이클로헥세-1-엔-1-일)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (130)4-(사이클로헥세-1-엔-1-일)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (131)N²-(4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-2-메톡시페닐)-N⁴-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-다이아민; (132)N⁴-사이클로펜틸-N²-(2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-다이아민; (133)N⁴-사이클로펜틸-N²-(8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)-5-(트라이플루

- 오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-다이아민;
- (134)2-((3-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (135)2-((3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (136)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (137)4-(사이클로헥실아미노)-2-((3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (138)2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-3-메톡시페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (139)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-3-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (140)4-(사이클로헥실아미노)-2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-3-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (141)2-((3'-하이드록시-3-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (142)N-(2-((5-사이아노-4-(사이클로펜틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아크릴아마이드;
- (143)4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-2-((2-메톡시-4-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (144)4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (145)4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (146)4-(((1R,4S)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)-2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (147)4-(((1R,4S)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (148)4-(((1R,4S)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)-2-((8-(2-옥소피롤리딘-1-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
- (149)4-(사이클로헵틸아미노)-2-((4-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-2-메

독시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (150)4-(사이클로헥틸아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2,3-다이하이
 드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보
 나이트릴;
 (151)4-(사이클로헥틸아미노)-2-((8-(2-옥소피롤리딘-1-일)-2,3-다이하이드
 로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나
 이트릴;
 (152)4-((3,3-다이플루오로사이클로헥실)아미노)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1
 H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (153)4-((3,3-다이플루오로사이클로헥실)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸
 -5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3
 -d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (154)4-((3,3-다이플루오로사이클로헥실)아미노)-2-((2-메톡시-4-(4-메틸-4
 H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보
 나이트릴;
 (155)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(1,1-다이옥시도-1,2-싸이아지난-2-일)
 -2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (156)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(1,1-다이옥시도-1,2-싸이아지난-2-일)
 페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (157)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(1,1-다이옥시도아이소싸이아졸리딘-
 2-일)-2-메톡시페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (158)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(1,1-다이옥시도아이소싸이아졸리딘-
 2-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (159)4-((3,3-다이플루오로사이클로펜틸)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸
 -4-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3
 -d]피리미딘-5-카보나이트릴; (160)2-((8-(1-메틸-1H
 -피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-4-(옥
 세탄-3-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (161)2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-4-(옥세탄-3-일
 아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;
 (162)4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-2-((3-메톡시
 -4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카
 보나이트릴;
 (163)2-((4-(1,1-다이옥시도-1,2-싸이아지난-2-일)-2-메톡시페닐)아미노)-4-
 ((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카
 보나이트릴;
 (164)2-((4-(1,1-다이옥시도-1,2-싸이아지난-2-일)페닐)아미노)-4-((테트라
 하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트

릴;

(165)2-((4-(1,1-다이옥시도아이소싸이아졸리딘-2-일)-2-메톡시페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;

(166)2-((4-(1,1-다이옥시도아이소싸이아졸리딘-2-일)페닐)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (167)(R)-2-((2-메톡시-4-(2-메틸-1H

-이미다졸-1-일)페닐)아미노)-4-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (168)(R)-2-((2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)아미노)-4-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (169)(R

)-4-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)-2-((8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;

(170)2-((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;

(171)2-((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)아미노)-4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴; (172) N^4 -(2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)- N^2 -(8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-디아민;

(173)4-(사이클로펜틸아미노)-2-((4-(1,1-다이옥시도아이소싸이아졸리딘-2-일)-3-플루오로페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보나이트릴;

(174)2-(3-메톡시-4-((4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)페닐)아이소싸이아졸리딘 1,1-다이옥사이드; (175)2-(3-메톡시-4-((4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)페닐)-1,2-싸이아지난 1,1-다이옥사이드;

(176)2-(4-((4-(사이클로펜틸아미노)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아이소싸이아졸리딘

1,1-다이옥사이드;

(177)2-(4-((4-(사이클로펜틸아미노)-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)-1,2-싸이아지난

1,1-다이옥사이드.

[청구항 14]


제 1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

- [청구항 15] 제 14항에 있어서,
 상기 화합물은 JAK2, SNARK, TTK, YSK4, JNK1, FLT3, PRKCE, CAMKK1, JNK3, TYK2, RSK2, CAMKK2, ULK3, ULK1, RSK4, TRKB, LRRK2, JNK3, AAK1, GAK, SBK1, TYK2, CAMK2D, MAP3K2, KIT, CSNK1D, CSNK1E, MEK4, RIOK1, DYRK1B, PKN2, FLT3, JNK2, RIPK5, MEK3, ABL1, MAPKAPK2, GRK4 및 SRPK3로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질 키나아제에 대하여 저해 활성을 나타내는 것을 특징으로 하는 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 16] 제 14항에 있어서,
 상기 화합물은 TTK 키나아제에 대해 저해 활성을 나타내는 것을 특징으로 하는 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 17] 제 14항에 있어서,
 상기 암은 가성점액종, 간내 담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 균상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병, 만성림프구백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터팽대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 성상세포종, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암, 수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 악성 연부조직 암, 악성골암, 악성림프종, 악성중피종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 율름스암, 유방암, 삼중음성유방암, 육종, 음경암, 인두암, 임신용모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성 골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암, 척수암, 청신경초종, 철허암, 침샘암, 카포시 육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 횡문근육종, 후두암, 흉막암, 혈액암 및 흉선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것인, 약학적 조성물.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/003558

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>C07D 471/04(2006.01)i, A61K 31/437(2006.01)i, A61K 31/519(2006.01)i, C07D 487/04(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i, A23L 29/00(2016.01)i, A23L 33/10(2016.01)i</i> According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 471/04; A23L 33/10; A61K 31/416; A61K 31/437; C07D 231/56; C07D 519/00; A61K 31/519; C07D 487/04; A61P 35/00; A23L 29/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus), Google & Keywords: pyrrolo[2,3-d]pyrimidine, TTK kinase, cancer		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-1896568 B1 (DAEGU-GYEONGBUK MEDICAL INNOVATION FOUNDATION et al.) 10 September 2018 See claims 1, 5, 7-9; paragraphs [0284], [0413].	1-17
A	WO 2012-123745 A1 (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED) 20 September 2012 See abstract; claims 1, 12-14, 17, 20.	1-17
A	WO 2016-010886 A1 (SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC.) 21 January 2016 See claims 1, 17, 25.	1-17
A	WO 2011-123937 A1 (UNIVERSITY HEALTH NETWORK) 13 October 2011 See claims 1, 44.	1-17
A	WO 2015-128676 A1 (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED) 03 September 2015 See the entire document.	1-17
PX	LEE, Y. et al. Abstract 2211: Discovery of orally available and potent MPS1(TTK) kinase inhibitors for anti-cancer drugs. In: AACR Annual Meeting 2019. American Association for Cancer Research. July 2019, vol. 79, no. 13, supplement, page 2211 See the entire document. This document is a known document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 JUNE 2020 (30.06.2020)		Date of mailing of the international search report 30 JUNE 2020 (30.06.2020)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/003558

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	<p>CHOI, H. G. et al. Novel Mps1/TTK kinase inhibitors for Triple-negative breast cancer (TNBC). In: 2019 Fall International Convention of The Pharmaceutical Society of Korea. Intergrating Vision and Mission for Pharmaceutical Science Communities. Yeosu Expo Convention Center, Korea. 14 October 2019, page 87</p> <p>See the entire document.</p> <p>This document is a known document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.</p>	1-17
PX	<p>LEE, Y. et al. Novel MPS1/TTK Kinase Inhibitors for Breast Cancer. 한양대 ERICA BK21 플러스 바이오나노융합인력사업단(Hanyang University ERICA BK21 Plus Graduate Program for Bionano Fusion Technology). 16 October 2019</p> <p>See the entire document.</p> <p>This document is a known document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.</p>	1-17
PX	<p>LEE, Y. et al. Novel Mps1/TTK kinase inhibitors for triple-negative breast cancer (TNBC). In: 2020 제5회 하이원 신약개발 심포지아(2020 5th HIGH1 the Development of New Pharmaceuticals Symposium). 08 January 2020</p> <p>See the entire document.</p> <p>This document is a known document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.</p>	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/003558

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date		
KR 10-1896568 B1	10/09/2018	AU 2018-239798 A1	31/10/2019		
		BR 112019019872 A2	22/04/2020		
		CA 3057591 A1	27/09/2018		
		CN 110662745 A	07/01/2020		
		EP 3604304 A1	05/02/2020		
		WO 2018-174650 A1	27/09/2018		
		WO 2018-174650 A9	27/09/2018		
		WO 2012-123745 A1	20/09/2012	AU 2012-228090 A1	03/10/2013
AU 2012-228090 B2	30/03/2017				
CA 2830143 A1	20/09/2012				
CA 2830143 C	01/10/2019				
CN 103517903 A	15/01/2014				
CN 103517903 B	01/03/2017				
EP 2686318 A1	22/01/2014				
EP 2686318 B1	09/03/2016				
ES 2573778 T3	10/06/2016				
JP 2014-508185 A	03/04/2014				
JP 6027989 B2	16/11/2016				
US 2013-0345181 A1	26/12/2013				
US 9371319 B2	21/06/2016				
WO 2016-010886 A1	21/01/2016			AU 2015-289929 A1	02/03/2017
				CA 2955009 A1	21/01/2016
		CN 106715427 A	24/05/2017		
		EA 201790189 A1	30/11/2017		
		EP 3169686 A1	24/05/2017		
		EP 3169686 A4	24/01/2018		
		JP 2017-520603 A	27/07/2017		
		KR 10-2017-0024120 A	06/03/2017		
		US 2016-0008365 A1	14/01/2016		
		US 2017-0173024 A1	22/06/2017		
		US 9623028 B2	18/04/2017		
		WO 2011-123937 A1	13/10/2011	None	
WO 2015-128676 A1	03/09/2015	AU 2015-221956 A1	07/07/2016		
		AU 2015-221956 B2	09/05/2019		
		CA 2939058 A1	03/09/2015		
		CN 106459035 A	22/02/2017		
		CN 106459035 B	06/04/2018		
		EP 3110816 A1	04/01/2017		
		EP 3110816 B1	19/06/2019		
		EP 3575299 A1	04/12/2019		
		ES 2739148 T3	29/01/2020		
		JP 2017-506661 A	09/03/2017		
		JP 6440728 B2	19/12/2018		
		RU 2016137789 A	03/04/2018		
		RU 2016137789 A3	23/10/2018		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/003558

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		RU 2693460 C2	03/07/2019
		US 10399974 B2	03/09/2019
		US 2016-0362409 A1	15/12/2016
		US 2018-0194761 A1	12/07/2018
		US 9902721 B2	27/02/2018

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 471/04(2006.01)i, A61K 31/437(2006.01)i, A61K 31/519(2006.01)i, C07D 487/04(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i, A23L 29/00(2016.01)i, A23L 33/10(2016.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 471/04; A23L 33/10; A61K 31/416; A61K 31/437; C07D 231/56; C07D 519/00; A61K 31/519; C07D 487/04; A61P 35/00; A23L 29/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus), Google & 키워드: 피롤로[2,3-d]피리미딘 (pyrrolo[2,3-d]pyrimidine), TTK 키나아제 (TTK kinase), 암 (cancer)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-1896568 B1 (재단법인 대구경북첨단의료산업진흥재단 등) 2018.09.10 청구항 1, 5, 7-9; 단락 [0284], [0413]	1-17
A	WO 2012-123745 A1 (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED) 2012.09.20 요약; 청구항 1, 12-14, 17, 20	1-17
A	WO 2016-010886 A1 (SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC) 2016.01.21 청구항 1, 17, 25	1-17
A	WO 2011-123937 A1 (UNIVERSITY HEALTH NETWORK) 2011.10.13 청구항 1, 44	1-17
A	WO 2015-128676 A1 (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED) 2015.09.03 전문	1-17
PX	LEE, Y. 등, "Abstract 2211: Discovery of orally available and potent MPS1 (TTK) kinase inhibitors for anti-cancer drugs", In: AACR Annual Meeting 2019, American Association for Cancer Research, 2019.07, 제79권, 제13호 서플리먼트, 페이지 2211 전문 본 문헌은 출원인에 의해 `신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.	1-17

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

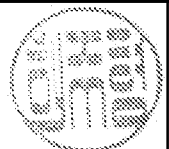
- “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
- “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
- “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 “X”에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
- “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
- “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
- “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
- “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
- “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
- “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
- “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일
2020년 06월 30일 (30.06.2020)

국제조사보고서 발송일
2020년 06월 30일 (30.06.2020)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
허주형
전화번호 +82-42-481-8150



C(계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	<p>CHOI, H. G. 등, "Novel Mps1/TTK kinase inhibitors for Triple-negative breast cancer(TNBC)", In: 2019 Fall International Convention of The Pharmaceutical Society of Korea, Intergrating Vison and Mission for Pharmaceutical Science Communities, Yeosu Expo Convention Center, Korea, 2019.10.14, 페이지 87 전문 본 문헌은 출원인에 의해 '신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.</p>	1-17
PX	<p>LEE, Y. 등, "Novel MPS1/TTK Kinase Inhibitors for Breast Cancer", 한양대 ERICA BK21 플러스 바이오토크놀로지융합인력사업단, 2019.10.16 전문 본 문헌은 출원인에 의해 '신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.</p>	1-17
PX	<p>LEE, Y. 등, "Novel Mps1/TTK kinase inhibitors for triple-negative breast cancer (TNBC)", In: 2020 제5회 하이원 신약개발 심포지아, 2020.01.08 전문 본 문헌은 출원인에 의해 '신규성 상실의 예외'가 선언된 문헌임.</p>	1-17

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1896568 B1	2018/09/10	AU 2018-239798 A1 BR 112019019872 A2 CA 3057591 A1 CN 110662745 A EP 3604304 A1 WO 2018-174650 A1 WO 2018-174650 A9	2019/10/31 2020/04/22 2018/09/27 2020/01/07 2020/02/05 2018/09/27 2018/09/27
WO 2012-123745 A1	2012/09/20	AU 2012-228090 A1 AU 2012-228090 B2 CA 2830143 A1 CA 2830143 C CN 103517903 A CN 103517903 B EP 2686318 A1 EP 2686318 B1 ES 2573778 T3 JP 2014-508185 A JP 6027989 B2 US 2013-0345181 A1 US 9371319 B2	2013/10/03 2017/03/30 2012/09/20 2019/10/01 2014/01/15 2017/03/01 2014/01/22 2016/03/09 2016/06/10 2014/04/03 2016/11/16 2013/12/26 2016/06/21
WO 2016-010886 A1	2016/01/21	AU 2015-289929 A1 CA 2955009 A1 CN 106715427 A EA 201790189 A1 EP 3169686 A1 EP 3169686 A4 JP 2017-520603 A KR 10-2017-0024120 A US 2016-0008365 A1 US 2017-0173024 A1 US 9623028 B2	2017/03/02 2016/01/21 2017/05/24 2017/11/30 2017/05/24 2018/01/24 2017/07/27 2017/03/06 2016/01/14 2017/06/22 2017/04/18
WO 2011-123937 A1	2011/10/13	없음	
WO 2015-128676 A1	2015/09/03	AU 2015-221956 A1 AU 2015-221956 B2 CA 2939058 A1 CN 106459035 A CN 106459035 B EP 3110816 A1 EP 3110816 B1 EP 3575299 A1 ES 2739148 T3 JP 2017-506661 A JP 6440728 B2 RU 2016137789 A RU 2016137789 A3	2016/07/07 2019/05/09 2015/09/03 2017/02/22 2018/04/06 2017/01/04 2019/06/19 2019/12/04 2020/01/29 2017/03/09 2018/12/19 2018/04/03 2018/10/23

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

RU 2693460 C2	2019/07/03
US 10399974 B2	2019/09/03
US 2016-0362409 A1	2016/12/15
US 2018-0194761 A1	2018/07/12
US 9902721 B2	2018/02/27