



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0052797
(43) 공개일자 2024년04월23일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/506</i> (2006.01)
 <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>A61P 37/00</i> (2006.01)
 <i>C07D 405/14</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 401/14</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/506</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7009721
 (22) 출원일자(국제) 2022년08월25일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년03월22일
 (86) 국제출원번호 PCT/KR2022/012696
 (87) 국제공개번호 WO 2023/027518
 국제공개일자 2023년03월02일</p> <p>(30) 우선권주장
 63/237,647 2021년08월27일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 주식회사유한양행
 서울특별시 동작구 노량진로 74 (대방동)
 얀센 바이오테크 인코포레이티드
 미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브
 800/850</p> <p>(72) 발명자
 이병문
 경기도 화성시 동탄대로시범길 20, 1411-603
 이현주
 경기도 수원시 영통구 동탄원천로881번길 35,
 505-403
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 오국진</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 **EGFR 억제제로서의 치환된 아미노피리딘 화합물**

(57) 요약

본 발명은 EGFR의 특정 돌연변이된 형태에 대한 억제 활성을 나타내는 신규의 아미노피리딘 화합물 및 약학적으로 허용가능한 조성물을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

C07D 405/14 (2013.01)

(72) 발명자

이규진

경기도 용인시 기흥구 한보라1로 91, 603-2402

최수빈

경기도 화성시 동탄순환대로17길 15, 2425-804

박솔

경기도 용인시 기흥구 금화로11번길 10, 309-1401

김희준

경기도 화성시 동탄순환대로20길 70, 2215-1403

김미송

경기도 수원시 영통구 영일로 8, #605

윤영애

경기도 성남시 수정구 수정로 319, 133-1005

현관훈

인천광역시 부평구 세월천로 16, 119-1103

김태균

경기도 화성시 동탄반석로 70, 432-901

심재영

경기도 용인시 기흥구 동백8로 89, 2605-1702

브라이언 마리안 씨.

미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 1400 맥킨
알디

쿠덕 스코트

미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 1400 맥킨
알디

로버트슨 제임스 캠프벨

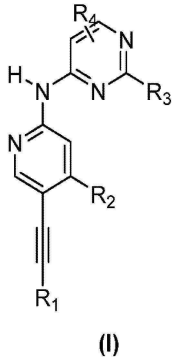
미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 1400 맥킨
알디

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,



식 중,

R_1 은

-H;

-Si(C_{1-6} 알킬)₃;

OH, 할로젠, C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 시클로알킬, -NHC₁₋₆ 알킬, -NHC₁₋₆ 할로알킬, -N(C_{1-6} 알킬)₂, -N(C_{1-6} 할로알킬)₂, -NHC(O) C_{1-6} 알킬, -NHC(O) C_{1-6} 할로알킬, -NHC(O) C_{3-6} 시클로알킬, -NHC(O)-4-7원의 헤테로시클릴, -C(O)-4-7원의 헤테로시클릴, 및 C_{1-6} 알킬, 할로젠, OH, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬;

C_{2-5} 알케닐;

-C(O)NHC₁₋₆ 알킬;

-C(O)N(C_{1-6} 알킬)₂;

-C(O)-4-7원의 헤테로시클릴;

OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 -NHC₁₋₆ 알킬;

OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 -N(C_{1-6} 알킬)₂; 및

-A-(R_{1A})_m로 이루어진 군으로부터 선택되고,

A는 C_{3-6} 시클로알킬; C_{6-10} 아릴; 4-8원의 헤테로시클릴; 및 5-10원의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R_{1A} 는

H;

OH;

NH₂;

할로젠;

OH, 할로젠, C₃₋₆ 시클로알킬, -NHC₁₋₆ 알킬, -NHC₃₋₆ 시클로알킬, -N(C₁₋₆ 알킬)₂, -C(O)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -C(O)N-4-7원의 헤테로시클릴, -NHC(O)C₁₋₆ 알킬, 및 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, 및 -C(O)C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬;

OH, 할로젠 및 -N(C₁₋₆ 알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬;

OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 -C(O)C₁₋₆ 알킬;

-C(O)N(C₁₋₆ 알킬)₂;

OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 -C(O)-4-7원의 헤테로시클릴;

4-7원의 헤테로시클릴로 선택적으로 치환된 -NHC₁₋₆ 알킬;

-N(C₁₋₆ 알킬)₂;

-S(O)₂C₁₋₆ 알킬;

-S(O)₂C₃₋₆ 시클로알킬;

옥소; 및

할로젠, -N(C₁₋₆ 알킬)₂로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -C(O)C₁₋₆ 알킬, 및 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-11원의 헤테로시클릴

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

m은 0-2의 정수이고,

R₂는 하나 이상의 OH로 선택적으로 치환된 -N(C₁₋₆ 알킬)₂; OH, 할로젠, C₃₋₆ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, -NHC₁₋₆ 알킬, 또는 -N(C₁₋₆ 알킬)₂로 선택적으로 치환된 -XC₁₋₆ 알킬; 및 -X(CH₂)_n-B-(R_{2A})_o로 이루어진 군으로부터 선택되고,

X는 결합, -NH- 또는 -O- 이고,

n은 0-1의 정수이고,

o는 0-3의 정수이고,

B는 C₃₋₇ 시클로알킬; C₆₋₁₀ 아릴; 4-12원의 헤테로시클릴; 및 5-6원의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R_{2A}는

H;

OH;

할로젠;

OH, 할로젠, -NHC₁₋₆ 알킬, -NHC₁₋₆ 할로알킬, -N(C₁₋₆ 알킬)₂, 4-7원의 헤테로시클릴, 및 C₁₋₃ 알콕시로 이루어진 군

으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬;

OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬;

하나 이상의 할로젠으로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-3} 알콕시;

$-C(O)NHC_{1-6}$ 알킬;

$-C(O)N(C_{1-6} 알킬)_2$;

$-C(O)NHC_{3-6}$ 시클로알킬;

OH, 할로젠, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6} 알킬)_2$, 및 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-NHC_{1-6}$ 알킬;

OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-NHC_{3-6}$ 시클로알킬;

OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-N(C_{1-6} 알킬)_2$;

$-NHC(O)C_{1-6}$ 알킬;

$-NHC(O)C_{3-6}$ 시클로알킬;

$-NHS(O)_2C_{1-6}$ 알킬;

$-S(O)_2C_{1-6}$ 알킬;

할로젠 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴;

$=O$; 및

$C(O)C_{1-6}$ 알킬

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

R_3 는 $Y-Q-(R_{3A})_p$ 이고,

Y 는 $-NH-$ 또는 결합이고,

p 는 0 내지 2의 정수이고,

Q 는 4-7원의 헤테로시클릴; C_{6-10} 아릴; 및 5-6원의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R_{3A} 는 H; 할로젠; 할로젠 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; C_{3-6} 시클로알킬; 4-7원의 헤테로시클릴; 1 내지 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $-S(O)_2C_{1-6}$ 알킬; 하나 이상의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $-S(O)_2C_{3-6}$ 시클로알킬; 및 $-S(O)_2N(C_{1-6} 알킬)$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

R_4 는 H, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1 이 H; $Si(C_{1-3} 알킬)_3$; OH, F, Cl, C_{1-3} 알콕시, $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-NHC_{1-4}$ 할로알킬, $-N(C_{1-4} 알킬)_2$,

$-N(C_{1-4} \text{ 할로알킬})_2$, $-NHC(O)C_{1-4}$ 알킬, $-NHC(O)C_{3-6}$ 시클로알킬, $-NHC(O)-4-6$ 원의 헤테로시클릴, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 $-C(O)-4-6$ 원의 헤테로시클릴, 및 C_{1-4} 알킬, F, Cl, OH, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4-6원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; C_{2-5} 알케닐; $-C(O)NHC_{1-6}$ 알킬; $-C(O)N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$; N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 $-C(O)-4-6$ 원의 헤테로시클릴; OH, F, 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-NHC_{1-4}$ 알킬; OH, F, 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$; 및 $A-(R_{1A})_m$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R_1 이 $-H$; $-Si(C_{1-6} \text{ 알킬})_3$; OH, 할로젠, C_{1-3} 알콕시, $-NHC(O)C_{1-6}$ 할로알킬, $-NHC(O)-4-7$ 원의 헤테로시클릴, $-C(O)-4-7$ 원의 헤테로시클릴, 및 옥소로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; C_{2-5} 알케닐; 및 $-A-(R_{1A})_m$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 4-7원의 헤테로시클릴이 모르폴린일, 피롤리딘일, 1,1-디옥소-1,4-티아지난일, 및 옥세탄일로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서, A가 C_{3-6} 시클로알킬; 페닐; 4-7원의 헤테로시클로알킬; 5-6원의 헤테로아릴; 및 9-10원의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서, A가 C_{3-6} 시클로알킬; 페닐; 피라졸일; 피리딘일; 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피라진일; 트리아졸일; 티아졸일; 피라진일; 테트라히드로피란일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 티엔일, 피리미딘일, 테트라히드로퓨란일, 이미다졸일, 피롤일, 피롤로[3,2-c]피리딘일, 옥세탄일, 7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄일, 및 1,1-디옥소-티올란일로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항에 있어서, R_{1A} 가 H; OH; NH_2 ; F; Cl; OH, F, Cl, C_{3-6} 시클로알킬, $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-NHC_{3-4}$ 시클로알킬, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-C(O)N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 $-C(O)N-4-7$ 원의 헤테로시클릴, $-NHC(O)C_{1-4}$ 알킬, F, Cl, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, 및 $-C(O)C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; OH, F, Cl 및 $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬; OH, F 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬; $-C(O)N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$; 1 내지 3개의 OH로 선택적으로 치환된 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 $-C(O)-4-7$ 원의 헤테로시클릴; N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 헤테로시클릴로 선택적으로 치환된 $-NHC_{1-6}$ 알킬; $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$; $-S(O)_2C_{1-6}$ 알킬; $-S(O)_2C_{3-6}$ 시클로알킬; 및 F, Cl, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$ 로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬,

C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-11원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제1항에 있어서, R_{1A} 가 OH, 할로젠, C_{3-6} 시클로알킬, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-NHC_{3-6}$ 시클로알킬, $-N(C_{1-6} 알킬)_2$, $-C(O)N(C_{1-6} 알킬)_2$, $-C(O)N$ -4-7원의 헤테로시클릴, $-NHC(O)C_{1-6}$ 알킬, 및 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; OH, 할로젠 및 $-N(C_{1-6} 알킬)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬; 및 할로젠, $-N(C_{1-6} 알킬)_2$ 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, 및 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제1항에 있어서, R_{1A} 가

H;

OH;

NH_2 ;

할로젠;

OH, 할로젠, C_{3-6} 시클로알킬, $-N(C_{1-6} 알킬)_2$, $-C(O)N(C_{1-6} 알킬)_2$, 및 할로젠, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬;

하나 이상의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬;

하나 이상의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬;

$-C(O)N(C_{1-6} 알킬)_2$;

하나 이상의 OH로 선택적으로 치환된 $-C(O)$ -4-7원의 헤테로시클릴;

4-7원의 헤테로시클릴로 선택적으로 치환된 $-NHC_{1-6}$ 알킬;

$-S(O)_2C_{1-6}$ 알킬;

$-S(O)_2C_{3-6}$ 시클로알킬; 및

C_{1-6} 알킬 및 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-11원의 헤테로시클릴

로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 4-7원의 헤테로시클릴 또는 4-11원의 헤테로시클릴이 테트라히드로피란일, 피페리딘일, 아제티딘일, 모르폴린일, 피페라진일, 디옥산일, 테트라히드로퓨란일, 및 옥세탄일로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제1항에 있어서, R_2 가 1 내지 3개의 OH로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-N(C_{1-6} \text{알킬})_2$; OH, F, Cl, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHC_{1-4}$ 알킬, 또는 $-N(C_{1-4} \text{알킬})_2$ 로 선택적으로 치환된 $-XC_{1-4}$ 알킬; 및 $X(CH_2)_n-B-(R_{2A})_o$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 X는 결합, $-NH-$ 또는 $-O-$ 이고; n은 0-1의 정수이고; o는 0-3의 정수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제1항에 있어서, R_2 가 하나 이상의 OH로 선택적으로 치환된 $-N(C_{1-6} \text{알킬})_2$; OH로 선택적으로 치환된 $-XC_{1-6}$ 알킬; 및 $-X(CH_2)_n-B-(R_{2A})_o$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제1항에 있어서, B가 C_{3-6} 시클로알킬; 페닐; N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4-11원의 헤테로시클로알킬; 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제1항에 있어서, B가 C_{3-6} 시클로알킬; 페닐; 피페라진일, 피페리딘일, 4-옥소피페리딘일, 아자스피로[3.5]노난일, 피롤리딘일, 아제티딘일, 아제판일, 2,8-디아자스피로[4.5]데칸온일, 2,8-디아자스피로[4.5]데칸일, 2,7-디아자스피로[3.5]노난일, 피라졸일, 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸일, 1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난일, 3,9-디아자스피로[5.5]운데칸일, 3-아자비시클로[3.1.0]헥산일, 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄일, 및 1-아자스피로[4.5]데칸온일로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제1항에 있어서, R_{2A} 가 H; OH; F; Cl; OH, F, Cl, $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-NHC_{1-4}$ 할로알킬, $-N(C_{1-4} \text{알킬})_2$, 및 C_{1-3} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 1 내지 3개의 OH로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬; F 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-3} 알콕시; $-C(O)NHC_{1-4}$ 알킬; $-C(O)NHC_{3-6}$ 시클로알킬; OH, F, Cl, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4} \text{알킬})_2$, 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-NHC_{1-4}$ 알킬; OH, F 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-NHC_{3-6}$ 시클로알킬; OH, F 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-N(C_{1-4} \text{알킬})_2$; $-NHC(O)C_{1-4}$ 알킬; $-NHC(O)C_{3-6}$ 시클로알킬; $-NHS(O)_2C_{1-4}$ 알킬; $-S(O)_2C_{1-4}$ 알킬; F, Cl 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 헤테로시클릴; $-C(O)C_{1-6}$ 알킬; 및 =O로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제1항에 있어서, R_{2A} 가 OH; 할로젠; OH, 할로젠, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-NHC_{1-6}$ 할로알킬, $-N(C_{1-6} \text{알킬})_2$, 및 C_{1-3} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; C_{3-6} 시클로알킬; OH, 할로젠, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6} \text{알킬})_2$, 및 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-NHC_{1-6}$ 알킬; OH 및 할로젠으로 이

루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-NHC_{3-6}$ 시클로알킬; 및 OH 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-N(C_{1-6} 알킬)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제1항에 있어서, R_{2A} 가

H;

OH;

할로겐;

OH, 할로겐, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-NHC_{1-6}$ 할로알킬, 및 $-N(C_{1-6} 알킬)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬;

하나 이상의 OH로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬;

하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-3} 알콕시;

OH, 할로겐, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-3} 알콕시, 및 $-N(C_{1-6} 알킬)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-NHC_{1-6}$ 알킬;

$-NHS(O)_2C_{1-6}$ 알킬;

$-S(O)_2C_{1-6}$ 알킬;

할로겐 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴;

$=O$; 및

$C(O)C_{1-6}$ 알킬

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 4-7원의 헤테로시클릴이 피페라진일 또는 아제티딘일인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제1항에 있어서, Q가 피라졸일, 피리딘일, 페닐, 및 피페라진일로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

제1항에 있어서, R_{3A} 가 H; 할로겐; F, Cl 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; C_{3-6} 시클로알킬; N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 헤테로시클릴; $-S(O)_2C_{1-4}$ 알킬; 1 내지 3개의 F 및 Cl로 선택적으로 치환된 $-S(O)_2C_{3-6}$ 시클로알킬; 및 $-S(O)_2N(C_{1-4} 알킬)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제1항에 있어서, R₃가 할로젠; 하나 이상의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬; -S(O)₂C₁₋₆ 알킬; -S(O)₂C₃₋₆ 시클로알킬; 및 -S(O)₂N(C₁₋₆ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

제1항에 있어서, R₄가 H인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

제1항에 있어서, 하기 화합물로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

- (1) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (2) N⁴-시클로헥실-N²-(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- (3) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-(에틸설폰일)피페라진-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (4) (R)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)부탄-1-올;
- (5) (S)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-2-메틸부탄-2-올;
- (6) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올;
- (7) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- (8) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (9) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올;
- (10) 1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- (11) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)프로판-2-올;
- (12) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (13) 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올;
- (14) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판-1-올;
- (15) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-메톡시피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

- (16) 2-(4-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페라진-1-일)에탄-1-올;
- (17) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- (18) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- (19) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- (20) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -이소프로필피리딘-2,4-디아민;
- (21) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- (22) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-(4-메톡시부트-1-인-1-일)피리딘-2,4-디아민;
- (23) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -이소프로필피리딘-2,4-디아민;
- (24) N^4 -(sec-부틸)- N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- (25) N^4 -(sec-부틸)- N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- (26) N^4 -(sec-부틸)- N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- (27) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- (28) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- (29) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올;
- (30) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올;
- (31) (R)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-올;
- (32) (R)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-올;
- (33) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)메탄올;

- (34) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)메탄올;
- (35) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올;
- (36) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올;
- (37) 2-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)(메틸)아미노)에탄-1-올;
- (38) 2-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)(메틸)아미노)에탄-1-올;
- (39) 3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(2-(1-메틸피라졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)아미노)-2,2-디메틸-프로판-1-올;
- (40) 3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(2-(1-(2-플루오로에틸)피라졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)아미노)-2,2-디메틸-프로판-1-올;
- (41) (1*S*,4*S*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- (42) (1*S*,4*S*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- (43) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- (44) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- (45) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- (46) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- (47) (1-(5-((1-(시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (48) (1-(5-((1-(시클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (49) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (50) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- (51) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- (52) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)피리딘-2,4-디아민;
- (53) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로hex실)메틸)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;

- (54) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-이소프로폭시-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (55) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-이소프로폭시피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (56) N-(4-(sec-부톡시)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- (57) N-(4-(sec-부톡시)-5-((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- (58) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (59) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (60) N-(5-((1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- (61) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (62) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (63)
N-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄설폰아미드;
- (64) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-(이소프로필아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (65) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (66) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-플루오로-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (67) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(트리플루오로메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (68) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디플루오로피페리딘-4-올;
- (69) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디메틸피페리딘-4-올;
- (70)
2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(3-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (71) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (72) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(3-(플루오로메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (73) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올;

- (74) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -(3-플루오로시클로헥실)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- (75) (1*R*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (76) (1*R*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (77) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제판-4-올;
- (78) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제판-4-일)메탄올;
- (79) 8-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온;
- (80) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -(1*s*,4*s*)-4-((2-플루오로에틸)아미노)시클로헥실)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- (81) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- (82) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- (83) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올;
- (84) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- (85) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (86) 1-(5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- (87) 2-(1-(5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- (88) (1*s*,4*s*)-4-((5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (89) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- (90) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올;
- (91) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- (92) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (93) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온;
- (94) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로

-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

(95) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(96) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올;

(97) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(98) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-메톡시피페리딘-1-일)-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(99) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올;

(100) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올;

(101) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(102) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

(103) (1S,3S)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

(104) 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올;

(105) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올;

(106) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

(107) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(108) 1-(5-((1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-온;

(109) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((1s,4s)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온;

(110) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온;

(111) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-플루오로-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온;

(112) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온;

(113) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온;

(114) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온;

(115) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(3-(히드록시메틸)

피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온;

(116) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(117) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올;

(118) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올;

(119) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올;

(120) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(121) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올;

(122) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올;

(123) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올;

(124) *N*-(4-(4-((시클로프로필메틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;

(125) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(이소헨틸아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(126) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((2,2-디플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(127) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((3,3,3-트리플루오로프로필)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(128) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(129) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(130) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(131) 2-((1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)아미노)에탄-1-올;

(132) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((2-메톡시에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(133) N^1 -(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)- N^2, N^2 -디메틸에탄-1,2-디아민;

(134) N^1 -(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)- N^2, N^2 ,2-트리메틸프로판-1,2-디아민;

(135) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

- (136) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (137) 2-((1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)아미노)에탄-1-올;
- (138) N^1 -(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)- N^2, N^2 -디메틸에탄-1,2-디아민;
- (139) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-올;
- (140) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)-4-(4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (141) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (142) N^1 -(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)- N^2, N^2 -디메틸에탄-1,2-디아민;
- (143) N^1 -(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)- N^2, N^2 -디메틸에탄-1,2-디아민;
- (144) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (145) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (146) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-메틸-4-((메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (147) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (148) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(1-메틸아제티딘-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (149) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (150) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (151) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(2,2-디플루오로에틸)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (152) 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올;
- (153) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(2-(메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (154) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

- (155) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (156) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (157) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (158) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- (159) (1*R*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (160) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (161) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (162) 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올;
- (163) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (164) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (165) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (166) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- (167) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (168) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-에틸티아졸-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (169) (1*S*,3*R*)-3-((5-((3-아미노페닐)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (170) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-메틸피라진-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (171) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (172) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (173) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-((2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (174) 1-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((1*s*,4*s*)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)시클로헥산-1-올;
- (175) 1-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로헥산-1-올;

- (176) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-히드록시시클로펜틸)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (177) 1-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로펜탄-1-올;
- (178) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (179) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (180) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (181) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (182) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (183) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (184) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (185) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (186) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (187) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (188) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(모르폴리노메틸)티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (189) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(모르폴리노메틸)티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (190) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)티오펜-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (191) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)티오펜-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (192) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(모르폴리노메틸)티아졸-5-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (193) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (194) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (195) 4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2H-피란-4-올;
- (196) 4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((1s,4s)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2H-피란-4-올;

- (197) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (198) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올;
- (199) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- (200) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((2-(플루오로메틸)티아졸-4-일)에티닐)- N^4 -이소프로필피리딘-2,4-디아민;
- (201) 4-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드;
- (202) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리딘-2,4-디아민;
- (203) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-(3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)피리딘-2,4-디아민;
- (204) 4-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)-2-메틸부트-3-인-2-올;
- (205) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((2-시클로프로필티아졸-4-일)에티닐)- N^4 -이소프로필피리딘-2,4-디아민;
- (206) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- (207) N -(5-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)헵트-4-인-1-일)모르폴린-4-카르복사미드;
- (208) 6-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)-1-모르폴리노hex-5-인-1-온;
- (209) N -(6-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)hex-5-인-1-일)모르폴린-4-카르복사미드;
- (210) 7-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)-1-모르폴리노hept-6-인-1-온;
- (211) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- (212) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(플루오로메틸)티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- (213) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- (214) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- (215) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-모르폴리노피리딘-3-

일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;

(216) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

(217) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

(218) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

(219) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

(220) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올;

(221) 2-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((1*s*,4*s*)-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)-*N,N*-디메틸아세트아미드;

(222) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로펜탄-1-올;

(223) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로펜탄-1-올;

(224) 3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸프로판-1-올;

(225) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

(226) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(227) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-모르폴리노피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올;

(228) (S)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올;

(229) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디메틸피페리딘-4-올;

(230) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(3-메틸-3-모르폴리노부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

(231) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(232) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(233) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(234) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(235) *N*-(4-(1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;

(236) *N*-(4-(1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시

클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;

(237) *N*-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에틸)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;

(238) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-((2-메틸티아졸-4-일)에틸)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(239) 4-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드;

(240) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-(3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(241) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로-2*H*-피란-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(242) (1-(5-((1-((1,4-디옥산-2-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)에틸)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(243) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로피란-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(244) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로피란-3-일)-1H-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(245) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(246) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((트리메틸실릴)에틸)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(247) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-에틸피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(248) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-((3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메틸)-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피롤-3-일)에틸)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(249) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피롤로[3,2-*c*]피리딘-3-일)에틸)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(250) (1-(5-(시클로프로필에틸)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(251) (1-(5-(시클로헥실에틸)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(252) (1-(5-(시클로헥실에틸)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(253) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에틸)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(254) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((디메틸아미노)메틸)페닐)에틸)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(255) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-((디메틸아미노)메틸)페닐)에틸)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(256) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(페닐에틸)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(257) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-플루오로페닐)에틸)

피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(258) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(피리딘-4-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(259) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(피리딘-2-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(260) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(261) (3-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(모르폴리노)메탄올;

(262) 4-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-*N,N*-디메틸벤즈아미드;

(263) (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(모르폴리노)메탄올;

(264) 6-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-*N,N*-디메틸피롤린아미드;

(265) (6-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-2-일)(모르폴리노)메탄올;

(266) 2-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로부틸)프로판-2-올;

(267) (1-(2-((2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(268) (4-메틸-1-(2-((2-(1-(메틸설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올;

(269) (1-(2-((2-(6-플루오로피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(270) (4-메틸-1-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-((2-(메틸설포닐)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올;

(271)

(1-(5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-((2-(메틸설포닐)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(272) 4-(4-((4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)아미노)피리미딘-2-일)-*N,N*,3-트리메틸-1*H*-피라졸-1-설포나미드;

(273) 4-(4-((4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)아미노)피리미딘-2-일)-*N,N*-디메틸-1*H*-피라졸-1-설포나미드;

(274) 4-(6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)부트-3-인-1-올;

(275) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4,4,4-트리플루오로부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(276) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-플루오로부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(277) (1-(5-(부트-3-엔-1-인-1-일)-2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

- (278) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-((디메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (279) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (280) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (281) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (282) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-(피리딘-3-일에티닐)-4-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (283) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-(피리딘-3-일에티닐)-4-(1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (284) 5-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-2-메틸펜트-4-인-2-올;
- (285) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-모르폴리노부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (286) 3-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)옥세탄-3-올;
- (287) 5-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)펜트-4-인-2-올;
- (288) N-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드;
- (289) 4-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드;
- (290) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (291) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(트리플루오로메틸)티아졸-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (292) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (293) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민 포르메이트;
- (294) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민 포르메이트;
- (295) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (296) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (297) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(2-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민 포르메이트;
- (298) N-(5-((1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-

2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;

(299) *N*-(5-((1-(시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;

(300) *N*-(5-((1-(시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;

(301) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(302) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(303) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(304) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-(히드록시메틸)시클로헥산-1-올;

(305) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(306) (1*R*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥탄-1-올;

(307) (1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올;

(308) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;

(309) 5-((1-(시클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-*N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-*N*⁴-((1*s*,4*s*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민;

(310) *N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-*N*⁴-((1*s*,4*s*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민;

(311) *N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-*N*⁴-((1*s*,4*s*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민;

(312) *N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-*N*⁴-((1*s*,4*s*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;

(313) 5-((1-(시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-*N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-*N*⁴-((1*s*,4*s*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민;

(314) *N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-*N*⁴-((1*s*,4*s*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;

(315) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올;

(316) 1-(5-((1-(시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올;

(317) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올;

- (318) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (319) *N*-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에틸)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- (320) *N*-(5-((1-(시클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- (321) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (322) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (323) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- (324) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- (325) 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올;
- (326) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- (327) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- (328) 1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- (329) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)프로판-2-올;
- (330) 1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)시클로프로판-1-올;
- (331) ((1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올;
- (332) ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)메탄올;
- (333) ((1*S*,5*S*)-3-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-일)메탄올;
- (334) 1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- (335) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (336) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- (337) 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올;
- (338) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올;

- (339) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (340) ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- (341) (1S,3S)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (342) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올;
- (343) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올;
- (344) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- (345) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -((1s,4s)-4-((2-플루오로에틸)아미노)시클로헥실)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- (346) 2-((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올;
- (347) 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올;
- (348) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (349) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)- N -(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (350) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-메틸옥세탄-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (351) 1-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로부탄-1-올;
- (352) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(옥세탄-3-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (353) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(옥세탄-3-일에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (354) 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)옥세탄-3-올;
- (355) 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로퓨란-3-올;
- (356) 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((1s,4s)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로퓨란-3-올;
- (357) 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2H-피란-3-올;
- (358) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (359) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

- (360) ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- (361) (1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올;
- (362) (5*s*,8*s*)-8-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-아자스피로[4.5]데칸-2-온;
- (363) (1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- (364) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올;
- (365) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메톡시피페리딘-4-올;
- (366) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)-4-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (367) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)-4-(1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (368)
1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올;
- (369)
1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메톡시피페리딘-4-올;
- (370) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)-4-(1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (371) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메톡시피페리딘-4-올;
- (372) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)-4-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (373) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)-4-(1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (374) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- (375) (1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올;
- (376) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (377) (1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- (378) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (379) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;

- (380) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- (381) ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올;
- (382) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-플루오로-4-((메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (383) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-플루오로-4-(((2-플루오로에틸)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (384) (*S*)-2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(3-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (385) (*S*)-2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(3-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (386) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (387)
((1*s*,4*s*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- (388) ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올;
- (389) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (390) ((1*s*,4*s*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- (391) (1*s*,4*s*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (392) ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올;
- (393) ((1*s*,4*s*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- (394) (1*s*,4*s*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- (395) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- (396) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- (397)
((1*s*,4*s*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- (398)
(1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올;
- (399) (1*s*,4*s*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰

닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

(400) ((1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰일)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올;

(401) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰일)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(402) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;

(403) (1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올;

(404) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일);

(405) ((1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올;

(406) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(407) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(408) 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-올;

(409) 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*r*,4*r*)-4-(히드록시시클로헥실)메틸)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-올;

(410) 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-올;

(411) 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*r*,4*r*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-올;

(412) 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-올;

(413) 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-올;

(414) 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-올;

(415) 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-올;

(416) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;

(417) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일);

(418) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(419) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

(420) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(((2*R*)-2-(트리플

루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

(421) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(422) ((1*s*,4*s*)-4-((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;

(423) (1*r*,4*r*)-4-((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올;

(424) 1-(5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올;

(425) ((1*r*,4*r*)-4-((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올;

(426) *N*-(5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;

(427) (1*s*,4*s*)-4-((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

(428) 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((1*s*,4*s*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드;

(429) 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드;

(430) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;

(431) (1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올;

(432) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올;

(433) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

(434) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;

(435) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올;

(436) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

(437) 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드;

(438) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

(439)

(*S*)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올;

(440) (*R*)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올;

- (441) (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온;
- (442) (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온;
- (443) (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*r*,4*r*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸)아미노)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온;
- (444) (*R*)-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온;
- (445) (*S*)-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온;
- (446) (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온;
- (447) (*S*)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;
- (448) (*S*)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올; 및
- (449) (1-(2-((2-(4-(시클로프로필설폰)피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올.

청구항 24

치료학적 유효량의 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 치료가 필요한 대상자에게 투여하는 것을 포함하는, 단백질 키나제-매개 질환을 치료하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 단백질 키나제-매개 질환이 암 또는 면역 질환인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 암이 방광암, 대장암, 뇌암, 유방암, 난소암, 자궁내막암, 자궁암, 심장암, 신장암, 폐암, 간암, 위암, 림프종, 췌장암, 두경부암, 갑상선암, 전립선암, 피부암 또는 혈액 종양인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 암이 폐암인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제25항에 있어서, 상기 암이 비소세포 폐암인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 생물학적 시료를 접촉시키거나 또는 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 생물학적 시료 또는 환자에서 적어도 하나의 EGFR 돌연변이를 선택적으로 억제하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 적어도 하나의 돌연변이가 EGFR Del19 (Del E746-A750) 및 EGFR L858R로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 단일 돌연변이인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 상기 적어도 하나의 돌연변이가 EGFR Del19/T790M, EGFR Del19/C797S, EGFR Del19/C797X (X=G, N), EGFR Del19/L792X (X=F, H, P, R, V, Y), EGFR Del19/L718X (X=Q, V), EGFR L858R/T790M, EGFR L858R/C797S, EGFR L858R/C797X (X=G, N), EGFR L858R/L792X (X=F, H, P, R, V, Y) 및 EGFR L858R/L718X (X=Q, V)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 이중 돌연변이인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제29항에 있어서, 상기 적어도 하나의 돌연변이가 EGFR Del19/C797S 및 EGFR L858R/C797S로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 이중 돌연변이인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제29항에 있어서, 상기 적어도 하나의 돌연변이가 EGFR Del19/T790M/C797S, EGFR Del19/T790M/C797X (X=G, N), EGFR Del19/T790M/L792X (X=F, H, P, R, V, Y), EGFR Del19/T790M/L718X (X=Q, V), EGFR L858R/T790M/C797S, EGFR L858R/T790M/C797X (X=G, N), EGFR L858R/T790M/L792X (X=F, H, P, R, V, Y), 및 EGFR L858R/T790M/L718X (X=Q, V)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 삼중 돌연변이인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

제29항에 있어서, 상기 적어도 하나의 돌연변이가 EGFR Del19/T790M/C797S 및 EGFR L858R/T790M/C797S로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 삼중 돌연변이인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35

유효성분으로서 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 단백질 키나제-매개 질환 치료용 약학 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 단백질 키나제-매개 질환이 암 또는 면역 질환인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 암이 방광암, 대장암, 뇌암, 유방암, 난소암, 자궁내막암, 자궁암, 심장암, 신장암, 폐암, 간암, 위암, 림프종, 췌장암, 두경부암, 갑상선암, 전립선암, 피부암 또는 혈액 종양인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 38

유효성분으로서 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 야생형 EGFR에 비해 적어도 하나의 EGFR 돌연변이를 선택적으로 억제하기 위한 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 EGFR의 특정 돌연변이된 형태에 대한 억제 활성을 나타내는 신규의 아미노피리딘 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 폐암 중 구별되는 서브타입은 상피세포 성장 인자 수용체(EGFR) 돌연변이 양성 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC)이다. 인간 EGFR은 ErbB 패밀리의 막-결합 수용체 티로신 키나제(membrane-bound receptor tyrosine kinase)이다. 활성화는 RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK 및 PI3K/PTEN/Akt/mTOR를 포함한 여러 신호전달 경로를 통해 하위 효과를 유발한다(Chen et al., 2020). EGFR 신호전달 경로는 증식, 이동, 분화, 세포사멸을 포함하여, 발달 과정에서 세포간 의사소통을 조절하는 일련의 중요한 사건을 조절한다(Wee et al., 2017; Huang

et al., 2015; Yewale et al., 2013).

- [0003] NSCLC 환자의 약 10% 내지 50%는 엑손 19 결실의 인프레임 결실(Del19) 또는 엑손 21의 오감지(missense) 돌연변이(L858R)와 같은 EGFR 활성화 돌연변이를 갖는다(Yang et al., 2018; Shigematsu et al., 2005; Shu et al., 2017; Zhang et al., 2010). 이들 환자는 게피티닙(IRESSATM), 엘로티닙(TARCEVATM), 및 아파티닙(GIOTRIFTM)을 포함한 1세대 및 2세대 EGFR 티로신 키나제 억제제(TKI)에 잘 반응하므로, 공통의 EGFR 돌연변이가 있는 진행성 NSCLC 환자의 초기 치료법으로 사용할 수 있다(Kashima et al., 2020; Mok et al., 2009; Zhou et al., 2011; Sequist et al., 2013). 그러나, 게피티닙 또는 엘로티닙을 사용한 치료법에 대하여 궁극적으로 획득된 저항성은 게이트키퍼 잔기 T790M의 돌연변이에 의해 주로 발생하며, 이는 임상적인 저항성 환자의 대략 절반에서 검출되고, 그 결과 이중 돌연변이체 즉 L858R/T790M 및 Del19/T790M을 야기한다.
- [0004] 몇몇 제3세대 EGFR TKIs가 이러한 저항성을 극복하기 위하여 연구되고 있다. 현재, 오시머티닙(osimertinib)은 1세대 또는 2세대 EGFR-TKIs 치료에서 질병이 진행된 T790M-양성 환자의 치료용으로 주요 국가의 식약청(major regulatory agency)으로부터 승인을 받은 3세대 EGFR-TKI이다(Leonetti et al., 2019; Soria et al., 2018).
- [0005] 오시머티닙은 EGFR 돌연변이 및 T790M 내성 돌연변이를 억제하는 강력한 억제제이지만, 이는 NSCLC 환자에서 비효과적인 결함 및 C797S 후속 저항성을 유발한다(Arulananda et al., 2017). 불행하게도, 3세대 EGFR-TKIs를 사용한 치료 후의 폐암 환자에서, 획득된 저항 돌연변이가 발생하는 것으로 보고된 바 있다. C797S 돌연변이가 이들 환자의 10% 내지 30%에서 3세대 EGFR TKIs의 사용 후에 빈번하게 발생한다(Ramalingam et al., 2018; Thress et al., 2015; Oxnard et al., 2018; Starrett et al., 2020; Mehlman et al., 2019; Rangachari et al., 2019; Zhou et al., 2019). EGFR 삼중 돌연변이(Del19/T790M/C797S 및 L858R/T790M/C797S)로부터 야기되는 오시머티닙 저항성이 보고된 바 있으며, 오시머티닙 저항성 EGFR 삼중 돌연변이를 극복하기 위해 차세대 EGFR-TKI를 필요로 한다(Kashima et al., 2020).
- [0006] 3세대 TKI를 사용한 일차(front-line) 치료에 있어서, C797S는 T790M의 부재 에서 전개된다(Chen et al., 2020). 오시머티닙은 또한, T790M 돌연변이 상태에 관계 없이, 2018년에 국소적으로 진행된 또는 전이성 EGFR-돌연변이된 NSCLC에 대한 일차(front-line) 치료법으로서 승인되었다(Leonetti et al., 2019). 오시머티닙을 1차 치료법으로서 투여하였을 때, C797S 돌연변이의 빈도는 7%이었으며, 이는 이 환경에서 MET 증폭 다음으로 약물 내성의 두 번째로 빈번한 메커니즘이 되었다(Leonetti et al., 2019; Ramalingam et al., 2018).
- [0007] 오시머티닙을 1차 치료법으로서 투여하였을 때, 가장 일반적인 저항 메커니즘은 C797S 돌연변이(7%) 및 MET 증폭(15%)인 것으로 나타났다. 다른 메커니즘은 HER2 증폭, PIK3CA 및 RAS 돌연변이를 포함하였다(Ramalingam et al., 2018). 또한, 야생형(WT) EGFR에 대한 선택성은 EGFR-TKIs에 있어서 중요하며, 이는 WT EGFR 억제가 발진 및/또는 설사와 같은 부작용을 야기하기 때문이고, 이러한 WT EGFR-유래의 독성은 용량-제한 효과를 유발한다(Kashima et al., 2020; Fakih et al., 2010; Takeda et al., 2015).
- [0008] 차세대 EGFR 화합물은 Del19/T790M/C797S, L858R/T790M/C797S, Del19/C797S 및 L858R/C797S를 억제할 필요가 있으며, 부작용을 피하기 위해 WT EGFR에 비해 매우 선택적일 필요가 있다. 최근, 돌연변이 선택적인 억제제인 BI-4020 및 BLU-945가 EGFR Del19/T790M/C797S 돌연변이를 극복하기 위한 잠재적 치료 전략으로서 보고되었다(Engelhardt et al., 2019; Schalm et al., 2020).
- [0009] 그러나, Del19/C797S 및 L858R/C797S를 억제하는 화합물에 대한 보고는 없다. 따라서, EGFR 삼중/이중 돌연변이에 대하여 잠재적으로 효과적인 신규의 EGFR-TKIs가 절실히 필요하다.
- [0010] 이러한 충족되지 않은 필요성을 해결하기 위해, 우리는 C797S 삼중 및 이중 돌연변이를 모두 표적으로 하는 차세대 TKI를 개발하고 있다. 3세대 EGFR TKIs의 2차 또는 1차 사용에 따른 Del19/T790M/C797S, L858R/T790M/C797S, Del19/C797S 및 L858R/C797S 돌연변이를 갖는 진행성 또는 전이성 질환을 갖는 NSCLC 환자를 위한 새로운 선택적인 (차세대) 억제제를 개발하는 것이 필요하다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0011] (비특허문헌 0001) Arulananda S, John T, Dobrovic A. et al. Combination Osimertinib and Gefitinib in C797S and T790M EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology Vol. 12 No. 11:

1728-1732, 2017.

(비특허문헌 0002) Chen JS, Riess JW. Advances in targeting acquired resistance mechanisms to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Justin A. Chen, Jonathan W. Riess. J Thorac Dis 2020; 12(5):2859-2876.

(비특허문헌 0003) Engelhardt H, et al. Start Selective and Rigidify: The Discovery Path toward a Next Generation of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. Cite This: J. Med. Chem. 2019, 62, 10272-10293.

(비특허문헌 0004) Fakih M, Vincent M. Adverse events associated with anti-EGFR therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer. Curr. Oncol. 2010; 17: S18-30.

(비특허문헌 0005) Huang L, Fu L. Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Acta Pharm Sin B 2015; 5:390-401.

(비특허문헌 0006) Kashima K, et al. CH7233163 Overcomes Osimertinib-Resistant EGFR-Del19/T790M/C797S Mutation. Mol Cancer Ther; 19(11) November 2020.

(비특허문헌 0007) Leonetti A, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. British Journal of Cancer (2019) 121:725-737.

(비특허문헌 0008) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009; 361: 947-57.

(비특허문헌 0009) Mehlman C, Cadranel J, Rousseau-Bussac G, Lacave R, Pujals A, Girard N, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated advanced non-smallcell lung cancer: A multicentric retrospective French study. Lung Cancer 2019; 137:149-56.

(비특허문헌 0010) Oxnard GR, Hu Y, Mileham KF, Husain H, Costa DB, Tracy P, et al. Assessment of resistance mechanisms and clinical implications in patients with EGFR T790M-positive lung cancer and acquired resistance to osimertinib. JAMA Oncol. 2018; 4:1527-34.

(비특허문헌 0011) Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, Kurata T, Kim DW, John T, et al. Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 2018; 36:841-9.

(비특허문헌 0012) Rangachari D, To C, Shpilsky JE, VanderLaan PA, Kobayashi SS, MushajiangM, et al. EGFR-mutated lung cancers resistant to osimertinib through EGFR C797S respond to first-generation reversible EGFR inhibitors but eventually acquire EGFR T790M/C797S in preclinical models and clinical samples. J. Thorac. Oncol. 2019; 14:1995-2002.

(비특허문헌 0013) Schalm S, et al. BLU-945, a highly potent and selective 4th-generation EGFR TKI for the treatment of EGFR+/T790M/C797S resistant NSCLC. 2020, ESMO.

(비특허문헌 0014) Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J. Clin. Oncol. 2013; 31:3327-34.

(비특허문헌 0015) Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. J Natl Cancer Inst 2005; 97:339-46.

(비특허문헌 0016) Shu Y, WuX, Tong X, WangX, Chang Z, MaoY, et al. Circulating tumor DNA mutation profiling by targeted next generation sequencing provides guidance for personalized treatments in multiple cancer types. Sci Rep 2017; 7:583.

(비특허문헌 0017) Soria, J.-C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J., Reungwetwattana, T., Chewaskulyong, B., Lee, K. H. et al. Osimertinib in untreated EGFR -mutated advanced non-small cell lung cancer. N. Engl. J. Med 378, 113-125 (2018).

(비특허문헌 0018) Starrett JH,Guernet AA, CuomoME, Poels KE, van Alderwerelt van Rosenburgh IK,

Nagelberg A, et al. Drug sensitivity and allele-specificity of first-line osimertinib resistance EGFR mutations. Cancer Res 2020; 80:2017-30.

(비특허문헌 0019) Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2015; 88:74-9.

(비특허문헌 0020) Thress KS, Paweletz CP, Felip E, Cho BC, Stetson D, Dougherty B, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. Nat Med 2015; 21:560-2.

(비특허문헌 0021) Wee, P.; Wang, Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. Cancers 2017, 9, 52.

(비특허문헌 0022) Yewale C, Baradia D, Vhora I, et al. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer: a review of trends and strategies. Biomaterials 2013; 34:8690-707.

(비특허문헌 0023) Yang Z, Yang N, et al. Investigating Novel Resistance Mechanisms to Third-Generation EGFR Tyrosine Clin Cancer Res; 2018

(비특허문헌 0024) Zhang Z, Stiegler AL, Boggon TJ, Kobayashi S, Halmos B. EGFR-mutated lung cancer: a paradigm of molecular oncology. Oncotarget 2010; 1:497-514.

(비특허문헌 0025) Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2011; 12:735-42.

(비특허문헌 0026) Zhou Z, Zhao Y, Shen S, Gu L, Niu X, Xu Y, et al. Durable clinical response of lung adenocarcinoma harboring EGFR 19Del/T790M/in trans-C797S to combination therapy of first- and third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. J. Thorac. Oncol. 2019; 14:e157-e9.

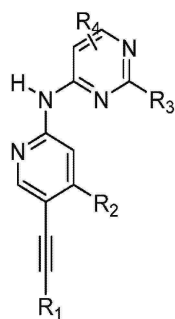
발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

발명의 요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 신규의 아미노피리딘 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.



(I)

식 중,

R₁은

- [0017] -H;
- [0018] -Si(C₁₋₆ 알킬)₃;
- [0019] OH, 할로젠, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬, -NHC₁₋₆ 알킬, -NHC₁₋₆ 할로알킬, -N(C₁₋₆ 알킬)₂, -N(C₁₋₆ 할로알킬)₂, -NHC(O)C₁₋₆ 알킬, -NHC(O)C₁₋₆ 할로알킬, -NHC(O)C₃₋₆ 시클로알킬, -NHC(O)-4-7원의 헤테로시클릴, -C(O)-4-7원의 헤테로시클릴, 및 C₁₋₆ 알킬, 할로젠, OH, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬;
- [0020] C₂₋₅ 알케닐;
- [0021] -C(O)NHC₁₋₆ 알킬;
- [0022] -C(O)N(C₁₋₆ 알킬)₂;
- [0023] -C(O)-4-7원의 헤테로시클릴;
- [0024] OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 -NHC₁₋₆ 알킬;
- [0025] OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 -N(C₁₋₆ 알킬)₂; 및
- [0026] -A-(R_{1A})_m로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0027] A는 C₃₋₆ 시클로알킬; C₆₋₁₀ 아릴; 4-8원의 헤테로시클릴; 및 5-10원의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0028] R_{1A}는
- [0029] H;
- [0030] OH;
- [0031] NH₂;
- [0032] 할로젠;
- [0033] OH, 할로젠, C₃₋₆ 시클로알킬, -NHC₁₋₆ 알킬, -NHC₃₋₆ 시클로알킬, -N(C₁₋₆ 알킬)₂, -C(O)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -C(O)N-4-7원의 헤테로시클릴, -NHC(O)C₁₋₆ 알킬, 및 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, 및 -C(O)C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬;
- [0034] OH, 할로젠 및 -N(C₁₋₆ 알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬;
- [0035] OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 -C(O)C₁₋₆ 알킬;
- [0036] -C(O)N(C₁₋₆ 알킬)₂;
- [0037] OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 -C(O)-4-7원의 헤테로시클릴;
- [0038] 4-7원의 헤테로시클릴로 선택적으로 치환된 -NHC₁₋₆ 알킬;
- [0039] -N(C₁₋₆ 알킬)₂;

- [0040] $-S(O)_2C_{1-6}$ 알킬;
- [0041] $-S(O)_2C_{3-6}$ 시클로알킬;
- [0042] 옥소; 및
- [0043] 할로젠, $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$ 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, 및 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-11원의 헤테로시클릴
- [0044] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [0045] m은 0-2의 정수이고,
- [0046] R_2 는 하나 이상의 OH로 선택적으로 치환된 $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$; OH, 할로젠, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHC_{1-6}$ 알킬, 또는 $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$ 로 선택적으로 치환된 $-XC_{1-6}$ 알킬; 및 $-X(CH_2)_n-B-(R_{2A})_o$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0047] X는 결합, $-NH-$ 또는 $-O-$ 이고,
- [0048] n은 0-1의 정수이고,
- [0049] o는 0-3의 정수이고,
- [0050] B는 C_{3-7} 시클로알킬; C_{6-10} 아릴; 4-12원의 헤테로시클릴; 및 5-6원의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0051] R_{2A} 는
- [0052] H;
- [0053] OH;
- [0054] 할로젠;
- [0055] OH, 할로젠, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-NHC_{1-6}$ 할로알킬, $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, 4-7원의 헤테로시클릴, 및 C_{1-3} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬;
- [0056] OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬;
- [0057] 하나 이상의 할로젠으로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-3} 알콕시;
- [0058] $-C(O)NHC_{1-6}$ 알킬;
- [0059] $-C(O)N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$;
- [0060] $-C(O)NHC_{3-6}$ 시클로알킬;
- [0061] OH, 할로젠, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, 및 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-NHC_{1-6}$ 알킬;
- [0062] OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-NHC_{3-6}$ 시클로알킬;
- [0063] OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$;
- [0064] $-NHC(O)C_{1-6}$ 알킬;

- [0065] $-NHC(O)C_{3-6}$ 시클로알킬;
- [0066] $-NHS(O)_2C_{1-6}$ 알킬;
- [0067] $-S(O)_2C_{1-6}$ 알킬;
- [0068] 할로겐 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴;
- [0069] $=O$; 및
- [0070] $C(O)C_{1-6}$ 알킬
- [0071] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [0072] R_3 는 $Y-Q-(R_{3A})_p$ 이고,
- [0073] Y 는 $-NH-$ 또는 결합이고,
- [0074] p 는 0 내지 2의 정수이고,
- [0075] Q 는 4-7원의 헤테로시클릴; C_{6-10} 아릴; 및 5-6원의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0076] R_{3A} 는 H; 할로겐; 할로겐 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; C_{3-6} 시클로알킬; 4-7원의 헤테로시클릴; 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 $-S(O)_2C_{1-6}$ 알킬; 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환된 $-S(O)_2C_{3-6}$ 시클로알킬; 및 $-S(O)_2N(C_{1-6}$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [0077] R_4 는 H, 할로겐 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0078] 본 발명은 또한 치료가 필요한 대상자에서 단백질 키나제-매개 질환, 특히 돌연변이 EGFR-매개 질환을 치료하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0079] 본 발명은 또한 야생형 EGFR에 비해 적어도 하나의 돌연변이 EGFR에 대한 선택적 억제 활성을 나타내는, 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0080] **발명의 상세한 설명**
- [0081] 이하, 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.
- [0082] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 또한, 본 발명이 특정의 방법 및 샘플과 관련지어 설명되었지만, 이들의 유사체 또는 등가물은 본 발명의 범위 내에 있어야 한다. 또한, 본원에 기재된 수치는 명시적으로 언급되지 않는 한 "약(about)"의 의미를 포함하는 것으로 간주된다. 본원에 언급된 모든 간행물 및 기타 참고 문헌은 전체로서 참고로서 포함된다.
- [0083] 본원에서 사용되는 잔기의 정의는 상세히 기술된다. 달리 명시하지 않는 한, 각 잔기는 다음과 같은 정의를 가지며 본 기술분야의 당업자가 일반적으로 이해하는 의미로 사용된다.
- [0084] 본원에 사용되는 용어 "할로", "할로겐", "할라이드(들)"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.
- [0085] 본원에 사용되는 용어 "알킬"은 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 직쇄 및 분지쇄 탄화수소 라디칼을 모두 포함한다. 예를 들어, C_{1-6} 알킬은 1~6의 탄소원자를 갖는 지방족 탄화수소이며, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 1-에틸프로필, 헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸 및 2-에틸부틸을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 상기 알킬은 C_1 -

₆ 알킬, 바람직하게는 C₁₋₄ 알킬, 더욱 바람직하게는 C₁₋₃ 알킬을 지칭한다.

- [0086] 본원에 사용되는 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 직쇄 및 분지쇄 탄화수소 라디칼을 모두 포함한다. 상기 "알케닐"의 비제한적인 예는 비닐, 알릴, 부트-1-엔일 또는 부트-2-엔일이다.
- [0087] 본원에 사용되는 용어 "알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 직쇄 및 분지쇄 탄화수소 라디칼을 모두 포함한다. 상기 "알키닐"의 비제한적인 예는 에티닐, 프로파르길, 부트-1-인일 또는 부트-2-인일이다.
- [0088] 본원에 사용되는 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬 기를 지칭하며, 알킬 기는 상기에 서 정의한 바와 같다. "할로"는 F, Cl, Br 또는 I를 의미하며, 상기 용어는 "할로젠"이라는 용어와 호환적으로 사용된다. 달리 정의되지 않는 한, 상기 할로알킬은 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 클로로메틸, 트리플루오로메틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸을 지칭한다.
- [0089] 본원에 사용되는 용어 "알콕시"는 -O-알킬 또는 알킬-O- 기를 지칭하며, 알킬 기는 상기에서 정의한 바와 같다. 예를 들어, 상기 용어는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, n-부톡시 및 t-부톡시를 포함한다.
- [0090] 본원에 사용되는 용어 "히드록시" 또는 "히드록실"은 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 -OH를 의미한다.
- [0091] 본원에 사용되는 용어 "히드록시알킬"은 알킬 라디칼의 임의의 히드록실 유도체를 지칭한다. 용어 "히드록시알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 히드록시 기로 대체된 임의의 알킬 라디칼을 포함한다.
- [0092] 본원에 사용되는 용어 "아미노"는 -NH₂를 지칭한다.
- [0093] 본원에 사용되는 용어 "시클로알킬"은 치환되거나 비치환될 수 있는 시클릭 알킬을 지칭하며, 예를 들어 C₃₋₂₀ 시클로알킬은 3 내지 20의 탄소원자를 갖는 1가 포화 탄화수소 고리 시스템을 나타낸다. 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 등을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는, 달리 정의되지 않는 한, 시클로알킬은 C₃₋₈ 시클로알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬일 수 있다.
- [0094] 본원에 사용되는 용어 "아릴"은 모(parent) 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자가 제거되어 유도되는, 예를 들어 탄소 원자 6 내지 20개(C₆₋₂₀)를 갖는 1가 방향족 탄화수소를 지칭한다. 아릴은 포화 또는 부분 불포화 고리에 융합된 방향족 고리를 함유하는 이환식 라디칼(bicyclic radical)을 포함할 수 있다. 예시적인 아릴 기는 벤젠에서 유래된 라디칼(페닐), 치환된 페닐, 비페닐, 나프틸, 톨루일, 나프탈렌일, 안트라센일, 인텐일, 인단일 등을 포함할 수 있다. 달리 정의되지 않는 한, 아릴은 C₆₋₁₂ 아릴, 바람직하게는 C₆₋₁₀ 아릴을 지칭한다.
- [0095] 본원에 사용되는 용어 "헤테로사이클"은 특정 수의 고리 원자를 함유하는 방향족, 포화 또는 부분 불포화 단일-고리(mono-ring), 이중-고리(bi-ring) 또는 다중-고리(poly-ring) 시스템을 지칭하며, 고리 구성원으로서 N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 C 또는 N일 수 있는 고리 원자를 통해 기본 분자에 연결된다. 이중고리 시스템은 1,1-융합(스피로), 1,2-융합(융합) 또는 1,>2-융합(브리지헤드(bridgehead))을 통해 연결될 수 있다.
- [0096] 본원에 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 및 S 중에서 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하는 1 내지 10개의 탄소 고리 구성원을 갖는 모노헤테로시클릭 또는 폴리헤테로시클릭 방향족 탄화수소로부터 유도된 1가 또는 2가 치환기를 지칭한다. 헤테로아릴의 예는 티에닐, 퓨릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딘, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아진일, 인돌일 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 비시클릭 헤테로아릴의 예는 인돌일, 벤조티오펜일, 벤조퓨란일, 벤즈이미다졸일, 벤즈옥사졸일, 벤즈이속사졸일, 벤즈티아졸일, 벤즈티아디아졸일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퓨로피리딘일 및 이들의 유사 그룹을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 달리 정의되지 않는 한, 헤테로아릴은 4~12원의 헤테로아릴, 바람직하게는 4~10원의 헤테로아릴, 더욱 바람직하게는 4~7원의 헤테로아릴이다.
- [0097] 본원에 사용되는 용어 "헤테로시클로알킬"은 N, O 및 S 중에서 선택된 1개 이상, 예를 들어 1 내지 4개의 헤테로 원자를 포함하는 3 내지 10개의 탄소 고리 구성원을 갖는 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 그 이상의

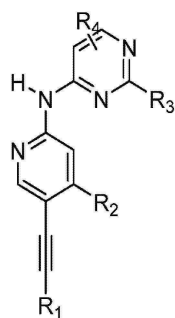
시클릭 알킬을 지칭한다. 또한, 본 발명에 따른 헤테로시클로알킬은 또한 융합되거나 가교된 헤테로시클로알킬일 수도 있다. 비방향족 고리의 예는 아제티딘일, 옥세탄일, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로퓨란일, 피롤린일, 피롤리딘일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 옥사졸린일, 옥사졸리딘일, 옥사피페라진일, 옥사피페리딘일, 피라졸린일, 피라졸리딘일, 티아졸린일, 티아졸리딘일, 테트라히드로이소티아졸일, 테트라히드로옥사졸일, 테트라히드로이속사졸일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라히드로피란일, 디히드로피란일, 테트라히드로피리딘일, 디히드로피리딘일, 디히드로티오피란일, 테트라히드로피리미딘일, 테트라히드로피리다진일, 디히드로피란일, 테트라히드로피란일, 테트라히드로티오피란일, 테트라히드로피라졸로피리딘일, 모르폴린일, 인돌린일, 티오모르폴린일, 아제판일, 디아제판일, 아자아다만탄일, 디아자만탄일 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 헤테로시클로알킬 치환체의 부착은 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 발생할 수 있다. 헤테로시클로알킬 기는 하나 이상의 전술한 기를 통해 하나 이상의 적절한 기로 선택적으로 치환될 수 있다. 달리 정의되지 않는 한, 헤테로시클로알킬은 4~12원의 헤테로시클로알킬, 바람직하게는 4~10원의 헤테로시클로알킬, 더욱 바람직하게는 4~7원의 헤테로시클로알킬을 지칭한다.

[0098] 본 발명은 상피세포 성장 인자 수용체(EGFR)를 억제하고 또한 단백질 키나제에 의해 매개되는 질환 및 장애, 예를 들어 암과 같은 세포 증식성 질환 및 장애, 관절염, 류마티스 관절염 또는 자가면역 질환과 같은 면역 질환, 감염, 심혈관 질환 및 신경퇴행성 질환 및 장애를 치료하는데 유용한 신규한 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 부분입체이성체, 거울상이성체, 라세미체, 호변이성체, 전구약물, 수화물 및 용매화물을 제공한다.

[0099] 본 발명은 또한 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 첨가제와 함께 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0100] 본 발명은 상피세포 성장 인자 수용체(EGFR) 돌연변이의 활성을 조절하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 일 측면에서, 본 발명은 EGFR 돌연변이의 억제제로서 작용하는 화합물을 제공한다.

[0101] 일 구현예에서, 하기 화학식 (I)의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 라세미체, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 용매화물이 본원에서 제공된다.



(I)

[0102]

식 중,

[0103]

R₁은

[0104]

-H;

[0105]

-Si(C₁₋₆ 알킬)₃;

[0106]

[0107] OH, 할로젠, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬, -NHC₁₋₆ 알킬, -NHC₁₋₆ 할로알킬, -N(C₁₋₆ 알킬)₂, -N(C₁₋₆ 할로알킬)₂, -NHC(O)C₁₋₆ 알킬, -NHC(O)C₁₋₆ 할로알킬, -NHC(O)C₃₋₆ 시클로알킬, -NHC(O)-4-7원의 헤테로시클릴, -C(O)-4-7원의 헤테로시클릴, 및 C₁₋₆ 알킬, 할로젠, OH, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬;

[0108] C₂₋₅ 알케닐;

[0109] -C(O)NHC₁₋₆ 알킬;

- [0110] $-C(O)N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$;
- [0111] $-C(O)-4-7$ 원의 헤테로시클릴;
- [0112] OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-NHC_{1-6}$ 알킬;
- [0113] OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$; 및
- [0114] $-A-(R_{1A})_m$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0115] A는 C_{3-6} 시클로알킬; C_{6-10} 아릴; 4-8원의 헤테로시클릴; 및 5-10원의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0116] R_{1A} 는
- [0117] H;
- [0118] OH;
- [0119] NH_2 ;
- [0120] 할로젠;
- [0121] OH, 할로젠, C_{3-6} 시클로알킬, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-NHC_{3-6}$ 시클로알킬, $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, $-C(O)N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, $-C(O)N-4-7$ 원의 헤테로시클릴, $-NHC(O)C_{1-6}$ 알킬, 및 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬;
- [0122] OH, 할로젠 및 $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬;
- [0123] OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬;
- [0124] $-C(O)N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$;
- [0125] OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 $-C(O)-4-7$ 원의 헤테로시클릴;
- [0126] 4-7원의 헤테로시클릴로 선택적으로 치환된 $-NHC_{1-6}$ 알킬;
- [0127] $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$;
- [0128] $-S(O)_2C_{1-6}$ 알킬;
- [0129] $-S(O)_2C_{3-6}$ 시클로알킬;
- [0130] 옥소; 및
- [0131] 할로젠, $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$ 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, 및 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-11원의 헤테로시클릴
- [0132] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [0133] m은 0-2의 정수이고,
- [0134] R_2 는 하나 이상의 OH로 선택적으로 치환된 $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$; OH, 할로젠, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHC_{1-6}$

알킬, 또는 $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$ 로 선택적으로 치환된 $-XC_{1-6}$ 알킬; 및 $-X(CH_2)_n-B-(R_{2A})_o$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0135] X는 결합, $-NH-$ 또는 $-O-$ 이고,

[0136] n은 0-1의 정수이고,

[0137] o는 0-3의 정수이고,

[0138] B는 C_{3-7} 시클로알킬; C_{6-10} 아릴; 4-12원의 헤테로시클릴; 및 5-6원의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0139] R_{2A} 는

[0140] H;

[0141] OH;

[0142] 할로젠;

[0143] OH, 할로젠, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-NHC_{1-6}$ 할로알킬, $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, 4-7원의 헤테로시클릴, 및 C_{1-3} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0144] OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬;

[0145] 하나 이상의 할로젠으로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-3} 알콕시;

[0146] $-C(O)NHC_{1-6}$ 알킬;

[0147] $-C(O)N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$;

[0148] $-C(O)NHC_{3-6}$ 시클로알킬;

[0149] OH, 할로젠, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, 및 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-NHC_{1-6}$ 알킬;

[0150] OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-NHC_{3-6}$ 시클로알킬;

[0151] OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$;

[0152] $-NHC(O)C_{1-6}$ 알킬;

[0153] $-NHC(O)C_{3-6}$ 시클로알킬;

[0154] $-NHS(O)_2C_{1-6}$ 알킬;

[0155] $-S(O)_2C_{1-6}$ 알킬;

[0156] 할로젠 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴;

[0157] $=O$; 및

[0158] $C(O)C_{1-6}$ 알킬

[0159] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

- [0160] R_3 는 $Y-Q-(R_{3A})_p$ 이고,
- [0161] Y 는 $-NH-$ 또는 결합이고,
- [0162] p 는 0 내지 2의 정수이고,
- [0163] Q 는 4-7원의 헤테로시클릴; C_{6-10} 아릴; 및 5-6원의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0164] R_{3A} 는 H; 할로젠; 할로젠 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; C_{3-6} 시클로알킬; 4-7원의 헤테로시클릴; 1 내지 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $-S(O)_2C_{1-6}$ 알킬; 하나 이상의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $-S(O)_2C_{3-6}$ 시클로알킬; 및 $-S(O)_2N(C_{1-6}$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [0165] R_4 는 H, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0166] 특정 구현예에서, R_1 은 H; $Si(C_{1-3}$ 알킬) $_3$; OH, F, Cl, C_{1-3} 알콕시, $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-NHC_{1-4}$ 할로알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-4}$ 할로알킬) $_2$, $-NHC(O)C_{1-4}$ 알킬, $-NHC(O)C_{3-6}$ 시클로알킬, $-NHC(O)-4-6$ 원의 헤테로시클릴, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 $-C(O)-4-6$ 원의 헤테로시클릴, 및 C_{1-4} 알킬, F, Cl, OH, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4-6원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; C_{2-5} 알케닐; $-C(O)NHC_{1-6}$ 알킬; $-C(O)N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$; N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 $-C(O)-4-6$ 원의 헤테로시클릴; OH, F, 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-NHC_{1-4}$ 알킬; OH, F, 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$; 및 $A-(R_{1A})_m$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0167] 추가의 특정 구현예에서, R_1 은 $-H$; $-Si(C_{1-6}$ 알킬) $_3$; OH, 할로젠, C_{1-3} 알콕시, $-NHC(O)C_{1-6}$ 할로알킬, $-NHC(O)-4-7$ 원의 헤테로시클릴, $-C(O)-4-7$ 원의 헤테로시클릴, 및 옥소로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; C_{2-5} 알케닐; 및 $-A-(R_{1A})_m$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0168] 상기 R_1 의 구현예에서, 상기 4-7원의 헤테로시클릴은 모르폴린일, 피롤리딘일, 1,1-디옥소-1,4-티아지난일, 및 옥세탄일로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0169] 특정 구현예에서, A 는 C_{3-6} 시클로알킬; 페닐; 4-7원의 헤테로시클로알킬; 5-6원의 헤테로아릴; 및 9-10원의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0170] 추가의 특정 구현예에서, A 는 C_{3-6} 시클로알킬; 페닐; 피라졸일; 피리딘일; 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피라진일; 트리아졸일; 티아졸일; 피라진일; 테트라히드로피란일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 티엔일, 피리미딘일, 테트라히드로퓨란일, 이미다졸일, 피롤일, 피롤로[3,2-c]피리딘일, 옥세탄일, 7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄일, 및 1,1-디옥소-티올란일로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0171] 특정 구현예에서, R_{1A} 는 H; OH; NH_2 ; F; Cl; OH, F, Cl, C_{3-6} 시클로알킬, $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-NHC_{3-4}$ 시클로알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-C(O)N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 $-C(O)N-4-7$ 원의 헤테로시클릴, $-NHC(O)C_{1-4}$ 알킬, F, Cl, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, 및 $-C(O)C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; OH, F, Cl 및 $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬; OH, F 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬; $-C(O)N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$; 1 내지 3개의 OH로 선택적으로 치환된 N, O 및 S로 이

루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 $-C(O)-4-7$ 원의 헤테로시클릴; N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 헤테로시클릴로 선택적으로 치환된 $-NHC_{1-6}$ 알킬; $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$; $-S(O)_2C_{1-6}$ 알킬; $-S(O)_2C_{3-6}$ 시클로알킬; 및 F, Cl, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$ 로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-11원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0172] 추가의 특정 구현예에서, R_{1A} 는 OH, 할로젠, C_{3-6} 시클로알킬, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-NHC_{3-6}$ 시클로알킬, $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, $-C(O)N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, $-C(O)N-4-7$ 원의 헤테로시클릴, $-NHC(O)C_{1-6}$ 알킬, 및 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; OH, 할로젠 및 $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬; 및 할로젠, $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$ 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, 및 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0173] 또다른 추가의 특정 구현예에서, R_{1A} 는

[0174] H;

[0175] OH;

[0176] NH_2 ;

[0177] 할로젠;

[0178] OH, 할로젠, C_{3-6} 시클로알킬, $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, $-C(O)N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, 및 할로젠, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0179] 하나 이상의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬;

[0180] 하나 이상의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬;

[0181] $-C(O)N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$;

[0182] 하나 이상의 OH로 선택적으로 치환된 $-C(O)-4-7$ 원의 헤테로시클릴;

[0183] 4-7원의 헤테로시클릴로 선택적으로 치환된 $-NHC_{1-6}$ 알킬;

[0184] $-S(O)_2C_{1-6}$ 알킬;

[0185] $-S(O)_2C_{3-6}$ 시클로알킬; 및

[0186] C_{1-6} 알킬 및 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-11원의 헤테로시클릴

[0187] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0188] 상기 R_{1A} 의 구현예에서, 상기 4-7원의 헤테로시클릴 또는 4-11원의 헤테로시클릴은 테트라히드로피란일, 피페리딘일, 아제티딘일, 모르폴린일, 피페라진일, 디옥산일, 테트라히드로퓨란일, 및 옥세탄일로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0189] 특정 구현예에서, R_2 는 1 내지 3개의 OH로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$; OH, F, Cl, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHC_{1-4}$ 알킬, 또는 $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$ 로 선택적으로 치환된 $-XC_{1-4}$ 알킬; 및 $X(CH_2)_n-B-(R_{2A})_o$.

로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 X는 결합, -NH- 또는 -O-이고; n은 0-1의 정수이고; o는 0-3의 정수이다.

[0190] 추가의 특정 구현예에서, R_2 는 하나 이상의 OH로 선택적으로 치환된 $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$; OH로 선택적으로 치환된 $-XC_{1-6}$ 알킬; 및 $-X(CH_2)_n-B-(R_{2A})_o$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0191] 특정 구현예에서, B는 C_{3-6} 시클로알킬; 페닐; N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4-11원의 헤테로시클로알킬; 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0192] 추가의 특정 구현예에서, B는 C_{3-6} 시클로알킬; 페닐; 피페라진일, 피페리딘일, 4-옥소피페리딘일, 아자스피로[3.5]노난일, 피롤리딘일, 아세티딘일, 아제판일, 2,8-디아자스피로[4.5]데칸온일, 2,8-디아자스피로[4.5]데칸일, 2,7-디아자스피로[3.5]노난일, 피라졸일, 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸일, 1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난일, 3,9-디아자스피로[5.5]운데칸일, 3-아자비시클로[3.1.0]헥산일, 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄일, 및 1-아자스피로[4.5]데칸온일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0193] 특정 구현예에서, R_{2A} 는 H; OH; F; Cl; OH, F, Cl, $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-NHC_{1-4}$ 할로알킬, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, 및 C_{1-3} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 1 내지 3개의 OH로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬; F 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-3} 알콕시; $-C(O)NHC_{1-4}$ 알킬; $-C(O)NHC_{3-6}$ 시클로알킬; OH, F, Cl, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHC_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-NHC_{1-4}$ 알킬; OH, F 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-NHC_{3-6}$ 시클로알킬; OH, F 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$; $-NHC(O)C_{1-4}$ 알킬; $-NHC(O)C_{3-6}$ 시클로알킬; $-NHS(O)_2C_{1-4}$ 알킬; $-S(O)_2C_{1-4}$ 알킬; F, Cl 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 헤테로시클릴; $-C(O)C_{1-6}$ 알킬; 및 =O로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0194] 추가의 특정 구현예에서, R_{2A} 는 OH; 할로젠; OH, 할로젠, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-NHC_{1-6}$ 할로알킬, $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, 및 C_{1-3} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; C_{3-6} 시클로알킬; OH, 할로젠, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, 및 4-7원의 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-NHC_{1-6}$ 알킬; OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-NHC_{3-6}$ 시클로알킬; 및 OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0195] 또다른 추가의 특정 구현예에서, R_{2A} 는

[0196] H;

[0197] OH;

[0198] 할로젠;

[0199] OH, 할로젠, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-NHC_{1-6}$ 할로알킬, 및 $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0200] 하나 이상의 OH로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬;

[0201] 하나 이상의 할로젠으로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 C_{1-3} 알콕시;

- [0202] OH, 할로젠, C₃₋₆ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, 및 -N(C₁₋₆ 알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 -NHC₁₋₆ 알킬;
- [0203] -NHS(O)₂C₁₋₆ 알킬;
- [0204] -S(O)₂C₁₋₆ 알킬;
- [0205] 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 또는 독립적으로 치환된 4-7원의 헤테로시클릴;
- [0206] =O; 및
- [0207] C(O)C₁₋₆ 알킬
- [0208] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0209] 상기 R_{2A}의 구현예에서, 상기 4-7원의 헤테로시클릴은 피페라진일 또는 아제티딘일 수 있다.
- [0210] 특정 구현예에서, Q는 피라졸일, 피리딘일, 페닐, 및 피페라진일로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0211] 특정 구현예에서, R_{3A}는 H; 할로젠; F, Cl 및 C₃₋₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬; C₃₋₆ 시클로알킬; N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 헤테로시클릴; -S(O)₂C₁₋₄ 알킬; 1 내지 3개의 F 및 Cl로 선택적으로 치환된 -S(O)₂C₃₋₆ 시클로알킬; 및 -S(O)₂N(C₁₋₄ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0212] 추가의 특정 구현예에서, R₃는 할로젠; 하나 이상의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬; -S(O)₂C₁₋₆ 알킬; -S(O)₂C₃₋₆ 시클로알킬; 및 -S(O)₂N(C₁₋₆ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0213] 특정 구현예에서, R₄는 H이다.
- [0214] 대표적인 화학식 (I)의 화합물은 다음에 열거한 바와 같다.
- [0215] (1) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0216] (2) N⁴-시클로헥실-N²-(2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0217] (3) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-(에틸설포닐)피페라진-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0218] (4) (R)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)부탄-1-올;
- [0219] (5) (S)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-2-메틸부탄-2-올;
- [0220] (6) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올;
- [0221] (7) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온;
- [0222] (8) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0223] (9) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올;

- [0224] (10)
1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- [0225] (11)
2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)프로판-2-올;
- [0226] (12) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0227] (13) 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올;
- [0228] (14)
2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판-1-올;
- [0229] (15) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-메톡시피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0230] (16) 2-(4-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페라진-1-일)에탄-1-올;
- [0231] (17) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- [0232] (18)
 N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0233] (19) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0234] (20) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -이소프로필피리딘-2,4-디아민;
- [0235] (21) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0236] (22)
 N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-(4-메톡시부트-1-인-1-일)피리딘-2,4-디아민;
- [0237] (23) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -이소프로필피리딘-2,4-디아민;
- [0238] (24)
 N^4 -(*sec*-부틸)- N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0239] (25) N^4 -(*sec*-부틸)- N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0240] (26) N^4 -(*sec*-부틸)- N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;

- [0241] (27) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- [0242] (28) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- [0243] (29) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올;
- [0244] (30) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올;
- [0245] (31) (*R*)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-올;
- [0246] (32) (*R*)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-올;
- [0247] (33) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)메탄올;
- [0248] (34) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)메탄올;
- [0249] (35) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올;
- [0250] (36) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올;
- [0251] (37) 2-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)(메틸)아미노)에탄-1-올;
- [0252] (38) 2-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)(메틸)아미노)에탄-1-올;
- [0253] (39) 3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(2-(1-메틸피라졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)아미노)-2,2-디메틸-프로판-1-올;
- [0254] (40) 3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(2-(1-(2-플루오로에틸)피라졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)아미노)-2,2-디메틸-프로판-1-올;
- [0255] (41) (1*S*,4*S*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0256] (42) (1*S*,4*S*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0257] (43) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0258] (44) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0259] (45) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0260] (46) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0261] (47) 1-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘

-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

- [0262] (48) (1-(5-((1-(시클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0263] (49) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0264] (50) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0265] (51) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0266] (52) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)피리딘-2,4-디아민;
- [0267] (53) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메틸)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0268] (54) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)- N -(4-이소프로폭시-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0269] (55) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)- N -(5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-이소프로폭시피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0270] (56) N -(4-(*sec*-부톡시)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- [0271] (57) N -(4-(*sec*-부톡시)-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- [0272] (58) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)- N -(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0273] (59) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)- N -(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0274] (60) N -(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- [0275] (61) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)- N -(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0276] (62) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)- N -(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0277] (63) N -(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄설폰아미드;
- [0278] (64) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)- N -(4-(4-(이소프로필아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0279] (65) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)- N -(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0280] (66) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)- N -(4-(4-플루오로-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0281] (67) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)- N -(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(트리플루오로

메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

- [0282] (68) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디플루오로피페리딘-4-올;
- [0283] (69) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디메틸피페리딘-4-올;
- [0284] (70)
2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(3-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0285] (71) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0286] (72) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(3-(플루오로메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0287] (73) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올;
- [0288] (74) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -(3-플루오로시클로헥실)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0289] (75) (1R,3S)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0290] (76) (1R,3R)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0291] (77) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제판-4-올;
- [0292] (78) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제판-4-일)메탄올;
- [0293] (79) 8-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온;
- [0294] (80) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -((1s,4s)-4-((2-플루오로에틸)아미노)시클로헥실)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0295] (81) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- [0296] (82) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- [0297] (83) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올;
- [0298] (84) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- [0299] (85) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0300] (86) 1-(5-((5-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- [0301] (87) 2-(1-(5-((5-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-

4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;

- [0302] (88) (1s,4s)-4-((5-((5-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0303] (89) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- [0304] (90) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올;
- [0305] (91) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- [0306] (92) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0307] (93) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- [0308] (94) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0309] (95) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0310] (96) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올;
- [0311] (97) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0312] (98) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-메톡시피페리딘-1-일)-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0313] (99) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올;
- [0314] (100) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올;
- [0315] (101) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0316] (102) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0317] (103) (1S,3S)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0318] (104) 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올;
- [0319] (105) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- [0320] (106) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0321] (107) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0322] (108) 1-(5-((1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-

4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-온;

- [0323] (109) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*s*,4*s*)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온;
- [0324] (110) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온;
- [0325] (111) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-플루오로-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온;
- [0326] (112) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온;
- [0327] (113) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온;
- [0328] (114) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온;
- [0329] (115) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온;
- [0330] (116) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0331] (117) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올;
- [0332] (118) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올;
- [0333] (119) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0334] (120) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0335] (121) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올;
- [0336] (122) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올;
- [0337] (123) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0338] (124) *N*-(4-(4-((시클로프로필메틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- [0339] (125) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(이소펜틸아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0340] (126) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((2,2-디플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0341] (127) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((3,3,3-트리플루오로프로필)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0342] (128) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0343] (129) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메

틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

- [0344] (130) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0345] (131) 2-((1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)아미노)에탄-1-올;
- [0346] (132) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-((2-메톡시에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0347] (133) N^1 -(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)- N^2, N^2 -디메틸에탄-1,2-디아민;
- [0348] (134) N^1 -(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)- N^2, N^2 -2-트리메틸프로판-1,2-디아민;
- [0349] (135) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0350] (136) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0351] (137) 2-((1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)아미노)에탄-1-올;
- [0352] (138) N^1 -(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)- N^2, N^2 -디메틸에탄-1,2-디아민;
- [0353] (139) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-올;
- [0354] (140) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)에티닐)-4-(4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0355] (141) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0356] (142) N^1 -(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)- N^2, N^2 -디메틸에탄-1,2-디아민;
- [0357] (143) N^1 -(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)- N^2, N^2 -디메틸에탄-1,2-디아민;
- [0358] (144) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0359] (145) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0360] (146) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-메틸-4-((메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0361] (147) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

- [0362] (148) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(1-메틸아제티딘-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0363] (149) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0364] (150) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0365] (151) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(2,2-디플루오로에틸)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0366] (152) 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올;
- [0367] (153) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(2-(메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0368] (154) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0369] (155) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0370] (156) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0371] (157) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0372] (158) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로hex산-1-올;
- [0373] (159) (1*R*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0374] (160) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0375] (161) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0376] (162) 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex일)프로판-2-올;
- [0377] (163) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0378] (164) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0379] (165) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0380] (166) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로hex산-1-올;
- [0381] (167) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0382] (168) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-에틸티아졸-

2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

- [0383] (169) (1S,3R)-3-((5-((3-아미노페닐)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0384] (170) (1S,3R)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-메틸피라진-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0385] (171) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0386] (172) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0387] (173) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-((2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0388] (174) 1-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((1s,4s)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)시클로헥산-1-올;
- [0389] (175) 1-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로헥산-1-올;
- [0390] (176) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-히드록시시클로펜틸)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0391] (177) 1-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로펜탄-1-올;
- [0392] (178) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0393] (179) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0394] (180) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0395] (181) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0396] (182) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0397] (183) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0398] (184) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0399] (185) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0400] (186) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0401] (187) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0402] (188) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(모르폴리노메틸)티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0403] (189) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(모르폴리노메틸)티아

줄-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

- [0404] (190) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)티오펜-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0405] (191) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)티오펜-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0406] (192) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(모르폴리노메틸)티아졸-5-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0407] (193) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0408] (194) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0409] (195) 4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2H-피란-4-올;
- [0410] (196) 4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((1s,4s)-4-히드록시시클로hex일)아미노)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2H-피란-4-올;
- [0411] (197) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0412] (198) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0413] (199) N^{2-} -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0414] (200) N^{2-} -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((2-(플루오로메틸)티아졸-4-일)에티닐)- N^4 -이소프로필피리딘-2,4-디아민;
- [0415] (201) 4-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드;
- [0416] (202) N^{2-} -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리딘-2,4-디아민;
- [0417] (203) N^{2-} -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-(3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)피리딘-2,4-디아민;
- [0418] (204) 4-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)-2-메틸부트-3-인-2-올;
- [0419] (205) N^{2-} -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((2-시클로프로필티아졸-4-일)에티닐)- N^4 -이소프로필피리딘-2,4-디아민;
- [0420] (206) N^{2-} -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0421] (207) N -(5-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)펜트-4-인-1-일)모르폴린-4-카르복사미드;
- [0422] (208) 6-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)-1-모르폴리노hex-5-인-1-온;

- [0423] (209) *N*-(6-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)헥스-5-인-1-일)모르폴린-4-카르복사미드;
- [0424] (210) 7-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)-1-모르폴리노헵트-6-인-1-온;
- [0425] (211) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- [0426] (212) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(플루오로메틸)티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- [0427] (213) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- [0428] (214) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- [0429] (215) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-모르폴리노피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- [0430] (216) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0431] (217) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(티오펜-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0432] (218) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0433] (219) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0434] (220) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- [0435] (221) 2-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((1*s*,4*s*)-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)-*N,N*-디메틸아세트아미드;
- [0436] (222) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로펜탄-1-올;
- [0437] (223) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로펜탄-1-올;
- [0438] (224) 3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸프로판-1-올;
- [0439] (225) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(티오펜-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0440] (226) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-5-(티오펜-3-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0441] (227) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-모르폴리노피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올;
- [0442] (228) (*S*)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(티오펜-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올;

- [0443] (229) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디메틸피페리딘-4-올;
- [0444] (230) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(3-메틸-3-모르폴리노부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올;
- [0445] (231) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0446] (232) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0447] (233) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0448] (234) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0449] (235) *N*-(4-(1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- [0450] (236) *N*-(4-(1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- [0451] (237) *N*-(4-(1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- [0452] (238) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로hexyl)메톡시)-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0453] (239) 4-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로hexyl)메톡시)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드;
- [0454] (240) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로hexyl)메톡시)-5-(3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0455] (241) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로-2*H*-피란-3-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0456] (242) (1-(5-((1-((1,4-디옥산-2-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0457] (243) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0458] (244) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로퓨란-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0459] (245) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(옥세탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0460] (246) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0461] (247) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-에티닐피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0462] (248) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-((3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메틸)-1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피롤-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0463] (249) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

- [0464] (250) (1-(5-(시클로프로필에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0465] (251) (1-(5-(시클로펜틸에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0466] (252) (1-(5-(시클로헥실에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0467] (253) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0468] (254) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((디메틸아미노)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0469] (255) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-((디메틸아미노)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0470] (256) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(페닐에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0471] (257) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-플루오로페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0472] (258) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(피리딘-4-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0473] (259) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(피리딘-2-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0474] (260) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0475] (261) (3-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(모르폴리노)메탄올;
- [0476] (262) 4-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-*N,N*-디메틸벤즈아미드;
- [0477] (263) 4-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(모르폴리노)메탄올;
- [0478] (264) 6-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-*N,N*-디메틸피롤린아미드;
- [0479] (265) (6-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-2-일)(모르폴리노)메탄올;
- [0480] (266) 2-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로부틸)프로판-2-올;
- [0481] (267) (1-(2-((2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0482] (268) (4-메틸-1-(2-((2-(1-(메틸설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올;
- [0483] (269) (1-(2-((2-(6-플루오로피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0484] (270) (4-메틸-1-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-((2-(메틸설포닐)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올;

- [0485] (271)
(1-(5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-((2-(메틸설포닐)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0486] (272) 4-(4-((4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)아미노)피리미딘-2-일)-*N,N*,3-트리메틸-1*H*-피라졸-1-설포아미드;
- [0487] (273) 4-(4-((4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)아미노)피리미딘-2-일)-*N,N*-디메틸-1*H*-피라졸-1-설포아미드;
- [0488] (274) 4-(6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)부트-3-인-1-올;
- [0489] (275) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4,4,4-트리플루오로부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0490] (276) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-플루오로부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0491] (277) (1-(5-(부트-3-엔-1-인-1-일)-2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0492] (278) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-((디메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0493] (279) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0494] (280) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올;
- [0495] (281)
2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0496] (282) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-(피리딘-3-일에티닐)-4-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0497] (283) 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-(피리딘-3-일에티닐)-4-(1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0498] (284) 5-(6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-2-메틸헥트-4-인-2-올;
- [0499] (285) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-모르폴리노부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0500] (286) 3-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)옥세탄-3-올;
- [0501] (287) 5-(6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)헥트-4-인-2-올;
- [0502] (288) *N*-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드;
- [0503] (289) 4-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드;
- [0504] (290) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

- [0505] (291) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(트리플루오로메틸)티아졸-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0506] (292) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0507] (293) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민 포르메이트;
- [0508] (294) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민 포르메이트;
- [0509] (295) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0510] (296) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0511] (297) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(2-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민 포르메이트;
- [0512] (298) *N*-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- [0513] (299) *N*-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- [0514] (300) *N*-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- [0515] (301) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0516] (302) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0517] (303) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0518] (304) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-(히드록시메틸)시클로헥산-1-올;
- [0519] (305) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0520] (306) (1*R*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로펜탄-1-올;
- [0521] (307) (1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올;
- [0522] (308) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0523] (309) 5-((1-(시클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)- N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -((1*s*,4*s*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민;
- [0524] (310) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -((1*s*,4*s*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민;

- [0525] (311) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민;
- [0526] (312) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0527] (313) 5-((1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)에티닐)- N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민;
- [0528] (314) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0529] (315) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올;
- [0530] (316) 1-(5-((1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올;
- [0531] (317) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올;
- [0532] (318) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)- N -(5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0533] (319) N -(5-((1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- [0534] (320) N -(5-((1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- [0535] (321) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)- N -(5-((1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0536] (322) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)- N -(5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0537] (323) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- [0538] (324) ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0539] (325) 2-((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올;
- [0540] (326) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- [0541] (327) ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0542] (328) 1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- [0543] (329) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)프로판-2-올;
- [0544] (330) 1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)시클로프로판-1-올;

- [0545] (331) ((1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올;
- [0546] (332) ((1*R*,3*S*,5*S*)-8-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)메탄올;
- [0547] (333) ((1*S*,5*S*)-3-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-일)메탄올;
- [0548] (334) 1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-온;
- [0549] (335) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0550] (336) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0551] (337) 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올;
- [0552] (338) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올;
- [0553] (339) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0554] (340) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0555] (341) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0556] (342) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올;
- [0557] (343) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올;
- [0558] (344) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- [0559] (345) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -(1*s*,4*s*)-4-((2-플루오로에틸)아미노)시클로헥실)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0560] (346) 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올;
- [0561] (347) 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올;
- [0562] (348) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0563] (349) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0564] (350) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-메틸옥세탄-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0565] (351) 1-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로부탄-1-올;

- [0566] (352) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(옥세탄-3-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0567] (353) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(옥세탄-3-일에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올;
- [0568] (354) 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)옥세탄-3-올;
- [0569] (355) 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로퓨란-3-올;
- [0570] (356) 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((1*s*,4*s*)-4-히드록시시클로hexyl)아미노)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로퓨란-3-올;
- [0571] (357) 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2*H*-피란-3-올;
- [0572] (358) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0573] (359) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올;
- [0574] (360) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexyl)메탄올;
- [0575] (361) (1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로hexan-1-올;
- [0576] (362) (5*s*,8*s*)-8-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-아자스피로[4.5]데칸-2-온;
- [0577] (363) (1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸시클로hexan-1-올;
- [0578] (364) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올;
- [0579] (365) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메톡시피페리딘-4-올;
- [0580] (366) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)-4-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0581] (367) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)-4-(1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0582] (368)
1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올;
- [0583] (369)
1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메톡시피페리딘-4-올;
- [0584] (370) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)-4-(1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0585] (371) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메톡시피페리딘-4-올;

- [0586] (372) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)-4-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0587] (373) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)-4-(1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0588] (374) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0589] (375) (1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올;
- [0590] (376) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0591] (377) (1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- [0592] (378) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0593] (379) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0594] (380) (1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- [0595] (381) ((1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올;
- [0596] (382) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-플루오로-4-((메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0597] (383) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-플루오로-4-((2-플루오로에틸)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0598] (384) (*S*)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(3-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0599] (385) (*S*)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(3-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0600] (386) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0601] (387)
((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0602] (388) ((1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올;
- [0603] (389) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0604] (390) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0605] (391) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0606] (392) ((1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로

로필설폰)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올;

- [0607] (393) ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0608] (394) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0609] (395) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0610] (396) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0611] (397)
((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0612] (398)
(1r,4r)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올;
- [0613] (399) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0614] (400) ((1r,4r)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올;
- [0615] (401) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0616] (402) ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0617] (403) (1r,4r)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올;
- [0618] (404) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올;
- [0619] (405) ((1r,4r)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올;
- [0620] (406) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0621] (407) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0622] (408) 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1s,4s)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;
- [0623] (409) 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;
- [0624] (410) 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;
- [0625] (411) 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1r,4r)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;
- [0626] (412) 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-((디메틸아미노)메

틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;

- [0627] (413) 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;
- [0628] (414) 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((1*s*,4*s*)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;
- [0629] (415) 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;
- [0630] (416) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0631] (417) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일);
- [0632] (418) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0633] (419) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0634] (420) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0635] (421) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0636] (422) ((1*s*,4*s*)-4-((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0637] (423) (1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올;
- [0638] (424) 1-(5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일);
- [0639] (425) ((1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올;
- [0640] (426) *N*-(5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- [0641] (427) (1*s*,4*s*)-4-((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0642] (428) 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((1*s*,4*s*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드;
- [0643] (429) 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드;
- [0644] (430) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0645] (431) (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올;
- [0646] (432) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일);
- [0647] (433) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히

드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

- [0648] (434) ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0649] (435) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올;
- [0650] (436) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0651] (437) 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드;
- [0652] (438) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0653] (439)
(*S*)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올;
- [0654] (440) (*R*)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올;
- [0655] (441) (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1s,4s)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄올;
- [0656] (442) (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄올;
- [0657] (443) (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*r*,4*r*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸)아미노)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄올;
- [0658] (444) (*R*)-4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄올;
- [0659] (445) (*S*)-4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄올;
- [0660] (446) (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄올;
- [0661] (447) (*S*)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올;
- [0662] (448)
(*S*)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올; 및
- [0663] (449) (1-(2-((2-(4-(시클로프로필설폰일)피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올.
- [0664] 추가의 대표적인 화학식 (I)의 화합물은 다음에 열거한 바와 같다.
- [0665] (1) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0666] (4) (*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)부탄-1-올;
- [0667] (5) (*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-2-메틸부탄-2-올;

- [0668] (6) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올;
- [0669] (7) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- [0670] (8) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0671] (9) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올;
- [0672] (10) 1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- [0673] (11) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)프로판-2-올;
- [0674] (12) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0675] (13) 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올;
- [0676] (14) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판-1-올;
- [0677] (15) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-메톡시피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0678] (17) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- [0679] (18) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0680] (19) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0681] (20) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -이소프로필피리딘-2,4-디아민;
- [0682] (21) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0683] (23) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -이소프로필피리딘-2,4-디아민;
- [0684] (26) N^4 -(*sec*-부틸)- N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0685] (27) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;

- [0686] (28) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- [0687] (29) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올;
- [0688] (30) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올;
- [0689] (31) (*R*)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-올;
- [0690] (32) (*R*)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-올;
- [0691] (33) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)메탄올;
- [0692] (34) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)메탄올;
- [0693] (35)
2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올;
- [0694] (39) 3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(2-(1-메틸피라졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)아미노)-2,2-디메틸-프로판-1-올;
- [0695] (40) 3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(2-(1-(2-플루오로에틸)피라졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)아미노)-2,2-디메틸-프로판-1-올;
- [0696] (41) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0697] (42) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0698] (43) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0699] (44) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0700] (45) (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0701] (47) 1-(5-((1-(시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0702] (48) 1-(5-((1-(시클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0703] (49) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0704] (53) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로hex실)메틸)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0705] (58) 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로hex실)메톡시)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0706] (59) 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로hex실)메톡시)-

5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

- [0707] (60) *N*-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민;
- [0708] (68) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디플루오로피페리딘-4-올;
- [0709] (73) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올;
- [0710] (75) (1*R*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0711] (81) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- [0712] (82) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- [0713] (83) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올;
- [0714] (84) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- [0715] (85) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0716] (86) 1-(5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- [0717] (87) 2-(1-(5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- [0718] (88) (1*s*,4*s*)-4-((5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0719] (90) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올;
- [0720] (91) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- [0721] (94) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0722] (95) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0723] (96) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올;
- [0724] (99) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올;
- [0725] (100) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올;
- [0726] (101) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0727] (106) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라

줄-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;

- [0728] (107) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0729] (110) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온;
- [0730] (112) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온;
- [0731] (113) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온;
- [0732] (114) 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온;
- [0733] (116) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0734] (117) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올;
- [0735] (118) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올;
- [0736] (119) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0737] (120) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0738] (121) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올;
- [0739] (122) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올;
- [0740] (123) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0741] (126) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((2,2-디플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0742] (129) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0743] (136) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0744] (147) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0745] (148) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(1-메틸아제티딘-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0746] (149) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0747] (150) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-메틸-4,5,6,7-테트라

히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;

- [0748] (152) 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올;
- [0749] (157) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0750] (164) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0751] (169) (1*S*,3*R*)-3-((5-((3-아미노페닐)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0752] (177) 1-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로펜탄-1-올;
- [0753] (178) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0754] (179) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0755] (180) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0756] (182) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0757] (185) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0758] (186) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올;
- [0759] (187) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0760] (189) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(모르폴리노메틸)티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0761] (191) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)티오펜-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0762] (192) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(모르폴리노메틸)티아졸-5-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0763] (193) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0764] (197) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0765] (207) *N*-(5-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)펜트-4-인-1-일)모르폴린-4-카르복사미드;
- [0766] (210) 7-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)-1-모르폴리노헵트-6-인-1-올;
- [0767] (211) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;

- [0768] (216) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0769] (217) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0770] (218) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0771] (219) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-모르폴리노에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0772] (220) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올;
- [0773] (231) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0774] (232) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-모르폴리노에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0775] (238) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(((1r,4r)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0776] (241) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0777] (242) (1-(5-((1-((1,4-디옥산-2-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0778] (243) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0779] (244) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0780] (245) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0781] (248) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-((3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메틸)-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피롤-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0782] (253) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0783] (254) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((디메틸아미노)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0784] (255) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-((디메틸아미노)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0785] (258) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(피리딘-4-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0786] (260) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0787] (261) (3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(모르폴리노)메탄올;
- [0788] (262) 4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-N,N-디메틸벤즈아미드;

- [0789] (263) 4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(모르폴리노)메탄올;
- [0790] (264) 6-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-*N,N*-디메틸피롤린아미드;
- [0791] (266) 2-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로부틸)프로판-2-올;
- [0792] (274) 4-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)부트-3-인-1-올;
- [0793] (276) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-플루오로부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0794] (277) (1-(5-(부트-3-엔-1-인-1-일)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0795] (278) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-((디메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0796] (279) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0797] (280) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올;
- [0798] (283) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-(피리딘-3-일에티닐)-4-(1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0799] (284) 5-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-2-메틸펜트-4-인-2-올;
- [0800] (287) 5-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)펜트-4-인-2-올;
- [0801] (288) *N*-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드;
- [0802] (294) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민 포르메이트;
- [0803] (305) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0804] (306) (1*R*,3*S*)-3-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올;
- [0805] (308) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0806] (309) 5-((1-(시클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)- N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -((1*s*,4*s*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민;
- [0807] (310) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -((1*s*,4*s*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민;
- [0808] (311) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -((1*s*,4*s*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민;

- [0809] (312) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -((1*s*,4*s*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0810] (313) 5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)- N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -((1*s*,4*s*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민;
- [0811] (314) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -((1*s*,4*s*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0812] (324) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0813] (327) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0814] (339) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0815] (340) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0816] (342) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올;
- [0817] (347) 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올;
- [0818] (348) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0819] (352) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(옥세탄-3-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0820] (353) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(옥세탄-3-일에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0821] (358) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0822] (360) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0823] (368)
1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올;
- [0824] (374) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0825] (376) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0826] (378) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0827] (379) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0828] (396) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;

- [0829] (397)
((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0830] (399) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0831] (401) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0832] (402) ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0833] (404) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일);
- [0834] (407) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0835] (408) 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((1s,4s)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온;
- [0836] (422) ((1s,4s)-4-((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0837] (427) (1s,4s)-4-((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0838] (430) ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0839] (433) (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올;
- [0840] (442) (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄올;
- [0841] (446) (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄올; 및
- [0842] (447) (S)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올.
- [0843] 추가의 바람직한 대표적인 화학식 (I)의 화합물은 다음에 열거한 바와 같다.
- [0844] (6) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올;
- [0845] (10)
1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- [0846] (12) (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0847] (13) 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올;
- [0848] (18)
 N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;

- [0849] (19) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민;
- [0850] (20) N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -이소프로필피리딘-2,4-디아민;
- [0851] (27) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- [0852] (30) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올;
- [0853] (35) 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아세트딘-3-일)프로판-2-올;
- [0854] (39) 3-((2-((2-(1-시클로프로필설폰일)피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(2-(1-메틸피라졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)아미노)-2,2-디메틸-프로판-1-올;
- [0855] (41) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올;
- [0856] (43) (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올;
- [0857] (47) 1-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0858] (49) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0859] (73) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올;
- [0860] (82) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올;
- [0861] (85) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올;
- [0862] (101) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0863] (126) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)- N -(4-(4-((2,2-디플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0864] (129) 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)- N -(4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민;
- [0865] (157) (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올;
- [0866] (260) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0867] (305) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0868] (324) ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올;

- [0869] (327) ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올;
- [0870] (360) ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올; 및
- [0871] (379) ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올.
- [0872] 또다른 더욱 바람직한 대표적인 화학식 (I)의 화합물은 다음에 열거한 바와 같다.
- [0873] (6) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올;
- [0874] (10)
1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올;
- [0875] (12) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0876] (13) 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올;
- [0877] (35)
2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올;
- [0878] (47) (1-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0879] (49) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0880] (101) 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올;
- [0881] (126) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((2,2-디플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민; 및
- [0882] (129) 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민.
- [0883] 상기 예시된 화합물의 단일 입체화학적 이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 약학적으로 허용가능한 염도 또한 본 발명의 범위 내에 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들어 적절한 무기 및 유기산 및 염기로부터 유래될 수 있다.
- [0884] 산부가염은 가능하다면 자유-염기 형태의 정제된 화합물을 적절한 유기 또는 무기산과 반응시키고, 형성된 염을 분리함으로써 제조될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 산부가염의 예는 염산, 브롬산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 구연산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산과 형성된 아미노기의 염을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0885] 염기 부가 염은 산 형태의 정제된 화합물을 적절한 유기 또는 무기 염기와 반응시키고, 형성된 염을 분리함으로써 제조될 수 있다. 이러한 염은 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨, 리튬 및 칼륨), 알칼리 토금속(예를 들어, 마그네슘 및 칼슘), 암모늄 및 $N^+(C_{1-4} \text{알킬})_4$ 염을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0886] 다른 약학적으로 허용가능한 염은 아디페이트, 알지네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비설파이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설파이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, 글리콜레이트, 헤미설파이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 염산

염, 브롬산염, 요오드산염(hydroiodide), 2-히드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트(persulfate), 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트(picrate), 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트 및 발러레이트 염을 포함한다.

[0887] 본 발명의 화합물은 본 기술분야에서 공지된 방법 또는 하기 실시예 1-449에 예시된 방법에 의해 합성될 수 있다.

[0888] **약학 조성물, 방법 및 용도**

[0889] 일 구현예에서, 본 발명은 단백질 키나아제-매개 질환의 치료를 필요로 하는 대상자에서 단백질 키나아제-매개 질환을 치료하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 이의 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 라세미체, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 용매화물을 상기 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 단백질 키나아제-매개 질환은 암 또는 면역 질환이다.

[0890] 본원에 사용되는 용어 '암'은 조절되지 않은 방식으로 증식하고 일부 경우 전이되는 경향이 있는 세포의 비정상적인 성장을 지칭한다. 암의 유형은 방광암, 대장암, 뇌암, 유방암, 난소암, 자궁내막암, 자궁암, 심장암, 신장암, 폐암, 간암, 위암, 림프종, 췌장암, 두경부암, 또는 다른 내분비 기관 암(갑상선암), 전립선암, 피부암(흑색종) 또는 (백혈병과 같은) 혈액 종양과 같은 고형 암을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 다른 구현예에서, 상기 암은 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC)이다.

[0891] 일 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 암의 치료에 관한 것이며, 여기서 암은 EGFR의 적어도 하나의 돌연변이로부터 발생한다.

[0892] 일 구현예에서, 암의 치료 방법은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물 이외의 키나아제 억제제에 대해 저항성을 갖는 환자에게 특히 유용하다. 다른 구현예에서, 상기 키나아제 억제제는 돌연변이된 EGFR 억제제이다.

[0893] 본 발명은 또한 생물학적 시료 또는 환자에서 야생형 EGFR과 비교하여 선택적으로 EGFR의 적어도 하나의 돌연변이를 억제하는 방법으로서, 생물학적 시료를 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키거나 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0894] 일 구현예에서, 상기 적어도 하나의 돌연변이는 하기 표 1로부터 선택된 적어도 하나의 단일 돌연변이다.

[0895] 일 구현예에서, 상기 적어도 하나의 돌연변이는 하기 표 1로부터 선택된 적어도 하나의 이중 돌연변이다.

[0896] 일 구현예에서, 상기 적어도 하나의 돌연변이는 하기 표 1로부터 선택된 적어도 하나의 삼중 돌연변이다.

표 1

[0897]

수 (#)	돌연변이 유형
1	EGFR Del19 (Del E746-A750)
2	EGFR L858R
3	EGFR Del19/T790M
4	EGFR Del19/C797S
5	EGFR Del19/C797X (X=G, N)
6	EGFR Del19/L792X (X=F, H, P, R, V, Y)
7	EGFR Del19/L718X (X=Q, V)
8	EGFR L858R/T790M
9	EGFR L858R/C797S
10	EGFR L858R/C797X (X=G, N)
11	EGFR L858R/L792X (X=F, H, P, R, V, Y)
12	EGFR L858R/L718X (X=Q, V)
13	EGFR Del19/T790M/C797S
14	EGFR Del19/T790M/C797X (X=G, N)
15	EGFR Del19/T790M/L792X (X=F, H, P, R, V, Y)

16	EGFR Del19/T790M/L718X (X=Q, V)
17	EGFR L858R/T790M/C797S
18	EGFR L858R/T790M/C797X (X=G, N)
19	EGFR L858R/T790M/L792X (X=F, H, P, R, V, Y)
20	EGFR L858R/T790M/L718X (X=Q, V)

- [0898] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 라세미체, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 용매화물을 단독으로 또는 다른 치료제 또는 완화제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는 치료 방법 및 용도에 관한 것이다.
- [0899] 본 발명의 추가의 구현에는 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이며, 특히, 암과 같이, 돌연변이된 EGFR 단백질(예를 들어, 표 1에 기술된 것) 활성화의 억제에 이익을 유도할 수 있는 질환의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 추가의 구현에는 EGFR 매개 질환 및/또는 상태, 특히 상기에 나열된 질환 및/또는 상태의 치료를 위한 EGFR 억제 활성을 갖는 약물의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 라세미체, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 용매화물의 용도에 관한 것이다.
- [0900] 용어 "치료학적 유효량"은, 치료되는 장애의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화시키게 될, 투여되는 화합물의 양을 지칭한다. 암의 치료와 관련하여, 치료학적 유효량은 종양의 크기를 감소시키거나, 종양 전이를 억제(즉, 둔화 또는 중지)시키거나, 종양 성장 또는 종양 침습을 억제(즉, 둔화 또는 중지)시키거나, 및/또는 암과 관련된 하나 이상의 징후 또는 증상을 어느 정도 완화시키는 효과를 갖는 양을 지칭한다.
- [0901] 치료학적 유효량은 본 기술분야의 당업자와 같은 주치의가 통상적인 기술의 사용하고 또한 유사한 상황에서 얻은 결과를 관찰함으로써 쉽게 결정할 수 있다. 치료학적 유효량, 투여량을 결정함에 있어서, 주치의에 의해 다음을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌 많은 요인이 고려된다: 포유동물의 종; 크기, 연령 및 전반적인 건강 상태; 관련된 특정 질병; 질병의 침범 정도 또는 중증도; 개별 환자의 반응성; 투여되는 특정 화합물; 투여 방식; 투여된 제제의 생물학적 이용가능성 특성; 선택된 용량 요법; 병용 약물의 사용; 및 기타 관련 상황.
- [0902] 본원에 사용되는 용어 "치료하다(treating)"는, 달리 명시하지 않는 한, 해당 용어가 적용되는 장애 또는 상태, 또는 그러한 장애 또는 상태의 하나 이상의 증상을 역전시키거나, 완화시키거나, 진행을 억제하거나 예방하는 것을 의미한다. 용어 "치료(treatment)"는 또한 바로 위에 정의된 "치료하다(treating)"와 같이 치료하는 행위를 의미한다. 용어 "치료하다(treating)"는 또한 포유동물의 보조 치료를 포함한다.
- [0903] 본원에 사용되는 용어 "대상자(subject)" 또는 "환자(patient)"는 포유동물 및 비포유동물을 포함한다. 포유동물의 예는 인간, 침팬지, 유인원 원숭이, 소, 말, 양, 염소, 돼지; 토끼, 개, 고양이, 랫트, 마우스, 기니피그 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 비포유동물의 예는 새, 물고기 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0904] 본원에서 사용되는 용어 "생물학적 샘플"은 인간(예를 들어, 암 환자)와 같은 포유동물 또는 상기에 예시된 비포유동물로부터 얻어진(단리된) 세포, 조직 및 체액, 및 이들의 배양물을 포함한다.
- [0905] 본 발명의 화합물의 투여는 화합물을 작용 부위로 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다. 이러한 방법은 경구 경로, 십이지장 내 경로, 비경구 주사(정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입을 포함), 국소 및 직장 투여를 포함한다.
- [0906] 또한, 다른 측면에서, 유효성분으로서 화학식 (I)의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 라세미체, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 용매화물 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 약학 조성물이 본원에서 제공된다. 일 구현예에서, 약학 조성물은 단백질 키나아제-매개 질환을 치료하기 위한 것이다. 다른 구현예에서, 약학 조성물은 야생형 EGFR과 비교하여 EGFR의 적어도 하나의 돌연변이체를 선택적으로 억제하기 위한 것이다.
- [0907] 본 발명의 화합물은 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여는 화합물이 위장관으로 들어가도록 삼키는 것을 포함할 수 있고, 또는 화합물이 입에서 직접 혈류로 들어가는 구강 또는 설하 투여가 사용될 수 있다. 경구 투여에 적합한 제제는 정제, 입자를 포함하는 캡슐제와 같은 고형 제제, 액체 또는 분말, 로젠지(액체-충전된 것을 포함), 저작제, 다중- 및 나노-입자, 겔, 고체 용액, 리포솜, 필름(점막-부착제(muco-adhesive)를 포함), 오벌(ovules), 스프레이 및 액체 제제를 포함한다.

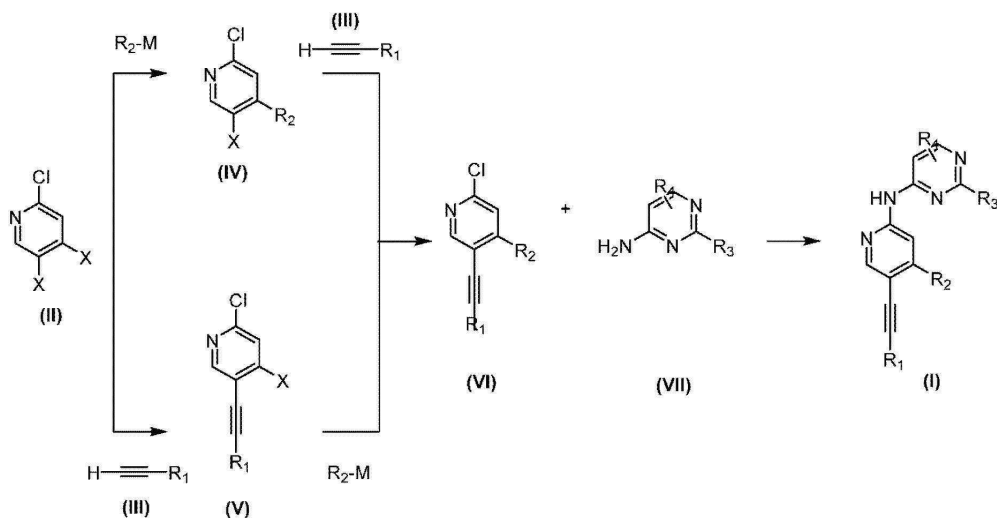
[0908] 액체 제제는 현탁액, 용액, 시럽 및 엘릭서제를 포함한다. 이러한 제제는 연질 또는 경질 캡슐내에 충전제로서 사용될 수 있으며, 전형적으로는, 담체, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로오스 또는 적합한 오일, 및 하나 이상의 유화제 및/또는 현탁화제를 포함한다. 액체 제제는 또한 고체를 재구성함으로써 제조할 수 있다.

[0909] 조성물에 포함될 수 있는 담체, 첨가제 및 희석제의 예는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리트리톨, 말티톨, 전분, 아라비아검, 알기네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 미결정 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸 히드록시벤조에이트, 프로필 히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광유를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 제제로 제제화할 때, 통상적으로 사용되는 충전제, 안정화제, 결합제, 붕해제, 및 계면활성제 등의 희석제 또는 첨가제가 사용될 수 있다. 경구투여용 고형제제는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하며, 이들 고형 제제는 본 발명의 화합물을 적어도 하나의 첨가제, 예를 들어 전분, 미결정 셀룰로오스, 수크로오스, 락토오스, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로스 등과 혼합함으로써 제조될 수 있다. 단순한 첨가제에 추가하여, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 등의 윤활제가 또한 사용된다. 경구투여용 액제는 현탁제, 내용 액제, 에멀전, 시럽제 등을 포함한다. 물, 유동 파라핀과 같이 통상적으로 사용되는 단순한 희석제에 추가하여, 보습제, 감미제, 방향제, 방부제 등과 같은 다양한 첨가제가 또한 함유될 수도 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 멸균 수용액, 비수성 용액, 현탁액, 에멀전, 동결건조 제제, 및 좌제를 포함한다. 비수성 용액 또는 현탁액은 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유와 같은 식물유, 에틸 올레이트와 같은 주사가능한 에스테르 등을 포함할 수 있다. 좌제의 기재로서, 위템솔(witepsol), 마크로골, 트윈 61, 코코아 버터, 라우린 버터, 글리세로젤라틴 등을 사용할 수 있다. 비경구 투여용 제제를 제제화하기 위해, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 멸균된 상태로 물에 혼합되거나 및/또는 보존제, 안정화제, 수화 분말(wettable powder) 또는 유화촉진제와 같은 보조제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제 등, 및 다른 치료학적으로 유용한 물질을 함유하여, 용액 또는 현탁액을 제조한 후, 앰플 또는 바이알 단위 투여 형태로 제조된다.

[0910] 일반적인 반응식 및 합성 경로의 요약

[0911] 본 발명은, 하기 반응식 1에 따라, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 포함한다:

[0912] 반응식 1



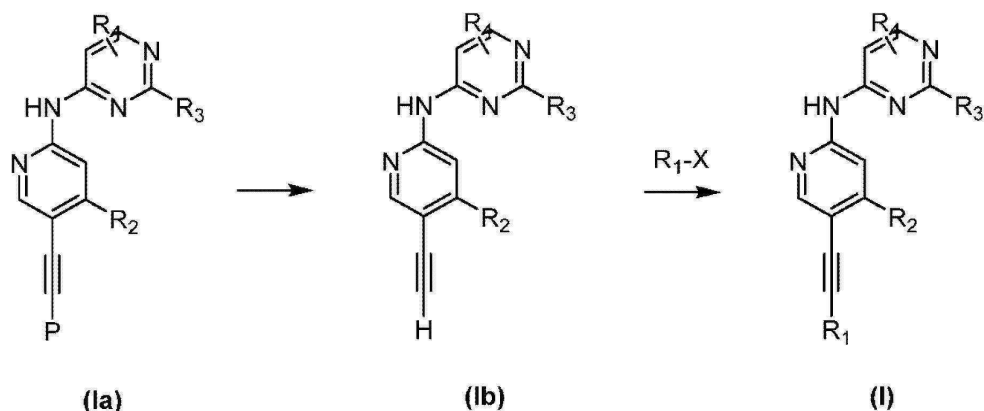
[0913]

[0914] 식 중, R_1 , R_2 , R_3 , 및 R_4 는 상기에서 정의한 바와 동일하며; X는 할로젠이고; M은 수소, $B(OH)_2$, 또는 BPin이다.

[0915] 구체적으로, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 단계를 포함하는 제조방법을 사용하여 제조될 수 있다: 화학식 (II)의 화합물을 R_2-M 과 반응시켜 화학식 (IV)의 화합물을 얻는 단계, 화학식 (IV)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시켜 화학식 (VI)의 화합물을 얻는 단계, 및 화학식 (VI)의 화합물을 화학식 (VII)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 얻는 단계.

- [0916] 반응식 1의 방법에 있어서, 화학식 (II), (III), (VII) 및 R_2-M 의 화합물은 상업적으로 구입가능하다. 화학식 (II)의 화합물과 R_2-M 의 반응은 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화칼륨, TEA, DIPEA 등과 같은 염기의 존재하에서 수행될 수 있다. 또한, 상기 반응은 무수 THF, DMF, DMA 등과 같은 유기 용매에서 및 실온 또는 가열하에서, 예를 들어 40-140℃의 온도에서 수행될 수 있다. M이 $B(OH)_2$ 또는 BPin인 경우, 상기 반응은 탄산나트륨, 탄산칼륨 등과 같은 염기 및 $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ 등과 같은 리간드-결합 팔라듐 촉매의 존재하에서 수행될 수 있다. 또한, M이 $B(OH)_2$ 또는 BPin인 경우, 상기 반응은 무수 유기용매, 예를 들어 THF, 1,4-디옥산 등에서 가열하에서, 예를 들어 40-120℃의 온도에서 수행될 수 있다.
- [0917] Sonogashira 반응에 의해 화학식 (IV)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 커플링시켜 화학식 (VI)의 화합물을 얻는다. 화학식 (IV) 및 (III)의 화합물의 반응은 TEA, 디에틸아민 등과 같은 염기 및 촉매로서 $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, 구리(I) 요오드화물(copper(I) iodide) 등과 같은 팔라듐 복합체 및 구리(I) 할로젠화물(copper(I) halide)의 존재하에서 수행될 수 있다. 또한, 상기 반응은 유기용매, 예를 들어 TEA 또는 DMF 등에서 실온 또는 가열하에서, 예를 들어 40-100℃의 온도에서 수행될 수 있다.
- [0918] 대안적으로, 화학식 (VI)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시켜 화학식 (V)의 화합물을 얻고, 화학식 (V)의 화합물을 R_2-M 과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0919] Sonogashira 반응에 의해 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 커플링시켜 화학식 (V)의 화합물을 얻는다. 화학식 (II) 및 (III)의 화합물의 반응은 TEA, 디에틸아민 등과 같은 염기 및 촉매로서 $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, 구리(I) 요오드화물 등과 같은 팔라듐 복합체 및 구리(I) 할로젠화물의 존재하에서 수행될 수 있다. 또한, 상기 반응은 유기용매, 예를 들어 TEA 또는 DMF 등에서 실온 또는 가열하에서, 예를 들어 40-100℃의 온도에서 수행될 수 있다.
- [0920] 화학식 (V)의 화합물과 R_2-M 의 반응은 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화칼륨, TEA, DIPEA 등과 같은 염기의 존재하에서 수행될 수 있다. 또한, 상기 반응은 무수 THF, DMF, DMA 등과 같은 유기 용매에서 및 실온 또는 가열하에서, 예를 들어 40-140℃의 온도에서 수행될 수 있다. M이 $B(OH)_2$ 또는 BPin인 경우, 상기 반응은 탄산나트륨, 탄산칼륨 등과 같은 염기 및 $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ 등과 같은 리간드-결합 팔라듐 촉매의 존재하에서 수행될 수 있다. 또한, M이 $B(OH)_2$ 또는 BPin인 경우, 상기 반응은 무수 유기용매, 예를 들어 THF, 1,4-디옥산 등에서 가열하에서, 예를 들어 40-120℃의 온도에서 수행될 수 있다.
- [0921] Buchwald-Hartwig 반응에 의해 화학식 (VI)의 화합물을 화학식 (VII)의 화합물과 커플링시켜 화학식 (I)의 화합물을 얻는다. 화학식 (VI) 및 (VII)의 화합물의 반응은 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등의 염기 존재하에서 수행될 수 있다. 또한, 상기 반응은 $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$, BrettPhos Pd G1 메틸 *t*-부틸 에테르 부가물 등의 팔라듐 촉매 및 BINAP, SPhos, XPhos, Xantphos, BrettPhos 등과 같은 리간드의 존재하에서 수행될 수 있다. 또한, 상기 반응은 무수 유기용매, 예를 들어 1,4-디옥산 또는 톨루엔 등에서, 가열 하에서, 예를 들어 80-120℃의 온도에서 수행될 수 있다.
- [0922] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 반응식 2에 따라 제조될 수 있다:

[0923] 반응식 2



[0924]

[0925] 식 중, R_1 은 $A-(R_{1A})_m$ 이고, P는 TMS, TES, TBS, TIPS, TBDMS 등과 같은 트리알킬실릴 보호기이다. A, R_{1A} , R_2 , R_3 , R_4 , 및 m 은 상기에서 정의한 바와 동일하며; X는 할로젠이다.

[0926]

구체적으로, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 단계를 포함하는 제조방법을 사용하여 제조될 수 있다: 화학식 (Ia)의 화합물로부터 보호기를 제거하여 화학식 (Ib)의 화합물을 얻는 단계 및 화학식 (Ib)의 화합물을 R_1 -X와 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 얻는 단계.

[0927]

화학식 (Ia)의 화합물의 트리알킬실릴 보호기는 탄산칼륨과 같은 염기 또는 TBAF와 같은 플루오로화 시약의 존재하에서 제거될 수 있다. 또한 상기 반응은 무수 유기용매, 예를 들어 THF, DCM, 또는 MeOH 등에서 실온 또는 가열하에서 수행될 수 있다.

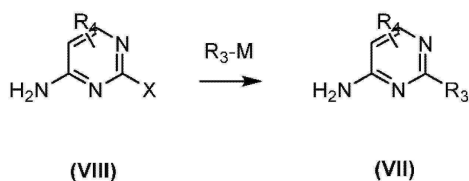
[0928]

Sonogashira 반응에 의해 화학식 (Ib)의 화합물을 R_1 -X와 커플링시켜 화학식 (I)의 화합물을 얻는다. 화학식 (Ib)의 화합물 및 R_1 -X의 반응은 TEA, 디에틸아민 등과 같은 염기 및 촉매로서 $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, 구리(I) 요오드화물 등과 같은 팔라듐 복합체 및 구리(I) 할로겐화물의 존재하에서 수행될 수 있다. 또한, 상기 반응은 유기용매, 예를 들어 TEA 또는 DMF 등에서 실온 또는 가열하에서, 예를 들어 40-100°C의 온도에서 수행될 수 있다.

[0929]

대안적으로, 화학식 (VII)의 화합물은 하기 반응식 3에 따라 화학식 (VIII)의 화합물과 화학식 R_3 -M의 화합물을 반응시켜 얻을 수 있다:

[0930] 반응식 3.



[0931]

[0932] 식 중, R_3 및 R_4 는 상기에서 정의한 바와 동일하며; X는 할로젠이고; M은 수소, $B(OH)_2$, 또는 BPin이다.

[0933]

화학식 (VIII)의 화합물 및 R_3 -M의 반응은 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화칼륨, TEA, DIPEA 등과 같은 염기의 존재하에서 수행될 수 있다. 또한, 상기 반응은 무수 THF, DMF, DMA 등과 같은 유기 용매에서, 실온 또는 가열하에서, 예를 들어 40-140°C의 온도에서 수행될 수 있다. M이 $B(OH)_2$ 또는 BPin인 경우, 상기 반응은 탄산나트륨, 탄산칼륨 등과 같은 염기 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ 등과 같은 리간드-결합 팔라듐 촉매의 존재하에서 수행될 수 있다. 또한, M이 $B(OH)_2$ 또는 BPin인 경우, 상기 반응은 무수 유기용매, 예를 들어 THF, 1,4-디옥산, 아세토니트릴 등에서, 가열하에서, 예를 들어 40-120°C의 온도에서 수행될 수 있다.

[0934] 실시예

[0935] 본 발명은 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조를 설명하는 하기 실시예에 의해 추가로 예시된다. 실시

예는 단지 설명을 목적으로 한 것이며 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하려는 의도가 아니며, 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본 기술분야의 당업자는 본 발명의 범위를 변경하지 않고도 변형 및 변경이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

[0936]

하기 실시예에서 제조된 화합물에 대한 분석은 다음과 같이 수행하였다: 핵자기공명(NMR) 스펙트럼 분석은 Bruker 400 MHz 스펙트로메터와 Agilent 600 MHz 스펙트로메터를 이용하여 수행하였으며, 화학적 이동은 ppm 단위로 분석하였다. 또한, 표시된 분자량은 정전기 스프레이 인터페이스가 장착된 Agilent 1260 Infinity 시리즈의 액체 크로마토그래피/질량 선택 검출기(MSD)를 사용하여 측정하였다(Single Quadrupole을 사용하여, 이는 $[M + H]^+$ 피크로 표시되는 ESI+ (ESI-MS (양이온)으로 m/z 값을 나타낸다). 컬럼 크로마토그래피는 실리카 겔(Merck, 70-230 mesh) 상에서 수행하였다(W.C. Still, J. Org. Chem., 43, 2923, 1978). 또한, 각 실시예의 출발 물질은 공지된 화합물로서 문헌에 따라 합성하거나 Sigma-Aldrich 등의 시장으로부터 구입하였다. 하기 실시예에 사용된 약어는 다음과 같다.

표 2

[0937]

약어의 목록

2-BuOH	sec-부틸 알코올
AcOH	아세트산
Cs ₂ CO ₃	탄산세슘
CuI	구리(I) 요오드화물
DCE	1,2-디클로로에탄
DCM	메틸렌 클로라이드
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DMA	N,N-디메틸아세트아미드
DMEN	N,N-디메틸에틸렌디아민
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 설펝사이드
EA	에틸 아세테이트
K ₂ CO ₃	탄산칼륨
MeCN	아세토니트릴
MeOH	메탄올
MgSO ₄	마그네슘 설펝사이드
NaBH(OAc) ₃	소듐 트리아세톡시보로히드라이드
NaH	수소화나트륨
n-Hex	n-헥산
NMP	N-메틸-2-피롤리돈
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
Pd(PPh ₃) ₄	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
Pd ₂ (dba) ₃	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드
PPh ₃	트리페닐포스핀
sat. NH ₄ Cl soln.	포화 암모늄 클로라이드 용액
sat. NaHCO ₃ soln.	포화 소듐 비카르보네이트 용액
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로퓨란
TMA	트리메틸아민
XPhos	[2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐]

[0938]

참조예 1. N-(sec-부틸)-2-클로로-5-요오도피리딘-4-아민

[0939]

1,4-디옥산(10 mL) 중 2-클로로-5-요오도-피리딘-4-아민(1.00 g, 3.930 mmol), 2-요오도부탄(0.54 mL, 4.716 mmol), 및 Cs₂CO₃(2.56 g, 7.680 mmol)의 현탁액을 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, EA로

회석하고, 물로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-10%)로 정제하여 *N*-(*sec*-부틸)-2-클로로-5-요오도피리딘-4-아민(134 mg)을 담황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 311.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0940] 참조예 2. 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-올

[0941] DMA(7 mL) 중 2,4-디클로로-5-요오도피리딘(400 mg, 1.46 mmol), 4-히드록시피페리딘(221 mg, 2.191 mmol), 및 DIPEA(0.51 mL, 2.921 mmol)의 현탁액을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후, EA로 회석하고, 물로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조한 다음, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-15%)로 정제하여 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-올(468 mg)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 339.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0942] 참조예 3. (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올

[0943] 4-히드록시피페리딘 대신 4-피페리딘메탄올(252 mg, 2.191 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(458 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 353.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0944] 참조예 4. (*R*)-1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피롤리딘-3-올

[0945] 4-히드록시피페리딘 대신 (*R*)-피롤리딘-3-올 HCl(270 mg, 2.191 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(245.1 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 325.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0946] 참조예 5. (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)메탄올

[0947] 4-히드록시피페리딘 대신 피롤리딘-3-일메탄올(221 mg, 2.191 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(413 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 339.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0948] 참조예 6. 2-(1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올

[0949] 4-히드록시피페리딘 대신 2-(아제티딘-3-일)프로판-2-올 HCl(215 mg, 1.424 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(261 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 353.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0950] 참조예 7. 2-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)(메틸)아미노)에탄-1-올

[0951] 4-히드록시피페리딘 대신 2-(메틸아미노)에탄올(205 mg, 2.738 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(569 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 313.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0952] 참조예 8. 3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸프로판-1-올

[0953] 4-히드록시피페리딘 대신 3-아미노-2,2-디메틸-1-프로판올(225 mg, 2.191 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(319 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 341.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0954] 참조예 9. (1*S*,4*S*)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올

[0955] 4-히드록시피페리딘 대신 (1*S*,4*S*)-4-아미노시클로hexan-1-올 HCl(1.06 g, 6.992 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(836 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 353.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0956] 참조예 10. (1*S*,3*S*)-3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올

[0957] 4-히드록시피페리딘 대신 (1*S*,3*S*)-3-아미노시클로hexan-1-올 HCl(1.06 g, 6.992 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(790 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 353.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0958] 참조예 11. (1*S*,3*R*)-3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올

[0959] 4-히드록시피페리딘 대신 (1*S*,3*R*)-3-아미노시클로hexan-1-올(805 mg, 6.992 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(953 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 353.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

- [0960] 참조예 12. (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [0961] 4-히드록시피페리딘 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(1.30 g, 10.100 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(2.3 g)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 366.9 (M+H)⁺
- [0962] 참조예 13. 2-클로로-N-(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)-5-요오도피리딘-4-아민
- [0963] 4-히드록시피페리딘 대신 1-(4-(아미노메틸)페닐)-N,N-디메틸메탄아민(539 mg, 3.286 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(756 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 402.0 (M+H)⁺
- [0964] 참조예 14. 2-클로로-5-요오도-4-이소프로폭시피리딘
- [0965] THF(10 mL) 중 2,4-디클로로-5-요오도-피리딘(500 mg, 1.826 mmol) 및 NaH (109 mg, 2.738 mmol)의 현탁액에, 2-프로판올(131 mg, 2.191 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 물로 퀀칭하고, EA로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-20%)로 정제하여 2-클로로-5-요오도-4-이소프로폭시피리딘(270 mg)을 회백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 298.0 (M+H)⁺
- [0966] 참조예 15. 4-(sec-부톡시)-2-클로로-5-요오도피리딘
- [0967] 2-프로판올 대신 2-부탄올(162 mg, 2.191 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 14와 동일한 방법으로 표제 화합물(250 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 312.0 (M+H)⁺
- [0968] 참조예 16. 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-N,N-디메틸메탄아민
- [0969] 단계 1. *tert*-부틸 (((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)메틸)카르바메이트
- [0970] 2-프로판올 대신 *tert*-부틸 (trans-4-히드록시메틸시클로헥실메틸)-카르바메이트(3.20 g, 13.144 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 참조예 14와 동일한 방법으로 표제 화합물(1.46 g)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 481.0 (M+H)⁺
- [0971] 단계 2. 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-N,N-디메틸메탄아민
- [0972] 단계 1에서 제조한 *tert*-부틸 (((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)메틸)카르바메이트(1.00 g, 2.080 mmol)의 DCM 중 20% TFA 용액(10 mL)을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 퀀칭하고, DCM으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 잔사를 MeOH(10 mL)에 용해시킨 후, 포름알데히드(4.65 mL, 62.400 mmol) 및 NaBH(OAc)₃(1.32 g, 6.240 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 퀀칭하고, DCM으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-10%)로 정제하여 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-N,N-디메틸메탄아민(549 mg)을 회백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 409.0 (M+H)⁺
- [0973] 참조예 17. *tert*-부틸 (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)카르바메이트
- [0974] 단계 1. *tert*-부틸 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-일)카르바메이트
- [0975] 4-히드록시피페리딘 대신 4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)피페리딘(1.42 g, 7.120 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(1.65 g)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 438.0 (M+H)⁺
- [0976] 단계 2. *tert*-부틸 (1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)카르바메이트
- [0977] 단계 1에서 제조한 *tert*-부틸 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-일)카르바메이트(1.5 g, 3.427 mmol), 4-에틸닐-1-메틸피라졸(436 mg, 4.112 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂(120 mg, 0.171 mmol), 및 CuI(130.6 mg, 0.685 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소 가스로 충전하였다. DMF(30 mL) 및 TEA(0.96 mL, 6.854 mmol)를 가한 후, 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, EA로 희석하고, 물로 세척하고,

MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-10%)로 정제하여 *tert*-부틸 (1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)카르바메이트(1.05 g)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 416.2 (M+H)⁺

- [0978] 단계 3. *tert*-부틸 (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)카르바메이트
- [0979] 1,4-디옥산(9 mL) 중 2-(1-시클로프로필설폰닐피라졸-4-일)피리미딘-4-아민(428 mg, 1.615 mmol), 단계 2에서 제조한 *tert*-부틸 (1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)카르바메이트(590 mg, 1.468 mmol), Cs₂CO₃(956 mg, 2.936 mmol), XPhos(139 mg, 0.294 mmol), 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(134 mg, 0.147 mmol)의 현탁액을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 셀라이트를 통해 여과한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-100%)로 정제하여 *tert*-부틸 (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)카르바메이트(372 mg)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 645.3 (M+H)⁺
- [0980] 참조예 18. 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘
- [0981] 2-클로로-4-플루오로-5-요오도피리딘(3.50 g, 13.600 mmol), 4-에티닐-1-메틸피라졸(1.59 g, 14.956 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂(477 mg, 0.680 mmol), 및 CuI(518 mg, 2.719 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소 가스로 충전하였다. DMF(40 mL) 및 TEA(3.79 mL, 27.192 mmol)를 가한 후, 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, EA로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-40%)로 정제하여 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(2.00 g)을 회백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.49 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.93 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 236.0 (M+H)⁺
- [0982] 참조예 19. 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘
- [0983] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-4-에티닐피라졸(517 mg, 3.077 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(669.6 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 298.0 (M+H)⁺
- [0984] 참조예 20. 2-클로로-5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘
- [0985] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 5-시클로프로필-4-에티닐-1-메틸피라졸(449 mg, 3.077 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(545 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 276.0 (M+H)⁺
- [0986] 참조예 21. 2-클로로-4-플루오로-5-(2-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-일)에티닐)피리딘
- [0987] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 4-에티닐-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피라졸(535 mg, 3.077 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(651 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 304.0 (M+H)⁺
- [0988] 참조예 22. 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘
- [0989] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 4-에티닐-1-테트라히드로피란-4-일피라졸(1.13 g, 6.410 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(838 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 306.1 (M+H)⁺
- [0990] 참조예 23. 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘
- [0991] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 4-에티닐-1-(트리플루오로메틸)피라졸(1.03 g, 6.410 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(460 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 290.0 (M+H)⁺
- [0992] 참조예 24. 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘

- [0993] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 3-에티닐-1-메틸피라졸(680 mg, 6.410 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(950 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 236.0$ (M+H)⁺
- [0994] 참조예 25. 1-(4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [0995] 단계 1. *tert*-부틸 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트
- [0996] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 *tert*-부틸 4-(4-에티닐피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(3.53 g, 12.819 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.20 g)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 349.0$ (M+H)⁺
- [0997] 단계 2. 1-(4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [0998] 단계 1에서 제조한 *tert*-부틸 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(1.00 g, 2.470 mmol)를 1,4-디옥산 중의 4.0 M HCl(10 mL)에 용해시키고, 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후, 잔사를 DCM(10 mL)에 용해시켰다. 아세틸 클로라이드(1.1 mL, 7.410 mmol) 및 TEA(2.07 mL, 14.820 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-100%)로 정제하여 1-(4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(820 mg)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) $m/z = 347.0$ (M+H)⁺
- [0999] 참조예 26. 2-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민
- [1000] 단계 1. 2-(4-에티닐-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민
- [1001] DMA(40 mL) 중 4-에티닐-1H-피라졸(400 mg, 4.343 mmol), 2-요오도-N,N-디메틸에탄-1-아민 HCl(1.33 g, 5.646 mmol) 및 Cs₂CO₃(4.25 g, 13.030 mmol)의 현탁액을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, EA로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-15%)로 정제하여 2-(4-에티닐-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민(545 mg)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) $m/z = 164.1$ (M+H)⁺
- [1002] 단계 2. 2-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민
- [1003] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 단계 1에서 제조한 2-(4-에티닐-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민(532 mg, 3.263 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(544 mg)을 오일로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 293.0$ (M+H)⁺
- [1004] 참조예 27. 3-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸프로판-1-아민
- [1005] 단계 1. 3-(4-에티닐-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸프로판-1-아민
- [1006] 2-요오도-N,N-디메틸에탄-1-아민 HCl 대신 3-클로로-N,N-디메틸프로판-1-아민 HCl(892 mg, 5.646 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 26의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(583 mg)을 오일로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 178.2$ (M+H)⁺
- [1007] 단계 2. 3-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸프로판-1-아민
- [1008] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 단계 1에서 제조한 3-(4-에티닐-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸프로판-1-아민(578 mg, 3.263 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(577 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 307.0$ (M+H)⁺
- [1009] 참조예 28. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온
- [1010] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온
- [1011] DMA(7 mL) 중 참조예 24에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)에티닐)피리딘(300 mg, 1.273 mmol), 피페리딘-4-온 HCl 수화물(293 mg, 1.91 mmol), 및 DIPEA(0.67 mL, 3.819 mmol)의 현탁액을 50℃

에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, EA로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-5%)로 정제하여 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에틸닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온(340 mg)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 315.0 (M+H)⁺

[1012] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에틸닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온

[1013] *tert*-부틸 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)카르바메이트 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에틸닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온(330 mg, 1.048 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 17의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(129 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 544.0 (M+H)⁺

[1014] 참조예 29. 1-(2-클로로-5-((4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에틸닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1015] 단계 1. *tert*-부틸 3-(((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에틸닐)-6,7-디히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-5(4*H*)-카르복실레이트

[1016] 4-에틸닐-1-메틸피라졸 및 2-클로로-4-플루오로-5-요오도피리딘 대신 *tert*-부틸 3-에틸닐-6,7-디히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-5(4*H*)-카르복실레이트(323 mg, 1.309 mmol) 및 참조예 12에서 제조한 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(400 mg, 1.091 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(550 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 486.0 (M+H)⁺

[1017] 단계 2. 1-(2-클로로-5-((4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에틸닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1018] 단계 1에서 제조한 *tert*-부틸 3-(((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에틸닐)-6,7-디히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-5(4*H*)-카르복실레이트(800 mg, 1.646 mmol)의 DCM 중 20% TFA 용액(5 mL)을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후, 잔사를 포화 NaHCO₃ 용액으로 킁칭하고, DCM으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-20%)로 정제하여 1-(2-클로로-5-((4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에틸닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(480 mg)을 회백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 400.2 (M+H)⁺

[1019] 참조예 30. 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에틸닐)벤질)모르폴린

[1020] 4-에틸닐-1-메틸피라졸 대신 4-(4-에틸닐벤질)모르폴린(1.50 g, 7.453 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.16 g)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.54-8.51(d, 1H), 7.53-7.51(d, 2H), 7.37-7.35(d, 2H), 7.16-7.14(d, 1H), 3.73-3.71(t, 4H), 3.52(s, 2H), 2.46-2.44(t, 4H); MS (ESI) m/z = 331.1 (M+H)⁺

[1021] 참조예 31. 1-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에틸닐)벤질)-4-메틸피페라진

[1022] 4-에틸닐-1-메틸피라졸 대신 1-(4-에틸닐벤질)-4-메틸피페라진(1.14 g, 5.34 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.49 g)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 344.1 (M+H)⁺

[1023] 참조예 32. 4-(3-(6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)모르폴린

[1024] 4-에틸닐-1-메틸피라졸 대신 4-(2-프로핀-1-일)모르폴린(668 mg, 5.341 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(1169 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 255.0 (M+H)⁺

[1025] 참조예 33. 1-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에틸닐)시클로헥산-1-올

[1026] 4-에틸닐-1-메틸피라졸 대신 1-에틸닐시클로헥산-1-올(300 mg, 2.416 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예

18과 동일한 방법으로 표제 화합물(505 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.42-8.40 (d, 1H), 7.10-7.08 (d, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.74-1.62 (m, 5H), 1.59-1.47 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 254.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1027] 참조예 34. 1-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)시클로펜탄-1-올

[1028] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 1-에티닐시클로펜탄-1-올(266 mg, 2.416 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(447 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.40-8.37 (d, 1H), 7.07-7.05 (d, 1H), 3.56 (s, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.89-1.88 (d, 2H), 1.86-1.72 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 240.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1029] 참조예 35. 2-클로로-4-플루오로-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘

[1030] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 4-에티닐테트라히드로-2H-피란(200 mg, 1.816 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(296 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.42-8.40 (d, 1H), 7.12-7.09 (d, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 2H), 2.92-2.90 (t, 1H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 240.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1031] 참조예 36. 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘

[1032] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 3-에티닐-1-메틸피롤리딘 HCl(228 mg, 1.566 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(131 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.41-8.38 (q, 1H), 7.10-7.07 (q, 1H), 3.24 (d, 1H), 3.00-2.96 (q, 1H), 2.73-2.68 (q, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.41-2.40 (d, 3H), 2.36-2.29 (q, 1H), 2.04-2.00 (q, 1H); MS (ESI) m/z = 239.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1033] 참조예 37. 4-((5-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)티오펜-2-일)메틸)모르폴린

[1034] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 4-((5-에티닐티오펜-2-일)메틸)모르폴린(300 mg, 1.447 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(261 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.49-8.46 (d, 1H), 7.19-7.18 (d, 1H), 7.14-7.12 (d, 1H), 6.83-6.82 (d, 1H), 3.71-3.70 (d, 4H), 3.69-3.67 (d, 2H), 2.49-2.48 (d, 4H); MS (ESI) m/z = 337.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1035] 참조예 38. 4-((6-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피리딘-3-일)메틸)모르폴린

[1036] 단계 1. 4-((6-에티닐피리딘-3-일)메틸)모르폴린

[1037] DCE(30 mL)/AcOH(0.1 mL) 중 6-에티닐피리딘-3-카르보알데히드(1.0 g, 7.626 mmol) 및 모르폴린(664 mg, 7.626 mmol)의 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.42 g, 11.439 mmol)를 가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 NaHCO_3 용액을 가하고, DCM으로 추출하고, 물로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-80%)로 정제하여 4-((6-에티닐-3-피리딜)메틸)모르폴린(1085 mg)을 회백색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.50 (d, 1H), 7.65-7.63 (q, 1H), 7.43-7.41 (d, 1H), 3.69-3.66 (t, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.42-2.40 (t, 4H); MS (ESI) m/z = 203.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1038] 단계 2. 4-((6-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피리딘-3-일)메틸)모르폴린

[1039] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 단계 1에서 제조한 4-((6-에티닐피리딘-3-일)메틸)모르폴린(485 mg, 2.398 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(466 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.57 (d, 1H), 7.73-7.70 (q, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.47-7.44 (q, 1H), 7.17-7.15 (d, 1H), 3.71-3.68 (t, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.45-2.43 (t, 4H); MS (ESI) m/z =

332.0 (M+H)⁺

[1040] 참조예 39. 4-((5-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피리딘-2-일)메틸)모르폴린

[1041] 단계 1. 4-((5-에티닐피리딘-2-일)메틸)모르폴린

[1042] 6-에티닐피리딘-3-카르브알데히드 대신 5-에티닐피콜린알데히드(1.00 g, 7.626 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 참조예 38의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.22 g)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.68-8.67 (d, 1H), 7.76-7.73 (q, 1H), 7.41-7.39 (d, 1H), 3.75-3.73 (t, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.20 (s, 1H), 2.52-2.49 (t, 4H); MS (ESI) m/z = 203.1 (M+H)⁺

[1043] 단계 2. 4-((5-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피리딘-2-일)메틸)모르폴린

[1044] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 단계 1에서 제조한 4-((5-에티닐피리딘-2-일)메틸)모르폴린(572 mg, 2.828 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(658 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 332.0 (M+H)⁺

[1045] 참조예 40. 4-((4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)티아졸-2-일)메틸)모르폴린

[1046] 단계 1. 4-((4-에티닐티아졸-2-일)메틸)모르폴린

[1047] 6-에티닐피리딘-3-카르브알데히드 대신 4-에티닐티아졸-2-카르브알데히드(1.00 g, 7.291 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 참조예 38의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.42 g)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.49 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.75-3.73 (t, 4H), 3.11 (s, 1H), 2.61-2.59 (t, 4H); MS (ESI) m/z = 209.0 (M+H)⁺

[1048] 단계 2. 4-((4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)티아졸-2-일)메틸)모르폴린

[1049] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 단계 1에서 제조한 4-((4-에티닐티아졸-2-일)메틸)모르폴린(417 mg, 2.002 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(491 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.54-8.52 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.14-7.12 (d, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.74-3.71 (t, 4H), 2.60-2.58 (t, 4H); MS (ESI) m/z = 338.0 (M+H)⁺

[1050] 참조예 41. 4-((2-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피리미딘-5-일)메틸)모르폴린

[1051] 단계 1. 4-((2-에티닐피리미딘-5-일)메틸)모르폴린

[1052] 6-에티닐피리딘-3-카르브알데히드 대신 2-에티닐피리미딘-5-카르브알데히드(1.00 g, 7.569 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 참조예 38의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(896 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 3.78-3.77 (d, 4H), 3.73-3.71 (t, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.47-2.45 (t, 4H)

[1053] 단계 2. 4-((2-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피리미딘-5-일)메틸)모르폴린

[1054] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 단계 1에서 제조한 4-((2-에티닐피리미딘-5-일)메틸)모르폴린(365 mg, 1.752 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(558 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.74-8.73 (d, 2H), 8.65-8.62 (q, 1H), 7.20-7.17 (q, 1H), 3.71-3.70 (d, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.46 (s, 4H)

[1055] 참조예 42. 4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2H-피란-4-올

[1056] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 4-에티닐테트라히드로-2H-피란-4-올(508 mg, 4.029 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(687 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.46-8.44 (d, 1H), 7.15-7.13 (d, 1H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 2H), 2.09-2.05 (q, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H)

- [1057] 참조예 43. 2-클로로-4-플루오로-5-((테트라히드로피란-3-일)에티닐)피리딘
- [1058] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 3-에티닐테트라히드로피란(503 mg, 5.238 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(723 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.37-8.34 (d, 1H), 7.08-7.06 (d, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.74-3.71 (q, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.32-2.29 (q, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H)
- [1059] 참조예 44. 5-브로모-2-클로로-*N*-이소프로필피리딘-4-아민
- [1060] DMF(5 mL) 중 5-브로모-2-클로로-4-요오도피리딘(1.00 g, 3.141 mmol), 이소프로필아민 HCl(330 mg, 3.455 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2.05 g, 6.283 mmol)의 반응 혼합물을 100°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, DCM으로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-50%)로 정제하여 5-브로모-2-클로로-*N*-이소프로필피리딘-4-아민(305 mg)을 담황색 액체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 250.9 (M+H) $^+$
- [1061] 참조예 45. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올
- [1062] 4-히드록시피페리딘 대신 *cis*-4-아미노-1-메틸시클로헥산올(1.13 g, 8.74 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(1.33 g)을 담황색 액체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 367.0 (M+H) $^+$
- [1063] 참조예 46. 2-클로로-4-플루오로-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘
- [1064] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 3-에티닐티오펜(462 mg, 4.273 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(715 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 237.9 (M+H) $^+$
- [1065] 참조예 47. 5-브로모-2-클로로-4-(1-시클로프로필피라졸-4-일)피리딘
- [1066] 1,4-디옥산(20 mL) 중 5-브로모-2-클로로-4-요오도-피리딘(2.00 g, 6.283 mmol), 1-시클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(1.76 g, 7.539 mmol), Pd(dppf) Cl_2 (256 mg, 0.314 mmol) 및 2M K_2CO_3 용액(9.42 mL)의 반응 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, DCM으로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-20%)로 정제하여 5-브로모-2-클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)피리딘(1.30 g)을 백색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.52 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 1.21-1.11 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 299.0 (M+H) $^+$
- [1067] 참조예 48. 5-브로모-2-클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)피리딘
- [1068] 1-시클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸 대신 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(1.57 g, 7.539 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 47과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.3 g)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.53 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 272.9 (M+H) $^+$
- [1069] 참조예 49. 4-(4-아미노피리미딘-2-일)-*N,N*-디메틸-1*H*-피라졸-1-설폰아미드
- [1070] 1,4-디옥산(7 mL) 중 4-아미노-2-클로로피리미딘(250 mg, 1.93mmol)의 용액에, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄의 복합체(158 mg, 0.1900 mmol), 3M K_2CO_3 (1.93 mL, 5.79 mmol) 및 *N,N*-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸-1-설폰아미드(697 mg, 2.32 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 원청한 후, DCM으로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 조(crude) 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-60%)로 정제하여 4-(4-아미노피리미딘-2-일)-*N,N*-디메틸-1*H*-피라졸-1-설폰아미드(344 mg)를 황색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.59 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.98 (s, 6H)

- [1071] 참조예 50. 4-(4-아미노피리미딘-2-일)-*N,N*-3-트리메틸-1*H*-피라졸-1-설폰아미드
- [1072] *N,N*-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸-1-설폰아미드 대신 (1-(*N,N*-디메틸설파모일)-3-메틸-1*H*-피라졸-4-일)보론산(647.61 mg, 2.779 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 49와 동일한 방법으로 표제 화합물(325 mg)을 백색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 283.2$ (M+H)⁺
- [1073] 참조예 51. 2-클로로-5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘
- [1074] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 1-시클로프로필-4-에티닐-1*H*-피라졸(257 mg, 1.942 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(400 mg)을 액체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.47 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 1.18-1.04 (m, 4H); MS (ESI) $m/z = 272.9$ (M+H)⁺
- [1075] 참조예 52. 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘
- [1076] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 1-(2,2-디플루오로에틸)-4-에티닐-1*H*-피라졸(303 mg, 1.942 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(400 mg)을 액체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 285.9$ (M+H)⁺
- [1077] 참조예 53. (1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [1078] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸 대신 참조예 12에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(150 mg, 0.409 mmol) 및 4-에티닐-1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸(72.05 mg, 0.45 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(154.2 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 399.0$ (M+H)⁺
- [1079] 참조예 54. 2-클로로-4-플루오로-5-((3-메틸옥세탄-3-일)에티닐)피리딘
- [1080] 2-클로로-4-플루오로-5-요오도피리딘(1.41 g, 5.461 mmol), 3-에티닐-3-메틸옥세탄(0.50 g, 5.201 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂(182 mg, 0.260 mmol), 및 CuI(198 mg, 1.040 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소 가스로서 충전하였다. DMF(30 mL) 및 TEA(1.45 mL, 10.403 mmol)를 가한 후, 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, EA로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-40%)로 정제하여 2-클로로-4-플루오로-5-((3-메틸옥세탄-3-일)에티닐)피리딘(0.52 g)을 회백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.43-8.41 (d, 1H), 7.13-7.11 (d, 1H), 4.93-4.92 (d, 2H), 4.50-4.49 (d, 2H), 1.73 (s, 3H)
- [1081] 참조예 55. 1-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)시클로부탄-1-올
- [1082] 3-에티닐-3-메틸옥세탄 대신 1-에티닐시클로부탄-1-올(500 mg, 5.201 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 54와 동일한 방법으로 표제 화합물(476 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.43-8.41 (d, 1H), 7.11-7.09 (d, 1H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H)
- [1083] 참조예 56. 2-클로로-4-플루오로-5-(옥세탄-3-일에티닐)피리딘
- [1084] 3-에티닐-3-메틸옥세탄 대신 3-에티닐옥세탄(555 mg, 6.762 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 54와 동일한 방법으로 표제 화합물(712 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.40-8.37 (d, 1H), 7.10-7.07 (d, 1H), 4.87-4.84 (q, 2H), 4.79-4.76 (q, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H)
- [1085] 참조예 57. 3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)옥세탄-3-올
- [1086] 3-에티닐-3-메틸옥세탄 대신 3-에티닐-3-옥세탄올(490 mg, 4.996 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 54와 동일한 방법으로 표제 화합물(674 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.49-8.47 (d, 1H), 7.17-7.15 (d, 1H), 4.95-4.94 (d, 2H), 4.82-4.81 (d, 2H), 3.48 (s, 1H)

- [1087] 참조예 58. 3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로퓨란-3-올
- [1088] 3-에티닐-3-메틸옥세탄 대신 3-에티닐테트라히드로퓨란-3-올(560 mg, 4.996 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 54와 동일한 방법으로 표제 화합물(712 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.47-8.44 (d, 1H), 7.15-7.13 (d, 1H), 4.15-4.07 (m, 2H), 4.05-3.96 (m, 2H), 2.80-2.72 (t, 1H), 2.47-2.32 (m, 2H)
- [1089] 참조예 59. 3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2H-피란-3-올
- [1090] 3-에티닐-3-메틸옥세탄 대신 3-에티닐테트라히드로-2H-피란-3-올(500 mg, 3.964 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 54와 동일한 방법으로 표제 화합물(310 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.46-8.43 (d, 1H), 7.13-7.11 (d, 1H), 3.79-3.63 (m, 4H), 3.01 (s, 1H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.78-1.72 (q, 1H)
- [1091] 참조예 60. 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘
- [1092] 3-에티닐-3-메틸옥세탄 대신 1-에티닐-1-메틸시클로프로판(500 mg, 6.240 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 54와 동일한 방법으로 표제 화합물(1105 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.38-8.35 (d, 1H), 7.08-7.06 (d, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.07-1.04 (q, 2H), 0.94-0.91 (q, 2H)
- [1093] 참조예 61. 2-클로로-4-플루오로-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘
- [1094] 3-에티닐-3-메틸옥세탄 대신 2-에티닐옥솔란(500 mg, 5.202 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 54와 동일한 방법으로 표제 화합물(789 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.44-8.42 (d, 1H), 7.12-7.10 (d, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.01-3.98 (t, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H)
- [1095] 참조예 62. 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘
- [1096] 3-에티닐-3-메틸옥세탄 대신 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(282 mg, 2.039 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 54와 동일한 방법으로 표제 화합물(437 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 268.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
- [1097] 참조예 63. (S)-1-(1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-3-일)-N,N-디메틸메탄아민
- [1098] 4-히드록시피페리딘 대신 (R)-N,N-디메틸-1-(피페리딘-3-일)메탄아민 2HCl(580 mg, 4.079 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(1059 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 380.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
- [1099] 참조예 64. 2-(1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민
- [1100] 4-히드록시피페리딘 대신 N,N-디메틸-2-(피페리딘-3-일)에탄-1-아민 2HCl(934 mg, 4.079 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(1318 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 394.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
- [1101] 참조예 65. 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘
- [1102] 단계 1. *tert*-부틸 4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피페리딘-1-카르복실레이트
- [1103] 3-에티닐-3-메틸옥세탄 대신 1-boc-4-에티닐피페리딘(6429 mg, 30.720 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 54와 동일한 방법으로 표제 화합물(9500 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.28-8.25 (d, 1H), 7.00-6.98 (d, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.76-2.74 (t, 1H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)
- [1104] 단계 2. 2-클로로-4-플루오로-5-(피페리딘-4-일에티닐)피리딘 염산염
- [1105] 단계 1에서 제조한 *tert*-부틸 4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피페리딘-1-카르복실레이트(9.50 g, 28.04 mmol)을 1,4-디옥산 중의 4.0 M HCl(26.8 mL)에 용해시키고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼

합물을 농축한 후, 잔사를 EtOAc(20 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 농축하였다. 조(crude) 생성물을 디에틸 에테르로 분쇄하여(triturated) 2-클로로-4-플루오로-5-(피페리딘-4-일에티닐)피리딘 염산염(6160 mg)을 백색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.10-9.99 (d, 2H), 8.48-8.45 (d, 1H), 7.12-7.10 (d, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.49-3.46 (t, 3H), 3.37 (s, 1H), 2.45-2.42 (t, 2H), 2.24-2.20 (q, 2H)

[1106] 단계 3. 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘

[1107] DCM(10 mL) 중 단계 2에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(피페리딘-4-일)에티닐)피리딘 염산염(750 mg, 3.140 mmol)의 용액에, 메탄설포닐 클로라이드(0.27 mL, 3.46 mmol) 및 TEA(1.31 mL, 9.43 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 가한 후, 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 합하여, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-100%)로 정제하여 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘(606 mg)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 317.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1108] 참조예 66. 2-클로로-5-((1-(시클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘

[1109] 메탄설포닐 클로라이드 대신 시클로프로판설포닐 클로라이드(0.35 mL, 3.46 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 참조예 65의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(853 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 343.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1110] 참조예 67. 2-클로로-5-((1-(시클로프로필설포닐)피롤리딘-3-일)에티닐)-4-플루오로피리딘

[1111] 단계 1. *tert*-부틸 3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-카르복실레이트

[1112] 3-에티닐-3-메틸옥세탄 대신 *tert*-부틸-3-에티닐피롤리딘-1-카르복실레이트(6000 mg, 30.72 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 참조예 54와 동일한 방법으로 표제 화합물(8730 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.38-8.35 (d, 1H), 7.09-7.07 (d, 1H), 3.70-3.65 (t, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.40-3.36 (d, 2H), 3.23-3.20 (d, 1H), 2.24-2.18 (q, 1H), 2.04-1.95 (t, 1H), 1.44 (s, 9H)

[1113] 단계 2. 2-클로로-4-플루오로-5-(피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘 염산염

[1114] *tert*-부틸 4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피페리딘-1-카르복실레이트 대신 단계 1에서 제조한 *tert*-부틸 3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-카르복실레이트(8.73 g, 26.88 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 참조예 65의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(6450 mg)을 백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.66 (s, 2H), 8.42-8.39 (q, 1H), 7.14-7.11 (q, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.11-2.07 (q, 2H)

[1115] 단계 3. 2-클로로-5-((1-(시클로프로필설포닐)피롤리딘-3-일)에티닐)-4-플루오로피리딘

[1116] 2-클로로-4-플루오로-5-(피페리딘-4-일)에티닐)피리딘 염산염 및 메탄설포닐 클로라이드 대신 단계 2에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘 염산염(760 mg, 3.38 mmol) 및 시클로프로판설포닐 클로라이드(0.38 mL, 3.72 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 참조예 65의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(826 mg)을 황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 329.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1117] 참조예 68. 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘

[1118] 시클로프로판설포닐 클로라이드 대신 메탄설포닐 클로라이드(0.65 mL, 8.31 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 참조예 67의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1920 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.39-8.37 (d, 1H), 7.11-7.09 (d, 1H), 3.72-3.68 (q, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.34-3.31 (t, 1H), 3.09-3.08 (d, 1H), 2.87 (d, 3H), 2.33-2.30 (t, 1H), 2.19-2.15 (t, 1H), 1.47-1.37 (q, 2H)

[1119] 참조예 69. 1-(3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온

[1120] 3-에티닐-3-메틸옥세탄 대신 1-(3-에티닐피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온(1000 mg, 5.23 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 54와 동일한 방법으로 표제 화합물(1248 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI)

$m/z = 321.0 \text{ (M+H)}^+$

- [1121] 참조예 70. 2-클로로-4-플루오로-5-((2R)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘
- [1122] 3-에티닐-3-메틸옥세탄 대신 (2R)-3-에티닐-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란(1000 mg, 6.09 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 54와 동일한 방법으로 표제 화합물(1540 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 293.0 \text{ (M+H)}^+$
- [1123] 참조예 71. 5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로-4-플루오로피리딘
- [1124] 3-에티닐-3-메틸옥세탄 대신 2-에티닐-7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄(744 mg, 6.09 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 54와 동일한 방법으로 표제 화합물(1490 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 252.0 \text{ (M+H)}^+$
- [1125] 참조예 72. 3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드
- [1126] 3-에티닐-3-메틸옥세탄 대신 3-에티닐-1-람다-6-티올란-1,1-디온(1000 mg, 6.94 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 54와 동일한 방법으로 표제 화합물(1107 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 274.0 \text{ (M+H)}^+$
- [1127] 참조예 73. 2-클로로-4-플루오로-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘
- [1128] 3-에티닐-3-메틸옥세탄 대신 3-에티닐-2-메틸옥솔란(763 mg, 6.94 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 54와 동일한 방법으로 표제 화합물(983 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 240.0 \text{ (M+H)}^+$
- [1129] 참조예 74. 2-클로로-4-플루오로-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘
- [1130] 3-에티닐-3-메틸옥세탄 대신 3-에티닐-3-플루오로옥솔란(792 mg, 6.94 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 54와 동일한 방법으로 표제 화합물(1359 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 244.0 \text{ (M+H)}^+$
- [1131] 참조예 75. (4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온
- [1132] 3-에티닐-3-메틸옥세탄 대신 (4-에티닐페닐)-(4-히드록시-1-피페리딘일)메탄온(1000 mg, 4.36 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 54와 동일한 방법으로 표제 화합물(1121 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 359.1 \text{ (M+H)}^+$
- [1133] 실시예 1. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1134] 단계 1. 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진
- [1135] DMA(7 mL) 중 2,4-디클로로-5-요오도피리딘(400 mg, 1.460 mmol), 1-메틸피페라진(0.24 mL, 2.191 mmol), 및 DIPEA(0.51 mL, 2.921 mmol)의 현탁액을 100°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후, EA로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-15%)로 정제하여 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진(364 mg)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) $m/z = 338.0 \text{ (M+H)}^+$
- [1136] 단계 2. 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진
- [1137] 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진(290 mg, 0.859 mmol), 4-에티닐-1-메틸피라졸(109.4 mg, 1.031 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂(30.15 mg, 0.043 mmol), 및 CuI(32 mg, 0.172 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소 가스로 충전하였다. DMF(6 mL) 및 TEA(0.24 mL, 1.718 mmol)를 가한 후, 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, EA로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-10%)로 정제하여 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진(114 mg)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) $m/z = 316.1 \text{ (M+H)}^+$
- [1138] 단계 3. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

- [1139] 1,4-디옥산(4 mL) 중 2-(1-시클로프로필설포닐피라졸-4-일)피리미딘-4-아민(111 mg, 0.418 mmol), 단계 2에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진(110 mg, 0.348 mmol), Cs₂CO₃(227 mg, 0.697 mmol), XPhos(33 mg, 0.070 mmol), 및 Pd₂(dba)₃(32 mg, 0.035 mmol)의 현탁액을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 셀라이트를 통해 여과한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-20%)로 정제하여 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민(28.5 mg)을 황색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 4H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.67-2.65 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.54-1.52 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 545.2 (M+H)⁺
- [1140] 실시예 2. *N*⁴-시클로헥실-*N*²-(2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민
- [1141] 단계 1. 2-클로로-*N*-시클로헥실-5-요오도피리딘-4-아민
- [1142] 1-메틸피페라진 대신 시클로헥실아민(217 mg, 2.191 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(176 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 337.0 (M+H)⁺
- [1143] 단계 2. 2-클로로-*N*-시클로헥실-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민
- [1144] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-*N*-시클로헥실-5-요오도피리딘-4-아민(176 mg, 0.523 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(88.7 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 315.0 (M+H)⁺
- [1145] 단계 3. *N*⁴-시클로헥실-*N*²-(2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민
- [1146] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 2-클로로-*N*-시클로헥실-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민(88 mg, 0.280 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(17.5 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 4H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.67-2.65 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.54-1.52 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 544.2 (M+H)⁺
- [1147] 실시예 3. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(에틸설포닐)피페라진-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1148] 단계 1. 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-(에틸설포닐)피페라진
- [1149] 1-메틸피페라진 대신 1-에탄설포닐 피페라진(390 mg, 2.191 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(115 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 416.1 (M+H)⁺
- [1150] 단계 2. 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-(에틸설포닐)피페라진
- [1151] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-(에틸설포닐)피페라진(115 mg, 0.277 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(100 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 394.0 (M+H)⁺
- [1152] 단계 3. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(에틸설포닐)피페라진-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1153] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-(에틸설포닐)피페라진(100 mg, 0.254 mmol)을 사용한

것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(10.4 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.56 (s, 8H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 1H), 1.56-1.54 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 3H), 1.27-1.14 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 623.2 (M+H) $^+$

[1154] 실시예 4. (*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)부탄-1-올

[1155] 단계 1. (*R*)-3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)부탄-1-올

[1156] 1-메틸피페라진 대신 (*R*)-3-아미노부탄-1-올(866 mg, 9.711 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(451 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 327.0 (M+H) $^+$

[1157] 단계 2. (*R*)-3-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)부탄-1-올

[1158] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (*R*)-3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)부탄-1-올(228 mg, 0.698 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(86.52 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 305.1 (M+H) $^+$

[1159] 단계 3. (*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)부탄-1-올

[1160] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (*R*)-3-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)부탄-1-올(184 mg, 0.604 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(81 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90-3.83 (m, 2H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.38 (d, 4H), 1.27-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 534.2 (M+H) $^+$

[1161] 실시예 5. (*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-2-메틸부탄-2-올

[1162] 단계 1. (*S*)-3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)-2-메틸부탄-2-올

[1163] 1-메틸피페라진 대신 (*S*)-3-아미노-2-메틸부탄-2-올 HCl(1.36 g, 9.711 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(429 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 341.0 (M+H) $^+$

[1164] 단계 2. (*S*)-3-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-2-메틸부탄-2-올

[1165] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (*S*)-3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)-2-메틸부탄-2-올(350 mg, 1.028 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(291 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 319.0 (M+H) $^+$

[1166] 단계 3. (*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-2-메틸부탄-2-올

[1167] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (*S*)-3-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-2-메틸부탄-2-올(290 mg, 0.910 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(75 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.47 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.60-3.57 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 6H), 1.29-1.22 (m, 3H), 1.21-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 534.2 (M+H) $^+$

- [1168] 실시예 6. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올
- [1169] 단계 1. 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-3-올
- [1170] 1-메틸피페라진 대신 3-히드록시피페리딘(255 mg, 2.525 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(320 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 339.0 (M+H)⁺
- [1171] 단계 2. 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올
- [1172] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-3-올(208 mg, 0.614 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(170 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 317.1 (M+H)⁺
- [1173] 단계 3. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올
- [1174] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올(170 mg, 0.537 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(77 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.23 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (d, 2H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.96 (t, 1H), 2.69 (t, 1H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.60-1.58 (m, 1H), 1.37-1.33 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 546.2 (M+H)⁺
- [1175] 실시예 7. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온
- [1176] 단계 1. 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-온
- [1177] 1-메틸피페라진 대신 피페리딘-4-온 HCl 수화물(1.43 g, 9.323 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.54 g)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 337.0 (M+H)⁺
- [1178] 단계 2. 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온
- [1179] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-온(1.00 g, 2.971 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(720 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 315.0 (M+H)⁺
- [1180] 단계 3. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온
- [1181] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온(700 mg, 2.224 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(230 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.30 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (t, 4H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.59 (t, 4H), 1.34-1.30 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 544.1 (M+H)⁺
- [1182] 실시예 8. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1183] 단계 1. 2-클로로-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)-5-요오도피리딘

- [1184] 1-메틸피페라진 대신 4-플루오로피페리딘 HCl(423 mg, 3.030 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(686 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 322.3 (M+H)⁺
- [1185] 단계 2. 2-클로로-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘
- [1186] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)-5-요오도피리딘(220 mg, 0.646 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(163 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 319.0 (M+H)⁺
- [1187] 단계 3. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1188] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 2-클로로-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(163 mg, 0.511 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(84.9 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.92 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.54-3.53 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 4H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 548.2 (M+H)⁺
- [1189] 실시예 9. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올
- [1190] 단계 1. (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올
- [1191] 1-메틸피페라진 대신 3-피페리딘메탄올(349 mg, 3.030 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(732 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 353.0 (M+H)⁺
- [1192] 단계 2. (1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올
- [1193] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올(240 mg, 0.681 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(153 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 331.1 (M+H)⁺
- [1194] 단계 3. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올
- [1195] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올(153 mg, 0.463 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(34.4 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.93-1.77 (m, 4H), 1.54 (s, 2H), 1.32-1.21 (m, 2H), 1.20 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 560.2 (M+H)⁺
- [1196] 실시예 10. 1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올
- [1197] 단계 1. 1-(1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올
- [1198] 1-메틸피페라진 대신 1-(4-피페리딜)에탄올(391 mg, 3.03 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(521 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 367.0 (M+H)⁺
- [1199] 단계 2. 1-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올
- [1200] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(1-(2-클로로-5-요오도피리딘-

4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올(300 mg, 0.818 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(224 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 345.1 (M+H)⁺

[1201] 단계 3. 1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올

[1202] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 1-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올(220 mg, 0.638 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(57.6 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.68 (t, 1H), 2.91-2.82 (m, 3H), 2.07 (d, 1H), 1.85 (d, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.55-1.51 (m, 5H), 1.26-1.25 (m, 3H), 1.23-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 574.2 (M+H)⁺

[1203] 실시예 11. 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)프로판-2-올

[1204] 단계 1. 2-(1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-일)프로판-2-올

[1205] 1-메틸피페라진 대신 2-(피페리딘-4-일)프로판-2-올(434 mg, 3.030 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(748 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 381.0 (M+H)⁺

[1206] 단계 2. 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)프로판-2-올

[1207] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-일)프로판-2-올(300 mg, 0.788 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(236 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 359.1 (M+H)⁺

[1208] 단계 3. 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)프로판-2-올

[1209] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)프로판-2-올(236 mg, 0.657 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(94.4 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.87-2.83 (m, 3H), 1.98 (d, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.59-1.53 (m, 3H), 1.52-1.51 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.23-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 588.3 (M+H)⁺

[1210] 실시예 12. 1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1211] 단계 1. (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1212] 1-메틸피페라진 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(391 mg, 3.03 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(667 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 367.0 (M+H)⁺

[1213] 단계 2. (1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1214] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(300 mg, 0.818 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(221 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 345.1 (M+H)⁺

[1215] 단계 3. 1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

- [1216] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(220 mg, 0.638 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(46.7 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.59-1.57 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 574. 2 (M+H)⁺
- [1217] 실시예 13. 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올
- [1218] 단계 1. 7-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올
- [1219] 1-메틸피페라진 대신 2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올(470 mg, 3.030 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(581 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 393.0 (M+H)⁺
- [1220] 단계 2. 7-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올
- [1221] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 7-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올(300 mg, 0.764 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(184 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 371.2 (M+H)⁺
- [1222] 단계 3. 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올
- [1223] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 7-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올(183 mg, 0.493 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(82.6 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.46-3.41 (m, 4H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.07 (d, 2H), 2.03 (d, 2H), 1.91 (t, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.80 (t, 3H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.27-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 600.3 (M+H)⁺
- [1224] 실시예 14. 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판-1-올
- [1225] 단계 1. 2-(1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판-1-올
- [1226] 1-메틸피페라진 대신 2-메틸-2-(4-피페리딜)프로판-1-올(476 mg, 3.030 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(775 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 395.0 (M+H)⁺
- [1227] 단계 2. 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판-1-올
- [1228] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판-1-올(300 mg, 0.760 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(204 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 373.1 (M+H)⁺
- [1229] 단계 3. 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판-1-올
- [1230] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판-1-올(203 mg, 0.544 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(45 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H),

7.64 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.85-8.82 (m, 3H), 1.87 (d, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.58-1.52 (m, 3H), 1.25-1.22 (m, 3H), 0.90 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 602.2 (M+H)⁺

[1231] 실시예 15. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-메톡시피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1232] 단계 1. 2-클로로-5-요오도-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리딘

[1233] 1-메틸피페라진 대신 4-메톡시피페리딘(349 mg, 3.030 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(763 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 353.0 (M+H)⁺

[1234] 단계 2. 2-클로로-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘

[1235] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 2-클로로-5-요오도-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리딘(500 mg, 1.418 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(331 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 331.1 (M+H)⁺

[1236] 단계 3. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-메톡시피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1237] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 2-클로로-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(330 mg, 0.998 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(230 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.48-3.47 (m, 1H), 3.46-3.45 (m, 3H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 4H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 560.2 (M+H)⁺

[1238] 실시예 16. 2-(4-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페라진-1-일)에탄-1-올

[1239] 단계 1. 2-(4-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페라진-1-일)에탄-1-올

[1240] 1-메틸피페라진 대신 2-(피페라진-1-일)에탄-1-올(285 mg, 2.191 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(443 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 368.1 (M+H)⁺

[1241] 단계 2. 2-(4-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페라진-1-일)에탄-1-올

[1242] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 단계 1에서 제조한 2-(4-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페라진-1-일)에탄-1-올(430 mg, 1.170 mmol) 및 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(178 mg, 1.287 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(201 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 378.2 (M+H)⁺

[1243] 단계 3. 2-(4-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페라진-1-일)에탄-1-올

[1244] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 2-(4-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페라진-1-일)에탄-1-올(200 mg, 0.529 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4.4 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.83 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.61 (s, 4H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.77 (t, 4H), 2.66-2.18 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 607.3 (M+H)⁺

[1245] 실시예 17. 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에

틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올

[1246] 단계 1. 2-(1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올

[1247] 1-메틸피페라진 대신 4-피페리딘에탄올(283 mg, 2.191 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(325 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 367.0 (M+H)⁺

[1248] 단계 2. 2-(1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올

[1249] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올(140 mg, 0.382 mmol) 및 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(53 mg, 0.382 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(86 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 345.2 (M+H)⁺

[1250] 단계 3. 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올

[1251] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올(86 mg, 0.227 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4.5 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.83 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.12 (d, 2H), 3.78-3.76 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.36-1.34 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 606.2 (M+H)⁺

[1252] 실시예 18. *N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-*N*⁴-이소프로필-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민

[1253] 단계 1. 2-클로로-*N*-이소프로필-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민

[1254] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 2-클로로-5-요오도-*N*-이소프로필피리딘-4-아민(285 mg, 0.961 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(237 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 275.1 (M+H)⁺

[1255] 단계 2. *N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-*N*⁴-이소프로필-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민

[1256] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-*N*-이소프로필-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민(107 mg, 0.39 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(89 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.95 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88-3.83 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.38 (d, 6H), 1.23-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 504.0 (M+H)⁺

[1257] 실시예 19. *N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-*N*⁴-이소프로필-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민

[1258] 단계 1. 2-클로로-*N*-이소프로필-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민

[1259] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-에티닐-1-이소프로필피라졸(95 mg, 0.708 mmol) 및 2-클로로-5-요오도-*N*-이소프로필피리딘-4-아민(140 mg, 0.472 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(85 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 303.1 (M+H)⁺

- [1260] 단계 2. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-2,4-디아민
- [1261] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로- N -이소프로필-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-아민(110 mg, 0.362 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(17 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.44-8.42 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.41 (d, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 2.84 (t, 1H), 1.61-1.60 (m, 8H), 1.55 (d, 6H), 1.25-1.24 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 532.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
- [1262] 실시예 20. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)- N^4 -이소프로필피리딘-2,4-디아민
- [1263] 단계 1. 2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)- N -이소프로필피리딘-4-아민
- [1264] 4-에틸닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-에틸닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(98 mg, 0.708 mmol) 및 2-클로로-5-요오도- N -이소프로필피리딘-4-아민(140 mg, 0.472 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(115 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 307.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
- [1265] 단계 2. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)- N^4 -이소프로필피리딘-2,4-디아민
- [1266] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)- N -이소프로필피리딘-4-아민(111 mg, 0.362 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(45 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.83 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.24 (t, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.53-1.51 (m, 2H), 1.38 (d, 6H), 1.23-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 536.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
- [1267] 실시예 21. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-(피리딘-3-일에틸닐)피리딘-2,4-디아민
- [1268] 단계 1. 2-클로로- N -이소프로필-5-(피리딘-3-일에틸닐)피리딘-4-아민
- [1269] 4-에틸닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 3-에틸닐피리딘(73 mg, 0.708 mmol) 및 2-클로로-5-요오도- N -이소프로필피리딘-4-아민(140 mg, 0.472 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(45 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 272.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
- [1270] 단계 2. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-(피리딘-3-일에틸닐)피리딘-2,4-디아민
- [1271] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 2-클로로- N -이소프로필-5-(피리딘-3-일에틸닐)피리딘-4-아민(98 mg, 0.362 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(34 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.77 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 2H), 1.39 (d, 6H), 1.22-1.18 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 501.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

- [1272] 실시예 22. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-(4-메톡시부트-1-인-1-일)피리딘-2,4-디아민
- [1273] 단계 1. 2-클로로- N -이소프로필-5-(4-메톡시부트-1-인-1-일)피리딘-4-아민
- [1274] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-메톡시부트-1-인(102 mg, 1.214 mmol) 및 2-클로로-5-요오도- N -이소프로필피리딘-4-아민(240 mg, 0.809 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(109 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 253.1 (M+H)⁺
- [1275] 단계 2. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-(4-메톡시부트-1-인-1-일)피리딘-2,4-디아민
- [1276] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로- N -이소프로필-5-(4-메톡시부트-1-인일)피리딘-4-아민(91 mg, 0.362 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.62 (t, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.77 (t, 2H), 1.36 (d, 6H), 1.22 (d, 2H), 0.87 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 482.2 (M+H)⁺
- [1277] 실시예 23. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -이소프로필피리딘-2,4-디아민
- [1278] 단계 1. 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)- N -이소프로필피리딘-4-아민
- [1279] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 1-(2,2-디플루오로에틸)-4-에티닐-피라졸(139 mg, 0.890 mmol) 및 2-클로로-5-요오도- N -이소프로필피리딘-4-아민(220 mg, 0.742 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(165.4 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 325.1 (M+H)⁺
- [1280] 단계 2. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -이소프로필피리딘-2,4-디아민
- [1281] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)- N -이소프로필피리딘-4-아민(160 mg, 0.493 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(39 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 600 MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.21 (t, 1H), 4.63-4.57 (m, 2H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.05-3.03 (m, 1H), 1.46-1.43 (m, 2H), 1.36 (d, 6H), 1.27-1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 554.2 (M+H)⁺
- [1282] 실시예 24. N^4 -(*sec*-부틸)- N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민
- [1283] 단계 1. N -(*sec*-부틸)-2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민
- [1284] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 참조예 1에서 제조한 N -(*sec*-부틸)-2-클로로-5-요오도피리딘-4-아민(140 mg, 0.451 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(132 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 289.0 (M+H)⁺
- [1285] 단계 2. N^4 -(*sec*-부틸)- N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민
- [1286] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 N -(*sec*-부틸)-2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민(104 mg, 0.362 mmol)을 사용한 것을 제

외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(14 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.33 (d, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 2H), 1.13 (d, 2H), 1.00 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 518.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1287] 실시예 25. N^4 -(*sec*-부틸)- N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-2,4-디아민

[1288] 단계 1. N -(*sec*-부틸)-2-클로로-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-아민

[1289] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에틸닐-1-메틸피라졸 대신 참조예 1에서 제조한 N -(*sec*-부틸)-2-클로로-5-요오도피리딘-4-아민(190 mg, 0.612 mmol) 및 4-에틸닐-1-이소프로필피라졸(123 mg, 0.918 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(155 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 316.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1290] 단계 2. N^4 -(*sec*-부틸)- N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-2,4-디아민

[1291] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 N -(*sec*-부틸)-2-클로로-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-아민(115 mg, 0.362 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(14 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.54 (d, 6H), 1.52-1.51 (m, 1H), 1.34 (d, 3H), 1.22-1.18 (m, 2H), 1.01 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 546.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1292] 실시예 26. N^4 -(*sec*-부틸)- N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-2,4-디아민

[1293] 단계 1. N -(*sec*-부틸)-2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-아민

[1294] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에틸닐-1-메틸피라졸 대신 참조예 1에서 제조한 N -(*sec*-부틸)-2-클로로-5-요오도피리딘-4-아민(190 mg, 0.612 mmol) 및 4-에틸닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(127 mg, 0.918 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(190 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 320.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1295] 단계 2. N^4 -(*sec*-부틸)- N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-2,4-디아민

[1296] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 N -(*sec*-부틸)-2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-아민(116 mg, 0.362 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(16 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.83 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.34 (d, 3H), 1.24-1.20 (m, 2H), 1.01 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 550.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1297] 실시예 27. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올

[1298] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올

- [1299] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 참조예 2에서 제조한 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-올(460 mg, 1.359 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(385.4 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 317.0 (M+H)⁺
- [1300] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올
- [1301] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올(200 mg, 0.631 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(51 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 546.2 (M+H)⁺
- [1302] 실시예 28. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올
- [1303] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올
- [1304] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(67 mg, 0.487 mmol) 및 참조예 2에서 제조한 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-올(150 mg, 0.443 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(80 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 349.2 (M+H)⁺
- [1305] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올
- [1306] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올(80 mg, 0.229 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(7 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.55-1.53 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 560.2 (M+H)⁺
- [1307] 실시예 29. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올
- [1308] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올
- [1309] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 참조예 3에서 제조한 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올(150 mg, 0.425 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(78 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 331.1 (M+H)⁺
- [1310] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올
- [1311] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올(78 mg, 0.235 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.15 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (d, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.84-2.82 (m, 1H), 1.95

(d, 2H), 1.55-1.47 (m, 5H), 1.25-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 578.2 (M+H)⁺

[1312] 실시예 30. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올

[1313] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올

[1314] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(194 mg, 1.404 mmol) 및 참조예 3에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올(450 mg, 1.276 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(225 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 363.1 (M+H)⁺

[1315] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올

[1316] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올(220 mg, 0.606 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(17 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.84-2.82 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 4H), 1.27-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 592.2 (M+H)⁺

[1317] 실시예 31. (*R*)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-올

[1318] 단계 1. (*R*)-1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-올

[1319] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 참조예 4에서 제조한 (*R*)-1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피롤리딘-3-올(200 mg, 0.616 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(56.6 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 317.1 (M+H)⁺

[1320] 단계 2. (*R*)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-올

[1321] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (*R*)-1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-올(118 mg, 0.390 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(39 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ 10.08 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.26-3.24 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.34-1.32 (m, 2H), 1.27-1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 600.2 (M+H)⁺

[1322] 실시예 32. (*R*)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-올

[1323] 단계 1. (*R*)-1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-올

[1324] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(112 mg, 0.813 mmol) 및 참조예 4에서 제조한 (*R*)-1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피롤리딘-3-올(240 mg, 0.739 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(52 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 335.1 (M+H)⁺

[1325] 단계 2. (*R*)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피

라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-올

- [1326] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (*R*)-1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-올(200 mg, 0.597 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(10 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 600 MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 4.79 (t, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.43 (t, 1H), 4.01 (t, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.59 (s, 2H), 1.45-1.22 (m, 2H), 0.91-0.89 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* = 564.3 (M+H)⁺
- [1327] 실시예 33. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)메탄올
- [1328] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)메탄올
- [1329] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 참조예 5에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)메탄올(200 mg, 0.591 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(57 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 303.1 (M+H)⁺
- [1330] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)메탄올
- [1331] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)메탄올(108 mg, 0.342 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(23 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.75-3.63 (m, 2H), 2.84-2.82 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.15-2.14 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 4H), 1.24-1.22 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 546.2 (M+H)⁺
- [1332] 실시예 34. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)메탄올
- [1333] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)메탄올
- [1334] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(90 mg, 0.650 mmol) 및 참조예 5에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)메탄올(200 mg, 0.591 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(144 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 349.1 (M+H)⁺
- [1335] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)메탄올
- [1336] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피롤리딘-3-일)메탄올(143 mg, 0.410 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(15 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.44 (t, 1H), 4.40 (t, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 2.84-2.82 (m, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 578.2 (M+H)⁺
- [1337] 실시예 35. 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올

- [1338] 단계 1. 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올
- [1339] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 참조예 6에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올(261 mg, 0.740 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(184 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 331.1 (M+H)⁺
- [1340] 단계 2. 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올
- [1341] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올(184 mg, 0.555 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(59 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.59 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.28 (d, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.84-2.80 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.27 (s, 6H), 1.23-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 560.2 (M+H)⁺
- [1342] 실시예 36. 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올
- [1343] 단계 1. 2-(1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올
- [1344] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(129 mg, 0.936 mmol) 및 참조예 6에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올(261 mg, 0.740 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(300 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 363.1 (M+H)⁺
- [1345] 단계 2. 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올
- [1346] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제티딘-3-일)프로판-2-올(300 mg, 0.827 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(13 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.58 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.44 (t, 1H), 4.40 (t, 1H), 4.39-4.25 (m, 4H), 2.88-2.78 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.27-1.25 (m, 9H), 1.22-1.16 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 592.2 (M+H)⁺
- [1347] 실시예 37. 2-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)(메틸)아미노)에탄-1-올
- [1348] 단계 1. 2-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)(메틸)아미노)에탄-1-올
- [1349] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 참조예 7에서 제조한 2-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)(메틸)아미노)에탄-1-올(280 mg, 0.896 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(94 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 291.1 (M+H)⁺
- [1350] 단계 2. 2-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)(메틸)아미노)에탄-1-올
- [1351] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)(메틸)아미노)에탄-1-올(94 mg, 0.322 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(8 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63 (s,

1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 5H), 3.18 (s, 3H), 2.86-2.81 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 520.1 (M+H)⁺

[1352] 실시예 38. 2-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)(메틸)아미노)에탄-1-올

[1353] 단계 1. 2-((2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)(메틸)아미노)에탄-1-올

[1354] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(136 mg, 0.985 mmol) 및 참조예 7에서 제조한 2-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)(메틸)아미노)에탄-1-올(280 mg, 0.896 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(322 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 323.1 (M+H)⁺

[1355] 단계 2. 2-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)(메틸)아미노)에탄-1-올

[1356] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-((2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)(메틸)아미노)에탄-1-올(322 mg, 0.998 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(20 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.40 (t, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 552.2 (M+H)⁺

[1357] 실시예 39. 3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(2-(1-메틸피라졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)아미노)-2,2-디메틸-프로판-1-올

[1358] 단계 1. 3-((2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸프로판-1-올

[1359] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 참조예 8에서 제조한 3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸프로판-1-올(150 mg, 0.440 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(109 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 319.1 (M+H)⁺

[1360] 단계 2. 3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(2-(1-메틸피라졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)아미노)-2,2-디메틸-프로판-1-올

[1361] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 3-((2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸프로판-1-올(100 mg, 0.314 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(24 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.21 (d, 2H), 2.82-2.78 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.04 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 548.2 (M+H)⁺

[1362] 실시예 40. 3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(2-(1-(2-플루오로에틸)피라졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)아미노)-2,2-디메틸-프로판-1-올

[1363] 단계 1. 3-((2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸프로판-1-올

[1364] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(67 mg, 0.484 mmol) 및 참조예 8에서 제조한 3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸프로판-1-올(150 mg, 0.440 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(139 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 351.1 (M+H)⁺

[1365] 단계 2. 3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(2-(1-(2-플루오로에틸)피라졸-

4-일)에티닐)-4-피리딘)아미노)-2,2-디메틸-프로판-1-올

- [1366] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 3-((2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸프로판-1-올(130 mg, 0.371 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 5.92-5.90 (m, 2H), 4.83 (t, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.40 (t, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.26 (d, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 2H), 1.18 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 580.2 (M+H)⁺
- [1367] 실시예 41. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올
- [1368] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올
- [1369] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 참조예 9에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올(250 mg, 0.709 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(206 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 331.1 (M+H)⁺
- [1370] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올
- [1371] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올(200 mg, 0.605 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(72 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ 10.06 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 4H), 1.61-1.53 (m, 4H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 560.2 (M+H)⁺
- [1372] 실시예 42. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올
- [1373] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올
- [1374] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(108 mg, 0.780 mmol) 및 참조예 9에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올(250 mg, 0.709 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(208 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 363.0 (M+H)⁺
- [1375] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올
- [1376] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올(200 mg, 0.551 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(86 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ 10.06 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.44 (d, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.48 (t, 1H), 4.43 (t, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 4H), 1.60-1.54 (m, 4H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 592.2 (M+H)⁺
- [1377] 실시예 43. (1*s*,3*s*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올

- [1378] 단계 1. (1S,3S)-3-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1379] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 참조예 10에서 제조한 (1S,3S)-3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(200 mg, 0.567 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(155 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 331.1 (M+H)⁺
- [1380] 단계 2. (1S,3S)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1381] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1S,3S)-3-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(190 mg, 0.574 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(75 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.02 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.02 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.00 (d, 1H), 1.76-1.60 (m, 5H), 1.45 (s, 1H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 560.2 (M+H)⁺
- [1382] 실시예 44. (1S,3S)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1383] 단계 1. (1S,3S)-3-((2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1384] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(86 mg, 0.624 mmol) 및 참조예 10에서 제조한 (1S,3S)-3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(200 mg, 0.567 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(173 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 363.2 (M+H)⁺
- [1385] 단계 2. (1S,3S)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1386] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1S,3S)-3-((2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(220 mg, 0.606 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(26 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.04 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.01 (d, 1H), 1.75-1.59 (d, 5H), 1.43 (s, 1H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 592.2 (M+H)⁺
- [1387] 실시예 45. (1S,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1388] 단계 1. (1S,3*R*)-3-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1389] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 참조예 11에서 제조한 (1S,3*R*)-3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(270 mg, 0.766 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(193 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 331.1 (M+H)⁺
- [1390] 단계 2. (1S,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1391] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1S,3*R*)-3-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(150 mg, 0.453 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(38 mg)을 고체로서 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ 10.04 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H) 7.06 (s, 1H), 5.36 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.27-3.23 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 4H), 1.49-1.43 (m, 4H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 560.2 (M+H)⁺

[1392] 실시예 46. (1S,3R)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1393] 단계 1. (1S,3R)-3-((2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1394] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(116 mg, 0.842 mmol) 및 참조예 11에서 제조한 (1S,3R)-3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(270 mg, 0.766 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(221 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 363.1 (M+H)⁺

[1395] 단계 2. (1S,3R)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1396] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1S,3R)-3-((2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(170 mg, 0.469 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(20 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ 10.06 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.48 (t, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.27-3.23 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 5H), 1.49-1.43 (m, 3H), 1.35-1.33 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 592.2 (M+H)⁺

[1397] 실시예 47. (1-(5-((1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1398] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1399] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 참조예 12에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(110 mg, 0.300 mmol) 및 1-시클로프로필-4-에티닐피라졸(48 mg, 0.360 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(103 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 371.0 (M+H)⁺

[1400] 단계 2. (1-(5-((1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1401] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(98 mg, 0.264 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(10 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.62-7.69 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 3.67-3.65 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 3H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.35-1.20 (m, 5H), 1.17-1.11 (m, 3H), 1.10-1.06 (m, 5H); MS (ESI) m/z = 600.2 (M+H)⁺

[1402] 실시예 48. (1-(5-((1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1403] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1404] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 참조예 12에서 제조한 (1-

(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(110 mg, 0.300 mmol) 및 1-(시클로프로필메틸)-4-에티닐피라졸(53 mg, 0.360 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(89 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.22 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.32-1.27 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.70-0.67 (m, 2H), 0.41-0.38 (m, 2H)

[1405] 단계 2.
(1-(5-((1-(시클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1406] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(시클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(80 mg, 0.208 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(12 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.00 (d, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 5H), 1.33-1.23 (m, 6H), 1.08 (s, 3H), 0.70 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 614.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1407] 실시예 49. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1408] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1409] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 참조예 12에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(110 mg, 0.300 mmol) 및 1-(2,2-디플루오로에틸)-4-에티닐피라졸(56 mg, 0.360 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(110 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 395.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1410] 단계 2.
(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1411] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(104 mg, 0.264 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(9 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.10-5.96 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.24-1.19 (m, 4H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 624.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1412] 실시예 50. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민

[1413] 단계 1. 2-클로로- N -(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민

[1414] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 참조예 13에서 제조한 2-클로로- N -(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)-5-요오도피리딘-4-아민(250 mg, 0.622 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(118 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 380.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1415] 단계 2. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민

- [1416] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-*N*-(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민(118 mg, 0.311 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(13 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 5.76 (t, 1H), 4.63 (d, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.86 (s, 2H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.54-2.49 (m, 6H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 609.2 (M+H)⁺
- [1417] 실시예 51. *N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-*N*⁴-(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민
- [1418] 단계 1. 2-클로로-*N*-(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민
- [1419] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(103 mg, 0.747 mmol) 및 참조예 13에서 제조한 2-클로로-*N*-(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)-5-요오도피리딘-4-아민(250 mg, 0.622 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(135 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 412.2 (M+H)⁺
- [1420] 단계 2. *N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-*N*⁴-(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민
- [1421] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-*N*-(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민(135 mg, 0.328 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(20 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.37-7.35 (m, 5H), 7.12 (d, 1H), 5.69 (t, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.62 (d, 2H), 4.45 (t, 1H), 4.41 (t, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 642.2 (M+H)⁺
- [1422] 실시예 52. *N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-*N*⁴-(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)피리딘-2,4-디아민
- [1423] 단계 1. 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-*N*-(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)피리딘-4-아민
- [1424] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-에티닐-1-(2,2-디플루오로에틸)피라졸(117 mg, 0.747 mmol) 및 참조예 13에서 제조한 2-클로로-*N*-(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)-5-요오도피리딘-4-아민(250 mg, 0.622 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(134 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 430.2 (M+H)⁺
- [1425] 단계 2. *N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-*N*⁴-(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)피리딘-2,4-디아민
- [1426] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-*N*-(4-((디메틸아미노)메틸)벤질)피리딘-4-아민(134 mg, 0.312 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(31 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.33-7.31 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.19-5.99 (m, 1H), 5.50 (t, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.49-4.45 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.28-1.15 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 659.2 (M+H)⁺

- [1427] 실시예 53. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메틸)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민
- [1428] 단계 1. *tert*-부틸 (((1*r*,4*r*)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메틸)카르바메이트
- [1429] 1-메틸피페라진 대신 *tert*-부틸 (((1*r*,4*r*)-4-(아미노메틸)시클로헥실)메틸)카르바메이트(1.06 g, 4.381 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.33 g)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 480.1 (M+H)⁺
- [1430] 단계 2. 2-클로로-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메틸)-5-요오도피리딘-4-아민
- [1431] *tert*-부틸 (((1*r*,4*r*)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)메틸)카르바메이트 대신 단계 1에서 제조한 *tert*-부틸 (((1*r*,4*r*)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메틸)카르바메이트(1.30 g, 1.975 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 참조예 16의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(600 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 408.1 (M+H)⁺
- [1432] 단계 3. 2-클로로-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메틸)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민
- [1433] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 2-클로로-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메틸)-5-요오도피리딘-4-아민(150 mg, 0.368 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(140 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 386.2 (M+H)⁺
- [1434] 단계 4. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메틸)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민
- [1435] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 3에서 제조한 2-클로로-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메틸)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민(140 mg, 0.363 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(32 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.17 (t, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (t, 2H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 5H), 2.13 (d, 1H), 2.07 (d, 2H), 1.89-1.87 (m, 4H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H), 0.96 (d, 2H), 0.95-0.88 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 616.3 (M+H)⁺
- [1436] 실시예 54. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-이소프로폭시-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1437] 단계 1. 2-클로로-4-이소프로폭시-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘
- [1438] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 참조예 14에서 제조한 2-클로로-5-요오도-4-이소프로폭시피리딘(250 mg, 0.840 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(110 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 276.1 (M+H)⁺
- [1439] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-이소프로폭시-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1440] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-이소프로폭시-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(100 mg, 0.362 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(9 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.86-2.80 (m, 1H), 1.55-1.49 (m, 9H), 1.29-1.17 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* = 505.2 (M+H)⁺
- [1441] 실시예 55. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-

4-이소프로폭시피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1442] 단계 1. 2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-이소프로폭시피리딘

[1443] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(139 mg, 1.008 mmol) 및 참조예 14에서 제조한 2-클로로-5-요오도-4-이소프로폭시피리딘(200 mg, 0.672 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(183 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 318.1 (M+H)⁺

[1444] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-이소프로폭시피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1445] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-이소프로폭시피리딘(111 mg, 0.362 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.6 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.86-4.80 (m, 2H), 4.45 (t, 1H), 4.26 (t, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 8H), 1.28-1.18 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 537.2 (M+H)⁺

[1446] 실시예 56. *N*-(4-(*sec*-부톡시)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민

[1447] 단계 1. 4-(*sec*-부톡시)-2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘

[1448] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 참조예 15에서 제조한 4-(*sec*-부톡시)-2-클로로-5-요오도피리딘(230 mg, 0.738 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(166 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 290.1 (M+H)⁺

[1449] 단계 2. *N*-(4-(*sec*-부톡시)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민

[1450] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 4-(*sec*-부톡시)-2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(105 mg, 0.362 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66-3.64 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 3H), 1.55-1.51 (m, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.23-1.20 (m, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.06 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 519.2 (M+H)⁺

[1451] 실시예 57. *N*-(4-(*sec*-부톡시)-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민

[1452] 단계 1. 4-(*sec*-부톡시)-2-클로로-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘

[1453] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-에티닐-1-이소프로필피라졸(129 mg, 0.963 mmol) 및 참조예 15에서 제조한 4-(*sec*-부톡시)-2-클로로-5-요오도피리딘(230 mg, 0.738 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(158 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 318.1 (M+H)⁺

[1454] 단계 2. *N*-(4-(*sec*-부톡시)-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민

[1455] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 4-(*sec*-부톡시)-2-클로로-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(115 mg, 0.362 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(95.2 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR

(CDCl₃, 600 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 8H), 1.48 (d, 3H), 1.25-1.20 (m, 2H), 1.06 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 547.2 (M+H)⁺

[1456] 실시예 58. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1457] 단계 1. 1-((1*r*,4*r*)-4-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민

[1458] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 참조예 16에서 제조한 1-((1*r*,4*r*)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민(180 mg, 0.440 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(129 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 387.2 (M+H)⁺

[1459] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1460] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-((1*r*,4*r*)-4-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민(140 mg, 0.362 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.16 (d, 2H), 2.06 (d, 2H), 1.52 (s, 3H), 0.88-0.84 (m, 8H); MS (ESI) m/z = 616.3 (M+H)⁺

[1461] 실시예 59. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1462] 단계 1. 1-((1*r*,4*r*)-4-((2-클로로-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민

[1463] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-에티닐-1-이소프로필피라졸(89 mg, 0.661 mmol) 및 참조예 16에서 제조한 1-((1*r*,4*r*)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민(180 mg, 0.440 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(170 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 415.2 (M+H)⁺

[1464] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1465] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-((1*r*,4*r*)-4-((2-클로로-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민(150 mg, 0.362 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(37 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.00 (d, 2H), 2.84-2.82 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.12 (d, 2H), 2.00 (d, 3H), 1.91 (d, 4H), 1.54-1.52 (m, 9H), 1.24-1.22 (m, 4H), 1.02-0.98 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 644.3 (M+H)⁺

[1466] 실시예 60. *N*-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민

- [1467] 단계 1. 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민
- [1468] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 1-시클로프로필-4-에티닐-1*H*-피라졸(87 mg, 0.661 mmol) 및 참조예 16에서 제조한 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민(180 mg, 0.440 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(163 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 413.2 (M+H)⁺
- [1469] 단계 2. *N*-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민
- [1470] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민(149 mg, 0.362 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(24 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (용매, 600 MHz) δ 12.01 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.16 (s, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (s, 2H), 0.88-0.84 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 642.3 (M+H)⁺
- [1471] 실시예 61. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1472] 단계 1. 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민
- [1473] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)-피라졸(127 mg, 0.918 mmol) 및 참조예 16에서 제조한 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민(250 mg, 0.612 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(170 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 419.2 (M+H)⁺
- [1474] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1475] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민(170 mg, 0.405 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(46 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.00 (d, 2H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.12 (d, 2H), 2.00 (d, 3H), 1.91 (d, 3H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 648.3 (M+H)⁺
- [1476] 실시예 62. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1477] 단계 1. 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민
- [1478] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 3-에티닐피리딘(95 mg, 0.918 mmol) 및 참조예 16에서 제조한 1-((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민(250 mg, 0.612 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(155 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 384.2 (M+H)⁺

- [1479] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1480] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(((1*r*,4*r*)-4-((2-클로로-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민(155 mg, 0.405 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(36.9 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.99 (d, 2H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.09 (d, 2H), 1.98 (d, 3H), 1.91-1.89 (m, 6H), 1.51-1.49 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 5H), 1.00-0.95 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 613.3 (M+H)⁺
- [1481] 실시예 63. *N*-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄설포나미드
- [1482] 참조예 17에서 제조한 *tert*-부틸 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)카르바메이트(100 mg, 0.155 mmol)의 DCM 중 20% TFA 용액(5 mL)을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 퀀칭하고, DCM으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 잔사를 DCM(5 mL)에 재용해시킨 후, 메탄설포닐 클로라이드(0.04 mL, 0.465 mmol) 및 TMA(0.06 mL, 0.465 mmol)를 가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-10%)로 정제하여 *N*-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄설포나미드(3 mg)를 황색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.95-3.92 (m, 5H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.16-0.83 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 623.2 (M+H)⁺
- [1483] 실시예 64. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(이소프로필아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1484] 참조예 17에서 제조한 *tert*-부틸 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)카르바메이트(100 mg, 0.155 mmol)의 DCM 중 20% TFA 용액(5 mL)을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 퀀칭하고, DCM으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 잔사를 DMF(5 mL)에 재용해시킨 후, 2-요오도프로판(0.08 mL, 0.775 mmol) 및 TMA(0.11 mL, 0.775 mmol)를 가하였다. 60°C에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EA로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-20%)로 정제하여 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(이소프로필아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민(5 mg)을 담황색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.09 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (t, 1H), 3.49 (d, 1H), 2.90-2.86 (m, 3H), 2.42-2.40 (m, 2H), 2.29-2.28 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 7H), 1.38 (s, 2H), 0.89-0.84 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 587.3 (M+H)⁺
- [1485] 실시예 65. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1486] 단계 1. 2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리딘
- [1487] DMA(4 mL) 중 참조예 18에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(150 mg, 0.637 mmol), 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl(181.05 mg, 0.955 mmol), 및 DIPEA(0.44 mL, 2.546 mmol)의

현탁액을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후, EA로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-5%)로 정제하여 2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리딘(170 mg)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 369.1 (M+H)⁺

[1488] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1489] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리딘(168 mg, 0.456 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(23 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.17 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.90-2.79 (m, 3H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 3H), 1.87-1.77 (m, 3H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.28-1.19 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 598.1 (M+H)⁺

[1490] 실시예 66. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-플루오로-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1491] 단계 1. 2-클로로-4-(4-플루오로-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘

[1492] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 4-플루오로-4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl(198 mg, 0.955 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(180 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 387.0 (M+H)⁺

[1493] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-플루오로-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1494] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-(4-플루오로-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(176 mg, 0.456 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(23 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.07 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.19 (t, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 3H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 616.1 (M+H)⁺

[1495] 실시예 67. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(트리플루오로메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1496] 단계 1. 2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(트리플루오로메톡시)피페리딘-1-일)피리딘

[1497] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 4-(트리플루오로메톡시)피페리딘 HCl(196 mg, 0.955 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(181 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 385.1 (M+H)⁺

[1498] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(트리플루오로메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1499] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(트리플루오로메톡시)피페리딘-1-일)피리딘(176 mg, 0.456 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(26 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.39-3.34 (m,

2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.27-1.19 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 614.1 (M+H)⁺

[1500] 실시예 68. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디플루오로피페리딘-4-올

[1501] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디플루오로피페리딘-4-올

[1502] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 3,3-디플루오로피페리딘-4-올 HCl(166 mg, 0.955 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(165 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 353.1 (M+H)⁺

[1503] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디플루오로피페리딘-4-올

[1504] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디플루오로피페리딘-4-올(161 mg, 0.456 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(84 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.29 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.84 (d, 1H), 1.37-1.34 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 574.1 (M+H)⁺

[1505] 실시예 69. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디메틸피페리딘-4-올

[1506] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디메틸피페리딘-4-올

[1507] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 3,3-디메틸피페리딘-4-올 HCl(158 mg, 0.955 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(172 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 345.1 (M+H)⁺

[1508] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디메틸피페리딘-4-올

[1509] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디메틸피페리딘-4-올(157 mg, 0.456 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(18 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.70 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.03 (t, 1H), 2.77 (d, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.36-1.34 (m, 2H), 1.26-1.25 (m, 2H), 0.93 (d, 6H); MS (ESI) m/z = 582.1 (M+H)⁺

[1510] 실시예 70. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(3-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1511] 단계 1. 2-클로로-4-(3-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘

[1512] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 3-플루오로피페리딘 HCl(124 mg, 0.891 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(154 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 319.1 (M+H)⁺

[1513] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(3-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-

4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

- [1514] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-(3-(플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(145 mg, 0.456 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(26.2 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.92-4.78 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.99-1.90 (m, 4H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.23-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 548.1 (M+H)⁺
- [1515] 실시예 71. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1516] 단계 1. 2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리딘
- [1517] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 3-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl(169 mg, 0.891 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(172 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 369.1 (M+H)⁺
- [1518] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1519] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리딘(168.2 mg, 0.456 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(24.6 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 4.48 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (d, 1H), 2.91 (t, 1H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.13 (d, 1H), 2.03 (d, 1H), 1.62-1.52 (m, 3H), 1.25-1.17 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 598.2 (M+H)⁺
- [1520] 실시예 72. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(3-(플루오로메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1521] 단계 1. 2-클로로-4-(3-(플루오로메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘
- [1522] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 3-(플루오로메틸)피페리딘 HCl(137 mg, 0.891 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(165 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 333.1 (M+H)⁺
- [1523] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(3-(플루오로메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1524] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-(3-(플루오로메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(152 mg, 0.456 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(36 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.22 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.49-4.29 (m, 2H), 4.04 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (d, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.92 (t, 1H), 2.72 (t, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.85-1.85 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 562.1 (M+H)⁺
- [1525] 실시예 73. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올
- [1526] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올
- [1527] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 (4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올 HCl(151 mg, 0.891 mmol)을 사용한

것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(167 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 348.9 (M+H)^+$

[1528] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올

[1529] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올(159 mg, 0.456 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(32 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.95-3.93 (m, 5H), 3.70 (d, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.14 (t, 2H), 2.04-1.81 (m, 3H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H); MS (ESI) $m/z = 578.1 (M+H)^+$

[1530] 실시예 74. *N*'-(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-*N*'-(3-플루오로시클로헥실)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민

[1531] 단계 1. 2-클로로-*N*-(3-플루오로시클로헥실)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민

[1532] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 3-플루오로시클로헥산-1-아민 HCl(147 mg, 0.955 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(200 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 333.2 (M+H)^+$

[1533] 단계 2. *N*'-(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-*N*'-(3-플루오로시클로헥실)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민

[1534] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-*N*-(3-플루오로시클로헥실)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민(188 mg, 0.565 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(18 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.91 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.27-2.12 (m, 4H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.83-1.62 (m, 2H), 1.27 (s, 2H), 1.24-1.18 (m, 2H); MS (ESI) $m/z = 562.0 (M+H)^+$

[1535] 실시예 75. (1*R*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1536] 단계 1 (1*R*,3*S*)-3-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1537] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 (1*R*,3*S*)-3-아미노시클로헥산을(147 mg, 1.273 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(102 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 331.0 (M+H)^+$

[1538] 단계 2 (1*R*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1539] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*R*,3*S*)-3-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(66 mg, 0.198 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(9 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.23-2.20 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 3H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 3H), 1.44-1.40 (m, 1H), 1.39-1.18 (m, 3H); MS (ESI) $m/z = 560.1 (M+H)^+$

[1540] 실시예 76. (1*R*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-

1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

- [1541] 단계 1. (1*R*,3*R*)-3-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1542] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 (1*R*,3*R*)-3-아미노시클로헥산-1-올 HCl(193 mg, 1.273 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(107 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 331.0 (M+H)⁺
- [1543] 단계 2. (1*R*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1544] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*R*,3*R*)-3-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(102 mg, 0.310 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(13 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 560.0 (M+H)⁺
- [1545] 실시예 77. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제판-4-올
- [1546] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제판-4-올
- [1547] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 아제판-4-올 HCl(77 mg, 0.509 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(125 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.16 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H)
- [1548] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제판-4-올
- [1549] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제판-4-올(112 mg, 0.339 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(47 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 4H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.93-1.73 (m, 4H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.29-1.18 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 560.2 (M+H)⁺
- [1550] 실시예 78. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제판-4-일)메탄올
- [1551] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제판-4-일)메탄올
- [1552] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 (아제판-4-일)메탄올(66 mg, 0.509 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(122 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.12 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.47-3.46 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.91 (d, 1H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.23-1.20 (m, 1H)
- [1553] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-

4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제판-4-일)메탄올

- [1554] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아제판-4-일)메탄올(117 mg, 0.339 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(40.4 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 5H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 574.2 (M+H)⁺
- [1555] 실시예 79. 8-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온
- [1556] 단계 1. 8-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온
- [1557] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 HCl(121 mg, 0.637 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(116 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 370.1 (M+H)⁺
- [1558] 단계 2.
- 8-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온
- [1559] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 8-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온(98 mg, 0.264 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(9 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41-8.40 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 4H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 3H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 599.2 (M+H)⁺
- [1560] 실시예 80. *N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-*N*⁴-((1*s*,4*s*)-4-((2-플루오로에틸)아미노)시클로헥실)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민
- [1561] 단계 1. (1*s*,4*s*)-*N*¹-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-*N*⁴-(2-플루오로에틸)시클로헥산-1,4-디아민
- [1562] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 (1*s*,4*s*)-*N*¹-(2-플루오로에틸)시클로헥산-1,4-디아민(102 mg, 0.637 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(130 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 376.1 (M+H)⁺
- [1563] 단계 2. *N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-*N*⁴-((1*s*,4*s*)-4-((2-플루오로에틸)아미노)시클로헥실)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민
- [1564] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-*N*¹-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-*N*⁴-(2-플루오로에틸)시클로헥산-1,4-디아민(128 mg, 0.339 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.06 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.39 (d, 1H), 4.49 (t, 1H), 4.37 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.81 (t, 1H), 2.74 (t, 1H), 2.64 (s, 2H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 6H), 1.65-1.61 (m, 3H), 1.46-1.44 (m, 1H), 1.32-1.24 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 605.2

(M+H)⁺

- [1565] 실시예 81. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올
- [1566] 단계 1. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올
- [1567] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 *cis*-4-아미노-1-메틸시클로헥산올(150 mg, 1.161 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(226 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 345.0 (M+H)⁺
- [1568] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올
- [1569] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올(195 mg, 0.565 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(187 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.02 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.38 (d, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.33-3.22 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.71-1.50 (m, 2H), 1.56 (d, 2H), 1.42-1.39 (m, 2H), 1.34-1.32 (m, 2H), 1.23-1.21 (m, 2H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* = 574.2 (M+H)⁺
- [1570] 실시예 82. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올
- [1571] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올
- [1572] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 4-히드록시피페리딘(76 mg, 0.756 mmol) 및 참조예 19에서 제조한 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(150 mg, 0.504 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(168 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 379.1 (M+H)⁺
- [1573] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올
- [1574] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올(157 mg, 0.415 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(93 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.12 (q, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.28 (t, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 3H), 1.85-1.76 (m, 6H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 608.1 (M+H)⁺
- [1575] 실시예 83. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올
- [1576] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올
- [1577] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 4-피페리딘메탄올(87 mg, 0.756 mmol) 및 참조예 19에서 제조한 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(150 mg, 0.504 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(175 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 393.1 (M+H)⁺
- [1578] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클

로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올

- [1579] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올(163 mg, 0.415 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(28 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.16-4.09 (m, 3H), 3.60 (d, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.95 (d, 2H), 1.79 (s, 5H), 1.55-1.48 (m, 4H), 1.26-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 622.1 (M+H)⁺
- [1580] 실시예 84. 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올
- [1581] 단계 1. 2-(1-(2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올
- [1582] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 4-피페리딘에탄올(98 mg, 0.756 mmol) 및 참조예 19에서 제조한 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(150 mg, 0.504 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(183 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 407.2 (M+H)⁺
- [1583] 단계 2. 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올
- [1584] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올(169 mg, 0.415 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(24 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.15-4.08 (m, 3H), 3.76 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.91 (d, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 4H), 1.37-1.19 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 636.2 (M+H)⁺
- [1585] 실시예 85. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1586] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1587] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (1*s*,4*s*)-4-아미노시클로헥산-1-올 HCl(382 mg, 2.520 mmol) 및 참조예 19에서 제조한 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(150 mg, 0.504 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(171 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 393.2 (M+H)⁺
- [1588] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1589] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(163 mg, 0.415 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(82 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 5.16 (d, 1H), 4.14 (q, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.88 (d, 4H), 1.83-1.54 (m,

8H), 1.52-1.50 (m, 2H), 1.25-1.23 (m, 2H); MS (ESI) $m/z = 622.1$ (M+H)⁺

[1590] 실시예 86. 1-(5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-올

[1591] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올

[1592] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조예 20에서 제조한 2-클로로-5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(150 mg, 0.544 mmol) 및 4-히드록시피페리딘(83 mg, 0.816 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(157 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 357.2$ (M+H)⁺

[1593] 단계 2. 1-(5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-올

[1594] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올(148 mg, 0.415 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(13 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 5H), 3.27 (t, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 3H), 1.81-1.75 (m, 8H), 1.34-1.21 (m, 4H), 1.15-1.11 (m, 2H), 1.10-1.08 (m, 2H); MS (ESI) $m/z = 586.1$ (M+H)⁺

[1595] 실시예 87. 2-(1-(5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올

[1596] 단계 1. 2-(1-(2-클로로-5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올

[1597] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조예 20에서 제조한 2-클로로-5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(150 mg, 0.544 mmol) 및 4-피페리딘에탄올(105 mg, 0.816 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(170 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 385.2$ (M+H)⁺

[1598] 단계 2. 2-(1-(5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올

[1599] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올(160 mg, 0.415 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(20 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.12 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.03 (d, 2H), 1.80-1.75 (m, 8H), 1.60 (q, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 3H), 1.20-1.17 (m, 2H), 1.15-1.14 (m, 2H); MS (ESI) $m/z = 614.1$ (M+H)⁺

[1600] 실시예 88. (1*s*,4*s*)-4-((5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올

[1601] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올

[1602] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조예 20에서 제조한 2-클로로-5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(150 mg, 0.544 mmol) 및 (1*s*,4*s*)-4-아미노시클로hexan-1-올 HCl(412 mg, 2.720 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예

65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(159 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 371.1$ (M+H)⁺

- [1603] 단계 2. (1s,4s)-4-((5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1604] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((5-시클로프로필-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(154 mg, 0.415 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(82 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.05 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.28 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.26-3.21 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 4H), 1.63-1.52 (m, 4H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 2H), 1.06 (s, 4H); MS (ESI) $m/z = 600.1$ (M+H)⁺
- [1605] 실시예 89. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올
- [1606] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올
- [1607] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조예 21에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(2-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-일)에티닐)피리딘(150 mg, 0.494 mmol) 및 4-히드록시피페리딘(75 mg, 0.741 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(160 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 385.1$ (M+H)⁺
- [1608] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올
- [1609] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올(160 mg, 0.415 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(60 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.27 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.84 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (d, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.09 (t, 2H), 1.88 (d, 2H), 1.51 (q, 2H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 2H); MS (ESI) $m/z = 614.1$ (M+H)⁺
- [1610] 실시예 90. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올
- [1611] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올
- [1612] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조예 21에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(2-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-일)에티닐)피리딘(150 mg, 0.494 mmol) 및 4-피페리딘메탄올(85 mg, 0.741 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(168 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 399.1$ (M+H)⁺
- [1613] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올
- [1614] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올(165 mg, 0.415 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(53 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.26 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.86 (t, 2H), 1.78 (d, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.32-1.30 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 4H); MS

(ESI) $m/z = 628.2 (M+H)^+$

- [1615] 실시예 91. 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올
- [1616] 단계 1. 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올
- [1617] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조예 21에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(2-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-일)에티닐)피리딘(150 mg, 0.494 mmol) 및 4-피페리딘에탄올(96 mg, 0.741 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(174 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 413.1 (M+H)^+$
- [1618] 단계 2. 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올
- [1619] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올(171 mg, 0.415 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(61 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.26 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.45 (t, 2H), 3.99 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.86 (t, 2H), 1.79 (d, 2H), 1.40 (q, 2H), 1.33-1.31 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 2H); MS (ESI) $m/z = 642.1 (M+H)^+$
- [1620] 실시예 92. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올.
- [1621] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1622] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조예 21에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(2-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피라졸-4-일)에티닐)피리딘(150 mg, 0.494 mmol) 및 (1*s*,4*s*)-4-아미노시클로헥산-1-올 HCl(375 mg, 2.470 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(167 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 399.1 (M+H)^+$
- [1623] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1624] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(165 mg, 0.415 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(11 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.19 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.59 (d, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 4H), 1.76-1.72 (m, 4H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 4H); MS (ESI) $m/z = 628.2 (M+H)^+$
- [1625] 실시예 93. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온
- [1626] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온
- [1627] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 피페리딘-4-온 HCl 수화물(60 mg, 0.393 mmol) 및 참조예 22에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(80 mg, 0.262 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(88 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 385.1 (M+H)^+$

- [1628] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온
- [1629] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온(264 mg, 0.686 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(175 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 614.1 (M+H)⁺
- [1630] 실시예 94. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올
- [1631] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올
- [1632] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (1*s*,4*s*)-4-아미노시클로hexan-1-올 HCl(60 mg, 0.393 mmol) 및 참조예 22에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(80 mg, 0.262 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(50.3 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 401.1 (M+H)⁺
- [1633] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올
- [1634] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올(50 mg, 0.125 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(10 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.05 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.42 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.46-4.42 (m, 2H), 3.96 (d, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.48-3.44 (m, 3H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 7H), 1.80-1.71 (m, 6H), 1.59-1.55 (m, 5H), 1.37-1.33 (m, 3H), 1.28-1.23 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 630.1 (M+H)⁺
- [1635] 실시예 95. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [1636] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [1637] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(51 mg, 0.393 mmol) 및 참조예 22에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(80 mg, 0.262 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(89 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 415.1 (M+H)⁺
- [1638] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [1639] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(89 mg, 0.213 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(35 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.21 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.57 (t, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 5H), 2.06-1.92 (m, 5H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.38 (d, 2H), 1.34-1.31 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 2H), 0.95 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 644.1

(M+H)⁺

- [1640] 실시예 96. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올
- [1641] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올
- [1642] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올 HCl(53 mg, 0.393 mmol) 및 참조예 22에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(80 mg, 0.262 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(64 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 419.1 (M+H)⁺
- [1643] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올
- [1644] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올(64 mg, 0.153 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(26 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.26 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 5.05 (t, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.88 (d, 2H), 3.51-3.44 (m, 4H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.15 (t, 2H), 1.98-1.80 (m, 10H), 1.35-1.33 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* = 648.1 (M+H)⁺
- [1645] 실시예 97. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1646] 단계 1. 2-클로로-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘
- [1647] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 4-플루오로피페리딘(40 mg, 0.393 mmol) 및 참조예 22에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(80 mg, 0.262 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(99 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 389.1 (M+H)⁺
- [1648] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1649] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(88 mg, 0.226 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(81 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.27 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 4H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 6H), 1.36-1.34 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 618.1 (M+H)⁺
- [1650] 실시예 98. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-메톡시피페리딘-1-일)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1651] 단계 1. 2-클로로-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘
- [1652] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 4-메톡시피페리딘(45 mg, 0.393 mmol) 및 참조예 22에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피

란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(80 mg, 0.262 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(102 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 401.1 (M+H)⁺

- [1653] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-메톡시피페리딘-1-일)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1654] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(91 mg, 0.226 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(38 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.25 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.19 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.75-3.73 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 3H), 3.29-3.25 (m, 3H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 6H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 630.1 (M+H)⁺
- [1655] 실시예 99. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올
- [1656] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올
- [1657] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 3-히드록시피페리딘(40 mg, 0.393 mmol) 및 참조예 22에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(80 mg, 0.262 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(72 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 387.2 (M+H)⁺
- [1658] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올
- [1659] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올(88 mg, 0.226 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(47 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.22 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.94 (t, 1H), 2.71 (t, 1H), 2.08-1.91 (m, 5H), 1.62-1.59 (m, 1H), 1.37-1.33 (m, 3H), 1.27-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 616.1 (M+H)⁺
- [1660] 실시예 100. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올
- [1661] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올
- [1662] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 3-피페리딘메탄올(45 mg, 0.393 mmol) 및 참조예 22에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(80 mg, 0.262 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(98 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 401.1 (M+H)⁺
- [1663] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올
- [1664] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올(91 mg, 0.226 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(26 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.23 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.16 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.81

(d, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.91 (t, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.99-1.80 (m, 6H), 1.78-1.62 (m, 4H), 1.36-1.33 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 630.1 (M+H)⁺

[1665] 실시예 101. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1666] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 참조예 53에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(88 mg, 0.221 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(20 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 3H), 3.40-3.36 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 3H), 1.58-1.49 (m, 4H), 1.30-1.19 (m, 3H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 628.0 (M+H)⁺

[1667] 실시예 102. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1668] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1669] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (1*s*,4*s*)-4-아미노시클로헥산-1-올 HCl(63 mg, 0.414 mmol) 및 참조예 23에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(80 mg, 0.276 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(96 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 385.0 (M+H)⁺

[1670] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1671] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(85 mg, 0.221 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.16 (d, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 1.73-1.61 (m, 8H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 614.1 (M+H)⁺

[1672] 실시예 103. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1673] 단계 1. (1*S*,3*S*)-3-((2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1674] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (1*S*,3*S*)-3-아미노시클로헥산-1-올 HCl(204 mg, 1.347 mmol) 및 참조예 23에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(300 mg, 1.036 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(345 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 385.0 (M+H)⁺

[1675] 단계 2. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1676] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*S*,3*S*)-3-((2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(290 mg, 0.754 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(65 mg)을 고체로서

제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 4.90 (d, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 4H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 1H), 1.22-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 614.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1677] 실시예 104. 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올

[1678] 단계 1. 7-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올

[1679] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올(209 mg, 1.347 mmol) 및 참조예 23에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(300 mg, 1.036 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(401 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 424.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1680] 단계 2. 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올

[1681] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 7-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올(320 mg, 0.754 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(72 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.46-3.42 (m, 4H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 4H), 1.92 (t, 2H), 1.80 (t, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.28-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 654.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1682] 실시예 105. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올

[1683] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올

[1684] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 *cis*-4-아미노-1-메틸시클로헥산올(150 mg, 1.161 mmol) 및 참조예 23에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(150 mg, 1.161 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(330 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 398.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1685] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올

[1686] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올(225 mg, 0.565 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(178 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz) δ 10.07 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.61 (d, 1H), 3.26-3.22 (m, 2H), 1.75 (s, 4H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.43-1.38 (m, 2H), 1.36-1.33 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 2H), 1.13 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 628.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1687] 실시예 106. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

- [1688] 단계 1. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1689] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (1s,4s)-4-아미노시클로헥산-1-올 HCl(193 mg, 1.273 mmol) 및 참조예 24에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘(100 mg, 0.424 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(99 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 331.0 (M+H)⁺
- [1690] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1691] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(99 mg, 0.300 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(26 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.09 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.39 (d, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.62-1.57 (m, 4H), 1.34-1.27 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 560.0 (M+H)⁺
- [1692] 실시예 107. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [1693] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [1694] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(164 mg, 1.273 mmol) 및 참조예 24에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘(100 mg, 0.424 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(80.1 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 345.1 (M+H)⁺
- [1695] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [1696] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(80 mg, 0.232 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(26 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (d, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.32-3.16 (m, 6H), 1.65 (t, 2H), 1.39-1.31 (m, 4H), 1.28-1.20 (m, 2H), 0.94 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 574.1 (M+H)⁺
- [1697] 실시예 108. 1-(5-((1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-온
- [1698] 단계 1. 1-(5-((1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-클로로피리딘-4-일)피페리딘-4-온
- [1699] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조예 25에서 제조한 1-(4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(80 mg, 0.231 mmol) 및 피페리딘-4-온 HCl 수화물(53 mg, 0.346)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(90 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 426.1 (M+H)⁺
- [1700] 단계 2. 1-(5-((1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-온
- [1701] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(5-((1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-클로로피리딘-4-일)피페리딘-4-온(293 mg, 0.688 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(51 mg)을 고체로서 제조하

였다. MS (ESI) $m/z = 655.1 (M+H)^+$

- [1702] 실시예 109. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*s*,4*s*)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1703] 단계 1. 1-(4-(4-((6-클로로-4-(((1*s*,4*s*)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1704] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조예 25에서 제조한 1-(4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(80 mg, 0.231 mmol) 및 (1*s*,4*s*)-4-아미노시클로헥산-1-올 HCl(52 mg, 0.346 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(81 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 442.1 (M+H)^+$
- [1705] 단계 2. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*s*,4*s*)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1706] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(4-(4-((6-클로로-4-(((1*s*,4*s*)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(81 mg, 0.184 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(23.1 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.04 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.39 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.46-4.43 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 6H), 1.57 (m, 4H), 1.32 (s, 2H), 1.24-1.13 (m, 6H); MS (ESI) $m/z = 671.1 (M+H)^+$
- [1707] 실시예 110. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1708] 단계 1. 1-(4-(4-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1709] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조예 25에서 제조한 1-(4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(80 mg, 0.231 mmol) 및 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(44 mg, 0.346 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(73 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 456.2 (M+H)^+$
- [1710] 단계 2. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1711] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 1-(4-(4-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(73 mg, 0.16 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(28 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 10.23 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.59 (t, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.71-3.69 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 7H), 2.69 (t, 1H), 2.07-2.00 (m, 4H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.39 (d, 2H), 1.35-1.32 (m, 4H), 1.27-1.25 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 3H), 0.99 (s, 3H); MS (ESI) $m/z = 685.1 (M+H)^+$
- [1712] 실시예 111. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-플루오로-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1713] 단계 1. 1-(4-(4-((6-클로로-4-(4-플루오로-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-

1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온

- [1714] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조예 25에서 제조한 1-(4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(80 mg, 0.231 mmol) 및 (4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올 HCl(46 mg, 0.346 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(46 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 430.1 (M+H)⁺
- [1715] 단계 2. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-플루오로-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1716] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(4-(4-((6-클로로-4-(4-플루오로-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(47 mg, 0.102 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(19 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.26 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 5.04 (t, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 3.93-3.87 (m, 3H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 3H), 2.71 (t, 1H), 2.08-1.97 (m, 5H), 1.95-1.72 (m, 6H), 1.36-1.32 (m, 3H), 1.28-1.22 (m, 9H); MS (ESI) m/z = 689.1 (M+H)⁺
- [1717] 실시예 112. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1718] 단계 1. 1-(4-(4-((6-클로로-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1719] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조예 25에서 제조한 1-(4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(80 mg, 0.231 mmol) 및 4-플루오로피페리딘(36 mg, 0.346 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(89 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 430.1 (M+H)⁺
- [1720] 단계 2. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1721] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(4-(4-((6-클로로-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(97 mg, 0.226 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(52 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.27 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.94-4.83 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.70 (t, 1H), 2.10-2.00 (m, 5H), 1.93-1.87 (m, 4H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.36-1.34 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 659.1 (M+H)⁺
- [1722] 실시예 113. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1723] 단계 1. 1-(4-(4-((6-클로로-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1724] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조예 25에서 제조한 1-(4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(80 mg, 0.231 mmol) 및 4-메톡시피페리딘(40 mg, 0.346 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(72 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 442.1 (M+H)⁺
- [1725] 단계 2. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온

- [1726] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(4-(4-((6-클로로-4-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(100 mg, 0.226 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(38 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.25 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.48-4.45 (m, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 4H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.70 (t, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.34 (s, 1H), 1.27-1.17 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* = 671.1 (M+H)⁺
- [1727] 실시예 114. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1728] 단계 1. 1-(4-(4-((6-클로로-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1729] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조예 25에서 제조한 1-(4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(80 mg, 0.231 mmol) 및 3-히드록시피페리딘(35 mg, 0.346 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(88 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 428.1 (M+H)⁺
- [1730] 단계 2. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1731] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(4-(4-((6-클로로-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(97 mg, 0.226 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(26 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.21 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.69-3.66 (d, 2H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.18 (t, 1H), 2.96 (t, 1H), 2.69 (t, 2H), 2.03 (s, 4H), 1.92-1.89 (m, 3H), 1.88-1.72 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 3H), 1.29-1.20 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* = 657.1 (M+H)⁺
- [1732] 실시예 115. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1733] 단계 1. 1-(4-(4-((6-클로로-4-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1734] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조예 25에서 제조한 1-(4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(80 mg, 0.231 mmol) 및 3-피페리딘메탄올(40 mg, 0.346 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(75 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 442.1 (M+H)⁺
- [1735] 단계 2. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1736] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(4-(4-((6-클로로-4-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(100 mg, 0.226 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(21 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.23 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.47-4.45 (m, 2H), 4.13 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.20 (t, 1H), 2.91 (t, 1H), 2.71 (t, 1H), 2.58 (t,

1H), 2.08-2.00 (m, 4H), 1.94-1.73 (m, 8H), 1.62 (s, 1H), 1.36-1.32 (m, 4H), 1.28-1.22 (m, 8H); MS (ESI) m/z = 671.2 (M+H)⁺

[1737] 실시예 116. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1738] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1739] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(106 mg, 0.82 mmol) 및 참조예 26에서 제조한 2-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민(80 mg, 0.273 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(89 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 402.1 (M+H)⁺

[1740] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1741] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(89 mg, 0.222 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(22 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.48 (d, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.84 (t, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.44-1.41 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.02 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 632.1 (M+H)⁺

[1742] 실시예 117. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올

[1743] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올

[1744] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올 HCl(139 mg, 0.820 mmol) 및 참조예 26에서 제조한 2-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민(80 mg, 0.273 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(98 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 406.1 (M+H)⁺

[1745] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올

[1746] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올(98 mg, 0.242 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(16 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.29 (t, 2H), 3.84 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.14 (t, 2H), 3.02-3.00 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.42 (d, 1H), 1.28-1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 636.1 (M+H)⁺

[1747] 실시예 118. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올

[1748] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올

[1749] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 3-피페리딘메탄올(94 mg, 0.820 mmol) 및 참조예 26에서 제조한 2-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민(80 mg, 0.273 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계

1과 동일한 방법으로 표제 화합물(92 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 388.1$ (M+H)⁺

- [1750] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올
- [1751] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올(92 mg, 0.236 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(34 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.12 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.03-3.01 (m, 1H), 2.99 (t, 2H), 2.93 (t, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.87-1.85 (m, 2H), 1.42 (s, 1H), 1.26-1.21 (s, 3H); MS (ESI) $m/z = 618.0$ (M+H)⁺
- [1752] 실시예 119. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1753] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1754] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (1*s*,4*s*)-4-아미노시클로헥산-1-올 HCl(124 mg, 0.82 mmol) 및 참조예 26에서 제조한 2-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민(80 mg, 0.273 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(82 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 388.1$ (M+H)⁺
- [1755] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1756] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(82 mg, 0.212 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 5.20 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.64-3.63 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.78 (t, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 4H), 1.84-1.68 (m, 7H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 2H); MS (ESI) $m/z = 618.2$ (M+H)⁺
- [1757] 실시예 120. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [1758] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [1759] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조예 27에서 제조한 3-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)-*N,N*-디메틸프로판-1-아민(90 mg, 0.293 mmol) 및 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(114 mg, 0.880 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(90 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 416.0$ (M+H)⁺
- [1760] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [1761] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(90 mg, 0.217 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6 mg)을 고체로서

제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.24 (t, 1H), 2.84 (quintet, 1H), 2.27-2.18 (m, 12H), 2.05-2.03 (m, 6H), 1.82-1.73 (m, 4H), 1.59-1.47 (m, 5H), 1.31-1.22 (m, 6H), 1.09-1.06 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 646.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1762] 실시예 121. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올

[1763] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올

[1764] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조예 27에서 제조한 3-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)-*N,N*-디메틸프로판-1-아민 (90 mg, 0.293 mmol) 및 (4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올 HCl (149 mg, 0.88 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물 (90 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 420.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1765] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올

[1766] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올 (90 mg, 0.215 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물 (15 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (MeOD , 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.88 (d, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.17-2.11 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 3H), 1.44-1.42 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 1H), 0.81-0.78 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 650.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1767] 실시예 122. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올

[1768] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올

[1769] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조예 27에서 제조한 3-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)-*N,N*-디메틸프로판-1-아민 (90 mg, 0.293 mmol) 및 3-피페리딘메탄올 (101 mg, 0.880 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물 (96 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 402.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1770] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올

[1771] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)메탄올 (96 mg, 0.239 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물 (27 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.20-4.17 (m, 3H), 3.92 (d, 1H), 3.64-3.60 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.22 (s, 7H), 2.06-1.99 (m, 4H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 632.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1772] 실시예 123. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1773] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시

클로헥산-1-올

- [1774] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 및 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 참조에 27에서 제조한 3-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)-*N,N*-디메틸프로판-1-아민(90 mg, 0.293 mmol) 및 (1*s*,4*s*)-4-아미노시클로헥산-1-올 HCl(133 mg, 0.880 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(95 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 402.1 (M+H)⁺
- [1775] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1776] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(95 mg, 0.237 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(33 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.64 (d, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 3H), 1.79-1.66 (m, 5H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.26-1.17 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 632.1 (M+H)⁺
- [1777] 실시예 124. *N*-(4-(4-((시클로프로필메틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민
- [1778] DCM(1 mL) 및 MeOH(1 mL) 중 실시예 7에서 제조한 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온(40 mg, 0.074 mmol), 시클로프로필메탄아민 HCl(79 mg, 0.736 mmol), NaBH(OAc)₃(468 mg, 2.208 mmol), 및 TEA(0.11 mL, 0.773 mmol)의 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 킁칭하고, DCM으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-20%)로 정제하여 *N*-(4-(4-((시클로프로필메틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민(7 mg)을 회백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (MeOD, 600 MHz) δ 8.76 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.09 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 2.85-2.76 (m, 3H), 2.56 (d, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 3H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.09-1.08 (m, 2H), 0.92-0.88 (m, 3H), 0.87-0.83 (m, 4H), 0.52 (d, 2H), 0.16 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 599.2 (M+H)⁺
- [1779] 실시예 125. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(이소펜틸아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1780] 시클로프로필메탄아민 HCl 대신 이소아밀 아민(0.07 mL, 0.644 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 124와 동일한 방법으로 표제 화합물(2 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.10 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.84-2.82 (m, 4H), 2.17 (d, 2H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H), 0.92 (d, 6H), 0.89-0.87 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 615.3 (M+H)⁺
- [1781] 실시예 126. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((2,2-디플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1782] 시클로프로필메탄아민 HCl 대신 2,2-디플루오로에틸아민(0.04 mL, 0.644 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 124와 동일한 방법으로 표제 화합물(14 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.98-5.78 (m, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.09-3.02 (m, 4H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.09 (d, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 609.2 (M+H)⁺

- [1783] 실시예 127. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((3,3,3-트리플루오로프로필)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1784] 시클로프로필메탄아민 HCl 대신 3,3,3-트리플루오로프로판-1-아민 HCl(96 mg, 0.644 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 124와 동일한 방법으로 표제 화합물(11 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.06 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.09 (d, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 641.3 (M+H)⁺
- [1785] 실시예 128. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1786] 시클로프로필메탄아민 HCl 대신 3,3-디플루오로아제티딘 HCl(83 mg, 0.644 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 124와 동일한 방법으로 표제 화합물(24 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.95-3.93 (m, 5H), 3.62 (t, 4H), 3.11 (t, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.41-2.40 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 621.2 (M+H)⁺
- [1787] 실시예 129. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1788] 시클로프로필메탄아민 HCl 대신 2-플루오로에틸아민 HCl(348 mg, 3.495 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 124와 동일한 방법으로 표제 화합물(23 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.63 (t, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.07 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.04-2.98 (m, 3H), 2.97 (t, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.79-2.78 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 3H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.24-1.21 (m, 2H), 0.89-0.87 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 591.2 (M+H)⁺
- [1789] 실시예 130. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1790] 시클로프로필메탄아민 HCl 대신 메틸아민 HCl(174 mg, 2.575 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 124와 동일한 방법으로 표제 화합물(11 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.08-4.05 (m, 2H), 4.01-3.92 (m, 4H), 3.03-2.96 (m, 3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 4H), 0.90-0.83 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 559.1 (M+H)⁺
- [1791] 실시예 131. 2-((1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)아미노)에탄-1-올
- [1792] 시클로프로필메탄아민 HCl 대신 에탄올아민(0.08 mL, 1.288 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 124와 동일한 방법으로 표제 화합물(19 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.22 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 3.93 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.93 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.33-1.31 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 589.1 (M+H)⁺
- [1793] 실시예 132. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((2-메톡시에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

- [1794] 시클로프로필메탄아민 HCl 대신 2-메톡시에틸아민(0.11 mL, 1.288 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 124와 동일한 방법으로 표제 화합물(33 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.08 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 603.1 (M+H) $^+$
- [1795] 실시예 133. N^1 -(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)- N^2, N^2 -디메틸에탄-1,2-디아민
- [1796] 시클로프로필메탄아민 HCl 대신 N^1, N^1 -디메틸에탄-1,2-디아민(0.14 mL, 1.288 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 124와 동일한 방법으로 표제 화합물(36 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.07 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.80 (t, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.09-2.04 (m, 6H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 616.2 (M+H) $^+$
- [1797] 실시예 134. N^1 -(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)- N^2, N^2 -2-트리메틸프로판-1,2-디아민
- [1798] 시클로프로필메탄아민 HCl 대신 (1-아미노-2-메틸프로판-2-일)디메틸아민(75 mg, 0.644 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 124와 동일한 방법으로 표제 화합물(27 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 10.26 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.97 (t, 2H), 2.49 (s, 6H), 1.97 (d, 2H), 1.42-1.40 (m, 3H), 1.32-1.31 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H), 0.94 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 644.3 (M+H) $^+$
- [1799] 실시예 135. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)-4-(4-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1800] 시클로프로필메탄아민 HCl 대신 2,2,2-트리플루오로에틸아민 HCl(125 mg, 0.920 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 124와 동일한 방법으로 표제 화합물(6 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.63-3.50 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 4H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.27-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 627.2 (M+H) $^+$
- [1801] 실시예 136. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1802] 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온 및 시클로프로필메탄아민 HCl 대신 실시예 93에서 제조한 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온(55 mg, 0.090 mmol) 및 2-플루오로에틸아민 HCl(89 mg, 0.896 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 124와 동일한 방법으로 표제 화합물(36 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 600 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.45-4.42 (m, 2H), 3.95 (t, 4H), 3.46 (td, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.89 (t, 1H), 2.84 (t, 1H), 2.66 (quintet, 1H), 2.00-1.95 (m, 6H), 1.44-1.42 (m, 2H), 1.36-1.33 (m, 2H), 1.28-1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 661.1 (M+H) $^+$

- [1803] 실시예 137. 2-((1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)아미노)에탄-1-올
- [1804] 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온 및 시클로프로필메탄아민 HCl 대신 실시예 93에서 제조한 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온(55 mg, 0.090 mmol) 및 에탄올아민(0.05 mL, 0.896 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 124와 동일한 방법으로 표제 화합물(28 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.52-4.41 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 4H), 3.48-3.42 (m, 4H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.68-2.63 (m, 3H), 2.00-1.92 (m, 6H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 659.1 (M+H)⁺
- [1805] 실시예 138. *N*¹-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N*²,*N*²-디메틸에탄-1,2-디아민
- [1806] 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온 및 시클로프로필메탄아민 HCl 대신 실시예 93에서 제조한 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온(55 mg, 0.090 mmol) 및 *N*¹,*N*¹-디메틸에탄-1,2-디아민(0.1 mL, 0.896 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 124와 동일한 방법으로 표제 화합물(31 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 4H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.65 (t, 3H), 2.31 (t, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* = 686.1 (M+H)⁺
- [1807] 실시예 139. 1-(4-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [1808] 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온 및 시클로프로필메탄아민 HCl 대신 실시예 108에서 제조한 1-(5-((1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-온(48 mg, 0.073 mmol) 및 *N*¹,*N*¹-디메틸에탄-1,2-디아민(0.08 mL, 0.733 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 124와 동일한 방법으로 표제 화합물(18 mg)을 고체로서 제조하였다.
- [1809] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.47-4.44 (m, 2H), 3.93-3.91 (m, 3H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.97 (t, 2H), 2.70 (t, 1H), 2.64-2.61 (m, 3H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.08-1.93 (m, 4H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.43-1.17 (m, 7H); MS (ESI) *m/z* = 364.0 (M+H)⁺/2
- [1810] 실시예 140. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)-4-(4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1811] 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온 및 시클로프로필메탄아민 HCl 대신 참조예 28에서 제조한 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온(40 mg, 0.074 mmol) 및 메틸아민 HCl(50 mg, 0.736 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 124와 동일한 방법으로 표제 화합물(21 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.28 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.97-1.94 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 2H), 1.33 (s, 2H),

1.30-1.25 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 559.0 (M+H)⁺

[1812] 실시예 141. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1813] 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온 및 시클로프로필메탄아민 HCl 대신 참조예 28에서 제조한 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온(40 mg, 0.074 mmol) 및 2-플루오로에틸아민 HCl(73 mg, 0.736 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 124와 동일한 방법으로 표제 화합물(36 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.28 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.52 (t, 1H), 4.40 (t, 1H), 3.95 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.63 (brs, 1H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 591.0 (M+H)⁺

[1814] 실시예 142. *N*¹-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N*²,*N*²-디메틸에탄-1,2-디아민

[1815] 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온 및 시클로프로필메탄아민 HCl 대신 참조예 28에서 제조한 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온(40 mg, 0.074 mmol) 및 *N*¹,*N*¹-디메틸에탄-1,2-디아민(0.08 mL, 0.736 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 124와 동일한 방법으로 표제 화합물(22 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.28 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.94 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.99 (t, 3H), 2.64-2.61 (m, 3H), 2.30 (t, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.94 (s, 3H), 1.42-1.39 (m, 2H), 1.33 (s, 2H), 1.25-1.23 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 617.1 (M+H)⁺

[1816] 실시예 143. *N*¹-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N*²,*N*²-디메틸에탄-1,2-디아민

[1817] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온

[1818] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘 대신 참조예 23에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(200 mg, 0.691 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 28의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(235 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 369.0 (M+H)⁺

[1819] 단계 2. *N*¹-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N*²,*N*²-디메틸에탄-1,2-디아민

[1820] 1,4-디옥산(6 mL) 중 2-(1-시클로프로필설포닐)피라졸-4-일)피리미딘-4-아민(160 mg, 0.603 mmol), 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온(222 mg, 0.603 mmol), Cs₂CO₃(393 mg, 1.206 mmol), XPhos(58 mg, 0.121 mmol), 및 Pd₂(dba)₃(55 mg, 0.060 mmol)의 현탁액을 90℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 셀라이트를 통해 여과한 후, 농축하였다. 잔사를 DCM(2 mL) 및 MeOH(2 mL)에 용해시킨 후, *N*¹,*N*¹-디메틸에탄-1,2-디아민(532 mg, 6.031 mmol) 및 NaBH(OAc)₃(2.55 g, 12.060 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 포화 NaHCO₃ 용액으로 퀀칭하고, DCM으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-25%)로 정제하여 *N*¹-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N*²,*N*²-디메틸에탄-1,2-디아민(35

mg)을 회백색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 10.30 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.28 (t, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.98 (d, 2H), 1.41-1.32 (m, 4H), 1.29-1.22 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 670.2 (M+H) $^+$

[1821] 실시예 144. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1822] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온

[1823] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘 대신 참조예 26에서 제조한 2-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민(251 mg, 1.640 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 28의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(115 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 372.1 (M+H) $^+$

[1824] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1825] 1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온 및 *N,N*-디메틸아미노에틸아민 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온(110 mg, 0.710 mmol) 및 2-플루오로에틸아민 HCl(82.69 mg, 0.831 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 143의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(22 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 4.71 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.30-3.15 (m, 3H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 3H), 2.37 (s, 6H), 2.20 (d, 2H), 2.01 (d, 1H), 1.72-1.70 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 649.1 (M+H) $^+$

[1826] 실시예 145. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1827] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온

[1828] 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)에티닐)피리딘 대신 참조예 27에서 제조한 3-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)-*N,N*-디메틸프로판-1-아민(270 mg, 1.76 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 28의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(165 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 386.1 (M+H) $^+$

[1829] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((2-플루오로에틸)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1830] 1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온 및 *N,N*-디메틸아미노에틸아민 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-온(160 mg, 0.415 mmol) 및 2-플루오로에틸아민 HCl(69 mg, 0.695mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 143의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(19 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.59 (t, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.18 (t, 2H), 4.03 (d, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 3H), 2.73 (s, 1H), 2.32 (t, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.09-1.99 (m, 4H), 1.56-1.54 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 663.1 (M+H) $^+$

[1831] 실시예 146. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-메틸-4-((메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1832] 실시예 12에서 제조한 (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(110 mg, 0.192 mmol), 테트라브로모메탄(95

mg, 0.288 mmol), PPh₃(75 mg, 0.288 mmol)의 DCM(4 mL) 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를 MeCN(4 mL)에 용해시켰다. 메틸아민 HCl(26 mg, 0.383 mmol) 및 TEA(0.11 mL, 0.767 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-30%)로 정제하여 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)-4-(4-메틸-4-((메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민(19 mg)을 희백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (MeOD, 600 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 4H), 1.45-1.43 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.19 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* = 587.2 (M+H)⁺

[1833] 실시예 147. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1834] 단계 1. *tert*-부틸 4-(4-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에틸닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트

[1835] 4-에틸닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 *tert*-부틸 4-(4-에틸닐-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(270 mg, 0.982 mmol) 및 참조예 12에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(300 mg, 0.818 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(360 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 514.2 (M+H)⁺

[1836] 단계 2. (1-(2-클로로-5-((1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1837] 단계 1에서 제조한 *tert*-부틸 4-(4-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에틸닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(250 mg, 0.486 mmol) 및 TFA(3 mL)의 DCM(7 mL) 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 쿨링하고, DCM으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 잔사를 MeOH(5 mL)에 용해시킨 후, 파라포름알데히드(146 mg, 4.863 mmol) 및 소듐 시아노보로하이드리드(305.61 mg, 4.863 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 6시간 동안 교반한 후, 냉각하고, 농축하였다. 잔사를 DCM으로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-20%)로 정제하여 (1-(2-클로로-5-((1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(190 mg)을 희백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z* = 429.0 (M+H)⁺

[1838] 단계 3. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1839] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(177 mg, 0.415 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(101 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.23-3.19 (m, 4H), 2.90 (d, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 2H), 2.00-1.94 (m, 4H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.39 (d, 2H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 2H), 0.96 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* = 657.2 (M+H)⁺

[1840] 실시예 148. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(1-메틸아제티딘-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1841] 단계 1. *tert*-부틸 3-(4-에틸닐-1*H*-피라졸-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트

[1842] 2-요오도-*N,N*-디메틸에탄-1-아민 HCl 대신 1-boc-3-요오도아제티딘(1.6 g, 5.646 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 26의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(734 mg)을 오일로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* =

192.0 (M+H)⁺

- [1843] 단계 2. *tert*-부틸 3-(4-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트
- [1844] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 *tert*-부틸 3-(4-에티닐-1*H*-피라졸-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(243 mg, 0.982 mmol) 및 참조예 12에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(300 mg, 0.818 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(340 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 486.0 (M+H)⁺
- [1845] 단계 3. (1-(2-클로로-5-((1-(1-메틸아제티딘-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [1846] *tert*-부틸 4-(4-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 대신 단계 2에서 제조한 *tert*-부틸 3-(4-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-1*H*-피라졸-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(250 mg, 0.514 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 147의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(75 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 400.0 (M+H)⁺
- [1847] 단계 4. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(1-메틸아제티딘-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [1848] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 3에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(1-메틸아제티딘-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(75 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(20 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.25 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.97 (quintet, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.70-3.68 (m, 4H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.38 (d, 2H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.27-1.25 (m, 2H), 1.21 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* = 629.2 (M+H)⁺
- [1849] 실시예 149. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [1850] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 참조예 29에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(145 mg, 0.377 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(12 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.59 (t, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.68 (d, 3H), 3.10 (s, 2H), 1.65 (t, 2H), 1.39-1.36 (m, 4H), 1.33-1.27 (m, 2H), 0.95 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* = 615.2 (M+H)⁺
- [1851] 실시예 150. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [1852] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [1853] MeOH(3 mL) 중 참조예 29에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(150 mg, 0.389 mmol), 파라포름알데히드(116 mg, 3.887 mmol), 및 소듐 시아노보로하이드리드(256 mg, 4.081 mmol)의 현탁액을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후, 잔사를 포화 NaHCO₃ 용액으로 퀀칭하고, DCM으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-20%)로 정제하여 (1-(2-클로로-5-((5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(77 mg)을 회백색 고체로

서 얻었다. MS (ESI) $m/z = 400.2$ (M+H)⁺

[1854] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1855] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(75 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.23 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.24-3.19 (m, 4H), 2.86 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.38 (d, 2H), 1.33-1.31 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 2H), 0.94 (s, 3H); MS (ESI) $m/z = 629.0$ (M+H)⁺

[1856] 실시예 151. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(2,2-디플루오로에틸)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1857] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((5-(2,2-디플루오로에틸)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1858] DMA(4 mL) 중 참조예 29에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(150 mg, 0.389 mmol), 1,1-디플루오로-2-요오도에탄(112 mg, 0.583 mmol), 및 Cs₂CO₃(253 mg, 0.777 mmol)의 현탁액을 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, EA로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-20%)로 정제하여 (1-(2-클로로-5-((5-(2,2-디플루오로에틸)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(139 mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) $m/z = 494.2$ (M+H)⁺

[1859] 단계 2.
(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(2,2-디플루오로에틸)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1860] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((5-(2,2-디플루오로에틸)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(136 mg, 0.302 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(17 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.27 (td, 1H), 4.74 (d, 2H), 4.35 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.24-2.0 (m, 5H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.39 (d, 2H), 1.34-1.31 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 2H), 0.91 (s, 3H)

[1861] 실시예 152.
7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올

[1862] 단계 1. 7-(2-클로로-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올

[1863] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 실시예 13의 단계 1에서 제조한 7-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올(500 mg, 1.273 mmol) 및 참조예 27의 단계 1에서 제조한 3-(4-에티닐피라졸-1-일)-*N,N*-디메틸프로판-1-아민(271 mg, 1.528 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(280 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.38-3.35 (m, 4H), 2.25-2.23 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.04-1.97 (m, 6H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.73-1.72 (m, 2H),

1.42 (s, 3H)

[1864] 단계 2. 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올

[1865] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 7-(2-클로로-5-((1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올 (250 mg, 0.565 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(95 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.17-2.12 (m, 7H), 1.94-1.85 (m, 6H), 1.73 (d, 4H), 1.34-1.25 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 671.3 (M+H)⁺

[1866] 실시예 153. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(2-(메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1867] 단계 1. *tert*-부틸 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에틸)(메틸)카르바메이트

[1868] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 *tert*-부틸 메틸(2-(피페리딘-4-일)에틸)카르바메이트(123 mg, 0.509 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(160 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.22 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.84-2.80 (m, 5H), 1.86 (d, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.43-1.37 (m, 2H)

[1869] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(2-(메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1870] 1,4-디옥산(3 mL) 중 2-(1-시클로프로필설폰일피라졸-4-일)피리미딘-4-아민(90 mg, 0.339 mmol), 단계 1에서 제조한 *tert*-부틸 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에틸)(메틸)카르바메이트(155 mg, 0.339 mmol), Cs₂CO₃(221 mg, 0.679 mmol), XPhos(32.35 mg, 0.068 mmol), 및 Pd₂(dba)₃(31.07 mg, 0.034 mmol)의 현탁액을 90℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 셀라이트를 통해 여과한 후, 농축하였다. 잔사를 DCM 중의 20% TFA(5 mL)로 용해시킨 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 킁칭하고, DCM으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-30%)로 정제하여 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(2-(메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민(7.6 mg)을 회백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.72 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22(s, 1H), 4.10 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.09-3.04 (m, 4H), 2.87 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.28-1.11 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 587.2 (M+H)⁺

[1871] 실시예 154. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[1872] 단계 1. *tert*-부틸 2-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트

[1873] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 *tert*-부틸 2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(122 mg, 0.509 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(155 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.12 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 1.87 (t, 2H), 1.57-1.53 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)

- [1874] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)-4-(2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1875] *tert*-부틸 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에틸)(메틸)카르바메이트 대신 *tert*-부틸 2-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(133 mg, 0.302 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 153의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(3 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 600 MHz) δ 8.71 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 3.91(s, 3H), 3.78-3.75 (m, 4H), 3.05-3.03 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 1.94 (t, 2H), 1.64-1.60 (m, 4H), 1.45-1.41 (m, 2H), 1.27-1.25 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 585.1 (M+H)⁺
- [1876] 실시예 155. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)-4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1877] 단계 1. *tert*-부틸 2-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트
- [1878] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 *tert*-부틸 2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 HCl(134 mg, 0.509 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(160 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.06 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.39 (t, 4H), 1.78 (t, 4H), 1.46 (s, 9H)
- [1879] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)-4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1880] *tert*-부틸 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에틸)(메틸)카르바메이트 대신 *tert*-부틸 2-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(138 mg, 0.302 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 153의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(2 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.14 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.28-3.25 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.28-1.25 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 571.0 (M+H)⁺
- [1881] 실시예 156. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)-4-(2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1882] 단계 1. *tert*-부틸 8-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-카르복실레이트
- [1883] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 *tert*-부틸 2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-카르복실레이트(122 mg, 0.509 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(151 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.24 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.56-3.33 (m, 8H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)
- [1884] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)-4-(2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [1885] *tert*-부틸 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에틸)(메틸)카르바메이트 대신 단계 1에서 제조한 *tert*-부틸 8-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-카르복실레이트(138 mg, 0.302 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 153의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(7 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 600 MHz) δ 8.71 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.14 (s, 2H), 2.06 (t,

2H), 1.91-1.84 (m, 4H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 2H); MS (ESI) $m/z = 585.1 (M+H)^+$

[1886] 실시예 157. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1887] 단계 1. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1888] DMF(10 mL) 중 참조예 30에서 제조한 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린(500 mg, 1.512 mmol), *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl(298 mg, 1.965 mmol) 및 DIPEA(0.53 mL, 3.023 mmol)의 현탁액을 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, EA로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-100%)로 정제하여 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(561 mg)을 담황색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.15 (s, 1H), 7.48-7.46 (d, 2H), 7.37-7.35 (d, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.19-5.17 (d, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.74-3.71 (t, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.47 (s, 1H), 2.46 (s, 4H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.77 (s, 4H); MS (ESI) $m/z = 426.1(M+H)^+$

[1889] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1890] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(561 mg, 1.32 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(144 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38-8.37 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.48-7.46 (d, 2H), 7.35-7.33 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.09-7.07 (d, 1H), 5.27-5.25 (d, 1H), 3.93-3.92 (t, 1H), 3.74-3.70 (q, 4H), 3.66-3.64 (d, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.81-2.80 (m, 1H), 2.46-2.44 (t, 4H), 2.02 (s, 1H), 1.92-1.87 (q, 4H), 1.82-1.78 (q, 2H), 1.73-1.70 (t, 2H), 1.51-1.50 (q, 2H), 1.27-1.22 (q, 2H); MS (ESI) $m/z = 656.1 (M+H)^+$

[1891] 실시예 158. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올

[1892] 단계 1. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올

[1893] *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 *cis*-4-아미노-1-메틸시클로헥산을(186 mg, 1.44 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(395 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 441.1 (M+H)^+$

[1894] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올

[1895] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올(395 mg, 0.898 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(102 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.85 (brs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.43-8.42 (d, 1H), 8.36-8.34 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47-7.42 (q, 3H), 7.32-7.30 (d, 3H), 7.14-7.13 (d, 2H), 5.11-5.09 (d, 1H), 3.70-3.68 (t, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.43 (s, 4H), 1.72-1.66 (q, 2H), 1.59-1.53 (t, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.21-1.16 (q, 2H)

[1896] 실시예 159. (1R,3S)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1897] 단계 1. (1R,3S)-3-((2-클로로-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1898] *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 (1R,3S)-3-아미노시클로헥산을 HCl(119 mg, 0.786 mmol)을 사용한 것을 제

외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(252 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.38-7.36 (d, 2H), 7.19-7.17 (d, 2H), 3.90 (brs, 2H), 3.57-3.55 (t, 4H), 3.48 (s, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.99-1.91 (t, 1H), 1.81-1.79 (d, 1H), 1.71-1.65 (t, 2H), 1.59-1.54 (q, 1H), 1.45 (s, 2H), 1.29-1.28 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 426.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1899] 단계 2. (1*R*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올

[1900] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*R*,3*S*)-3-((2-클로로-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올(252 mg, 0.592 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(45 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.85 (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38-8.35 (t, 1H), 8.13-8.11 (d, 1H), 7.48-7.45 (t, 2H), 7.31-7.29 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.25 (brs, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.48 (s, 3H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.43 (s, 4H), 1.90-1.83 (t, 4H), 1.62-1.60 (d, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.23-1.18 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 656.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1901] 실시예 160. (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올

[1902] 단계 1. (1*S*,3*R*)-3-((2-클로로-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올

[1903] *cis*-4-아미노시클로hex산을 HCl 대신 (1*S*,3*R*)-3-아미노시클로hex산을(102 mg, 0.786 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(246 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.37-7.35 (d, 2H), 7.17-7.15 (d, 2H), 6.29 (brs, 2H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.55-3.53 (t, 4H), 3.47 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.97-1.94 (d, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.69-1.63 (t, 2H), 1.58-1.53 (q, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.29-1.26 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 426.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1904] 단계 2. (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올

[1905] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*S*,3*R*)-3-((2-클로로-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올(246 mg, 0.578 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(63.6 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.62-8.60 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38-8.35 (t, 1H), 8.13-8.10 (d, 1H), 7.48-7.45 (t, 2H), 7.30-7.28 (d, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.42 (brs, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.70-3.68 (t, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.42 (s, 4H), 2.24-2.21 (d, 1H), 1.89-1.83 (t, 4H), 1.70-1.66 (t, 2H), 1.62-1.60 (d, 2H), 1.52-1.48 (q, 2H), 1.26-1.20 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 656.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1906] 실시예 161. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올

[1907] 단계 1. (1*S*,3*S*)-3-((2-클로로-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올

[1908] *cis*-4-아미노시클로hex산을 HCl 대신 (1*S*,3*S*)-3-아미노시클로hex산을 HCl(119 mg, 0.786 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(243 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.39-7.38 (d, 2H), 7.28-7.26 (d, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.02-5.00 (d, 1H), 4.11 (brs, 1H), 3.81 (brs, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.37 (s, 4H), 2.02-1.91 (q, 2H), 1.63-1.32 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 426.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1909] 단계 2. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올

[1910] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*S*,3*S*)-

3-((2-클로로-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(243 mg, 0.570 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(43 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39-8.36 (t, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.46-7.45 (d, 2H), 7.35-7.33 (d, 3H), 7.16-7.13 (t, 2H), 5.07-5.05 (d, 1H), 4.01-4.00 (d, 1H), 3.72-3.70 (t, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.45 (s, 4H), 2.07-2.01 (q, 2H), 1.90-1.87 (t, 1H), 1.74-1.63 (t, 4H), 1.53-1.45 (q, 4H), 1.21-1.18 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 656.1 (M+H)⁺

[1911] 실시예 162. 2-((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올

[1912] 단계 1. 2-((1s,4s)-4-((2-클로로-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올

[1913] *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 2-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)프로판-2-올(124 mg, 0.786 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(263 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.34-7.32 (d, 2H), 7.21-7.19 (d, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.39-5.38 (d, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.57-3.55 (t, 4H), 3.36 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (s, 4H), 1.89-1.83 (t, 2H), 1.68-1.65 (d, 2H), 1.54-1.47 (t, 2H), 1.15-1.12 (d, 2H), 1.02 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 468.1 (M+H)⁺

[1914] 단계 2. 2-((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올

[1915] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-((1s,4s)-4-((2-클로로-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올(263 mg, 0.562 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(45 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38-8.36 (d, 2H), 8.15-8.14 (d, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 3H), 6.97-6.95 (d, 1H), 5.52-5.50 (d, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.72-3.70 (t, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.44 (s, 4H), 2.11-2.08 (d, 2H), 1.81-1.78 (d, 4H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.47-1.31 (m, 4H), 1.27-1.22 (q, 2H), 1.20-1.15 (q, 6H); MS (ESI) m/z = 698.1 (M+H)⁺

[1916] 실시예 163. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1917] 단계 1. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1918] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 31에서 제조한 1-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)-4-메틸피페라진(350 mg, 1.018 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(405 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 439.2 (M+H)⁺

[1919] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1920] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(405 mg, 0.923 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(45 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.34-8.32 (d, 1H), 8.15-8.13 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.47-7.45 (d, 2H), 7.33-7.31 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.00-6.99 (d, 1H), 5.22-5.20 (d, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.62 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.47 (brs, 2H), 2.28 (s, 4H), 2.10 (brs, 2H), 1.90-1.86 (q, 4H), 1.80-1.74 (m, 4H)

[1921] 실시예 164. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라

진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1922] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1923] *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(125 mg, 0.971 mmol) 및 참조예 31에서 제조한 1-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)-4-메틸피페라진(206 mg, 0.599 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(263 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.16 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.77-3.74 (t, 4H), 3.68-3.66 (t, 2H), 3.65-3.63 (t, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.64-2.62 (t, 4H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 2H), 1.05 (s, 3H)

[1924] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[1925] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(263 mg, 0.581 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(19.6 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40-8.38 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45-7.43 (d, 2H), 7.33-7.31 (d, 2H), 6.98-6.96 (d, 1H), 3.75-3.71 (q, 2H), 3.52-3.49 (d, 2H), 3.48-3.45 (d, 2H), 3.45-3.39 (q, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.49 (brs, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (brs, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.61-1.58 (q, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.23-1.21 (q, 2H), 1.08-1.07 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 683.3 (M+H) $^+$

[1926] 실시예 165. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1927] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1928] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 32에서 제조한 4-(3-(6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)모르폴린(245 mg, 0.962 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(304 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 350.1 (M+H) $^+$

[1929] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1930] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(304 mg, 0.869 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(183 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 580.1 (M+H) $^+$

[1931] 실시예 166. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올

[1932] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올

[1933] *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 *cis*-4-아미노-1-메틸시클로헥산을(93 mg, 0.723 mmol) 및 참조예 32에서 제조한 4-(3-(6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)모르폴린(242 mg, 0.948 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(221 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 364.0 (M+H) $^+$

[1934] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올

[1935] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올(221 mg, 0.607

mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(9 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.43-8.40 (t, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.12-7.11 (d, 1H), 5.27-5.25 (d, 1H), 3.79-3.77 (t, 5H), 3.60-3.58 (d, 4H), 3.51-3.49 (t, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.66-2.64 (t, 4H), 1.98-1.95 (d, 2H), 1.74-1.69 (t, 2H), 1.63-1.60 (t, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.21 (s, 3H)

[1936] 실시예 167. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올

[1937] 단계 1. 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)에티닐)피리딘

[1938] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 3-에티닐-1-메틸-1,2,4-트리아졸(563 mg, 5.257 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(669 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 237.0 (M+H)⁺

[1939] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올

[1940] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)에티닐)피리딘(300 mg, 1.142 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(243 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 332.1 (M+H)⁺

[1941] 단계 3. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올

[1942] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올(223 mg, 0.671 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(46 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 561.0 (M+H)⁺

[1943] 실시예 168. (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-에틸티아졸-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올

[1944] 단계 1. 2-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-5-에틸티아졸

[1945] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 5-에틸-2-에티닐-1,3-티아졸(460 mg, 3.351 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(343 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 266.9 (M+H)⁺

[1946] 단계 2. (1*S*,3*R*)-3-((2-클로로-5-((5-에틸티아졸-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올

[1947] *cis*-4-아미노시클로hex산을 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 (1*S*,3*R*)-3-아미노시클로hex산을(72 mg, 0.556 mmol) 및 단계 1에서 제조한 2-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-5-에틸티아졸(114 mg, 0.427 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(102 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.57 (brs, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.51 (s, 1H), 2.75-2.69 (q, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.64-1.59 (t, 3H), 1.49 (s, 2H), 1.28-1.26 (d, 1H), 1.19-1.16 (q, 3H)

[1948] 단계 3. (1*S*,3*R*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-에틸티아졸-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올

[1949] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1*S*,3*R*)-3-((2-클로로-5-((5-에틸티아졸-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올(102 mg, 0.280 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(21 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.62-8.60 (d, 1H), 8.42-8.36 (q, 3H), 8.24-8.22 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 2.87-2.78 (m, 4H), 1.78-1.77 (d, 4H), 1.52-1.48 (m, 4H), 1.34-1.31 (t, 2H), 1.27-1.24 (t, 3H), 1.20-1.17 (q, 2H)

- [1950] 실시예 169. (1S,3R)-3-((5-((3-아미노페닐)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1951] 단계 1. 3-((4-클로로-6-플루오로피리딘-3-일)에티닐)아닐린
- [1952] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 3-에티닐아닐린(1.44 mL, 12.804 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.66 g)을 회백색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 247.0 (M+H)⁺
- [1953] 단계 2. (1S,3R)-3-((5-((3-아미노페닐)에티닐)-2-플루오로피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1954] *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 (1S,3R)-3-아미노시클로헥산을 HCl(160 mg, 1.054 mmol) 및 단계 1에서 제조한 3-((4-클로로-6-플루오로피리딘-3-일)에티닐)아닐린(200 mg, 0.811 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(228 mg)을 황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.10-8.01 (d, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.86-6.84 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.60-6.58 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.82-3.77 (d, 2H), 3.48 (s, 1H), 2.05-2.02 (d, 1H), 1.83-1.73 (q, 3H), 1.56-1.54 (d, 1H), 1.45 (s, 2H), 1.33-1.31 (t, 1H); MS (ESI) m/z = 342.1 (M+H)⁺
- [1955] 단계 3. (1S,3R)-3-((5-((3-아미노페닐)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1956] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1S,3R)-3-((5-((3-아미노페닐)에티닐)-2-플루오로피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(228 mg, 0.662 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(18 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.63-8.61 (d, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.40-8.38 (t, 2H), 8.25-8.24 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.14-7.11 (t, 2H), 6.94-6.92 (d, 1H), 6.87-6.86 (d, 1H), 6.67-6.65 (t, 1H), 6.32-6.31 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.71 (brs, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.30-2.20 (d, 1H), 1.91-1.88 (t, 2H), 1.54-1.50 (m, 4H), 1.20-1.17 (q, 2H)
- [1957] 실시예 170. (1S,3R)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-메틸피라진-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1958] 단계 1. 2-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-5-메틸피라진
- [1959] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 2-에티닐-5-메틸피라진(480 mg, 4.059 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(821 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.56-8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.16-7.14 (d, 1H), 2.57 (s, 3H)
- [1960] 단계 2. (1S,3R)-3-((2-클로로-5-((5-메틸피라진-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1961] *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 (1S,3R)-3-아미노시클로헥산을 HCl(95 mg, 0.630 mmol) 및 단계 1에서 제조한 2-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-5-메틸피라진(120 mg, 0.485 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(142 mg)을 황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.71 (brs, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.60-3.55 (d, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.82-1.79 (q, 1H), 1.69-1.64 (d, 2H), 1.61-1.53 (q, 2H), 1.30-1.27 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 343.1 (M+H)⁺
- [1962] 단계 3. (1S,3R)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-메틸피라진-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1963] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1S,3R)-3-((2-클로로-5-((5-메틸피라진-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(142 mg, 0.414 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66-8.61 (d, 2H), 8.44-8.40 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05-7.04 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.12-2.10 (d, 1H), 2.02-1.90 (d, 2H), 1.82-1.79 (q, 3H), 1.78-1.56 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.28-1.20 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 572.1 (M+H)⁺

[1964] 실시예 171. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1965] 단계 1. 2-클로로-4-플루오로-5-(3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)피리딘

[1966] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 1-(2-프로프인-1-일)피롤리딘(500 mg, 4.583 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(525 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.44-8.41 (d, 1H), 7.11-7.09 (d, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.71-2.67 (m, 4H), 1.86-1.82 (m, 4H)

[1967] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-(3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1968] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)피리딘(180 mg, 0.754 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(175 mg)을 황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.94 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.14-5.12 (d, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.36-3.33 (d, 1H), 2.62 (s, 4H), 1.77-1.74 (t, 4H), 1.70-1.63 (m, 8H); MS (ESI) m/z = 334.1 (M+H)⁺

[1969] 단계 3. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1970] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-(3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(175 mg, 0.524 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(9 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39-8.38 (d, 1H), 8.06 (brs, 2H), 7.12 (s, 2H), 5.22-5.20 (d, 1H), 3.93-3.91 (t, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.87-1.85 (t, 8H), 1.80-1.78 (t, 2H), 1.73-1.72 (d, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.28-1.20 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 564.2 (M+H)⁺

[1971] 실시예 172. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1972] 단계 1. 4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)아닐린

[1973] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 4-에티닐아닐린(800 mg, 6.829 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.18 g)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 247.0 (M+H)⁺

[1974] 단계 2. 4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-N-(2-모르폴리노에틸)아닐린

[1975] NMP(20 mL) 중 단계 1에서 제조한 4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)아닐린(1.18 g, 4.784 mmol), 4-(클로로에틸)모르폴린 HCl(935 mg, 5.023 mmol) 및 DIPEA(2.50 mL, 14.351 mmol)의 현탁액을 160℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, EA로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조 (crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-100% & MeOH/DCM = 0-30%)로 정제하여 4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-N-(2-모르폴리노에틸)아닐린(985 mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 361.1 (M+H)⁺

[1976] 단계 3. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((4-((2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[1977] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 단계 2에서 제조한 4-((6-클로로-4-플루오

로피리딘-3-일)에티닐)-*N*-(2-모르폴리노에틸)아닐린(400 mg, 1.112 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(124 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 457.1 (M+H)⁺

- [1978] 단계 4. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1979] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 3에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((4-((2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(124 mg, 0.273 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(16 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39-8.38 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.23-7.10 (brs, 2H), 6.68-6.66 (d, 1H), 6.60-6.58 (d, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.74-3.70 (q, 2H), 3.66-3.65 (d, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.20-3.19 (d, 1H), 2.84-2.82 (t, 2H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.52-2.48 (q, 1H), 2.45 (q, 4H), 1.91-1.90 (d, 2H), 1.81-1.79 (t, 2H), 1.73-1.70 (t, 2H), 1.52-1.51 (q, 2H), 1.26-1.20 (q, 2H)
- [1980] 실시예 173. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-((2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1981] 단계 1. 3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)아닐린
- [1982] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 3-에티닐아닐린(1.44 mL, 12.804 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.66 g)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 247.0 (M+H)⁺
- [1983] 단계 2. 3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-*N*-(2-모르폴리노에틸)아닐린
- [1984] 4-((4-클로로-6-플루오로피리딘-3-일)에티닐)아닐린 대신 단계 1에서 제조한 3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)아닐린(1.06 g, 4.281 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 172의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(153 mg)을 백색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 360.1 (M+H)⁺
- [1985] 단계 3. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((3-((2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1986] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 단계 2에서 제조한 3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)-*N*-(2-모르폴리노에틸)아닐린(135 mg, 0.375 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(161 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 456.1 (M+H)⁺
- [1987] 단계 4. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-((2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [1988] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 3에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((3-((2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(161 mg, 0.354 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(27 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39-8.38 (d, 1H), 8.16-8.13 (d, 1H), 7.19-7.17 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.87-6.86 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.64-6.62 (q, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.74-3.73 (d, 4H), 3.72 (s, 1H), 3.22-3.19 (t, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.66-2.63 (t, 2H), 2.49 (s, 4H), 1.91-1.88 (t, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.74-1.73 (d, 2H), 1.52-1.51 (q, 2H), 1.21-1.19 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 564.2 (M+H)⁺
- [1989] 실시예 174. 1-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1s,4s)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)시클로헥산-1-올
- [1990] 단계 1. 1-((6-클로로-4-(((1s,4s)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)시클로헥산-1-올
- [1991] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 33에서 제조한 1-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)시클로헥산-1-올(150 mg, 0.591 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1

과 동일한 방법으로 표제 화합물(169 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.08 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.04-1.99 (d, 2H), 1.75-1.70 (m, 8H), 1.56 (s, 4H), 1.27-1.25 (d, 4H); MS (ESI) m/z = 349.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1992] 단계 2. 1-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*s*,4*s*)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)시클로헥산-1-올

[1993] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-((6-클로로-4-(((1*s*,4*s*)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)시클로헥산-1-올(169 mg, 0.484 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(15 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38-8.37 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03-7.00 (t, 2H), 5.22-5.20 (d, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.88-2.81 (q, 1H), 1.85-1.83 (t, 3H), 1.80-1.74 (q, 4H), 1.71-1.61 (m, 4H), 1.58-1.55 (t, 4H), 1.53-1.49 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 578.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1994] 실시예 175. 1-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로헥산-1-올

[1995] 단계 1. 1-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로헥산-1-올

[1996] *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(92 mg, 0.709 mmol) 및 참조예 33에서 제조한 1-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)시클로헥산-1-올(150 mg, 0.591 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(175 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.14 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.68-3.65 (d, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.19-3.14 (t, 2H), 2.81 (brs, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.93-1.92 (d, 2H), 1.70-1.65 (t, 6H), 1.53-1.51 (d, 3H), 1.41-1.37 (d, 2H), 1.25-1.22 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 363.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1997] 단계 2. 1-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로헥산-1-올

[1998] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로헥산-1-올(175 mg, 0.482 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.64-8.61 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40-8.39 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.98-6.95 (d, 1H), 6.33-6.31 (d, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.83-2.81 (t, 1H), 2.00-1.98 (d, 2H), 1.78-1.72 (q, 8H), 1.69-1.62 (q, 8H), 1.22-1.18 (m, 2H), 1.06 (s, 3H)

[1999] 실시예 176. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-히드록시시클로헥틸)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2000] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-히드록시시클로헥틸)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2001] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 34에서 제조한 1-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)시클로헥탄-1-올(150 mg, 0.626 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(206 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.04 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.22-5.20 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 1.90-1.85 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 10H); MS (ESI) m/z = 335.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2002] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-히드록시시클로헥틸)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2003] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-

4-((2-클로로-5-((1-히드록시시클로펜틸)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(206 mg, 0.615 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(14 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.62-8.61 (d, 1H), 8.44-8.40 (d, 1H), 8.38-8.37 (d, 2H), 8.25-8.23 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07-7.05 (d, 1H), 5.21-5.19 (d, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.78-3.62 (d, 1H), 2.82-2.80 (t, 1H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.80-1.79 (d, 2H), 1.69 (s, 4H), 1.67-1.65 (d, 4H), 1.52-1.50 (q, 2H), 1.18-1.17 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 564.2 (M+H)⁺

[2004] 실시예 177. 1-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로펜탄-1-올

[2005] 단계 1. 1-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로펜탄-1-올

[2006] *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(97 mg, 0.751 mmol) 및 참조예 34에서 제조한 1-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)시클로펜탄-1-올(150 mg, 0.626 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(180 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.17 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.68-3.65 (q, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.19-3.13 (t, 2H), 2.74 (brs, 1H), 2.07-2.06 (d, 2H), 2.03-1.93 (m, 4H), 1.89-1.86 (q, 4H), 1.42-1.38 (d, 2H), 1.03 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 349.2 (M+H)⁺

[2007] 단계 2. 1-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로펜탄-1-올

[2008] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로펜탄-1-올(180 mg, 0.516 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.65-8.61 (d, 1H), 8.41-8.40 (m, 2H), 8.26-8.25 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.33-6.31 (d, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.36 (m, 4H), 2.83-2.81 (t, 1H), 1.92-1.91 (d, 2H), 1.80-1.76 (m, 4H), 1.56-1.51 (m, 6H), 1.21-1.18 (q, 4H), 1.08-1.05 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 578.2 (M+H)⁺

[2009] 실시예 178. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2010] 단계 1. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2011] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 35에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘(145 mg, 0.605 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(160 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.99 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.07-5.05 (d, 1H), 3.94-3.90 (m, 3H), 3.56-3.51 (t, 2H), 3.40 (s, 1H), 2.89-2.88 (d, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.93-1.90 (d, 2H), 1.75-1.72 (d, 8H); MS (ESI) m/z = 335.1 (M+H)⁺

[2012] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2013] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(160 mg, 0.478 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.44-8.43 (d, 2H), 7.85-7.82 (d, 2H), 7.02-7.01 (d, 1H), 5.61-5.59 (d, 1H), 3.99-3.94 (m, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.60-3.55 (m, 4H), 2.94-2.93 (d, 1H), 2.84-2.83 (d, 1H), 1.98-1.97 (d, 4H), 1.94-1.76 (m, 4H), 1.69-1.66 (t, 2H), 1.54-1.53 (q, 1H), 1.25-1.22 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 564.2 (M+H)⁺

[2014] 실시예 179. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로-

2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

- [2015] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2016] *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(94 mg, 0.726 mmol) 및 참조예 35에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘(145 mg, 0.605 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(159 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.10 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.92-3.90 (q, 2H), 3.64-3.61 (d, 2H), 3.53-3.48 (q, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.21-3.15 (t, 2H), 2.86-2.85 (d, 1H), 1.90-1.87 (d, 2H), 1.76-1.64 (m, 4H), 1.45-1.42 (d, 2H), 1.05 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 349.1 (M+H)⁺
- [2017] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2018] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(159 mg, 0.456 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(7 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.45-8.41 (t, 2H), 7.99-7.98 (d, 2H), 6.95-6.93 (d, 1H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.77-3.75 (t, 1H), 3.58-3.47 (m, 5H), 2.84 (m, 2H), 1.94-1.91 (q, 2H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.56-1.53 (m, 4H), 1.26-1.23 (q, 2H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 578.2 (M+H)⁺
- [2019] 실시예 180. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2020] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2021] *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(44 mg, 0.337 mmol) 및 참조예 36에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘(67 mg, 0.281 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(67 mg)을 백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.12 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.26-3.15 (m, 3H), 2.99-2.95 (t, 1H), 2.71-2.68 (q, 1H), 2.57-2.49 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.04 (s, 3H)
- [2022] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2023] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(67 mg, 0.193 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(7 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39-8.38 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.96-6.95 (d, 1H), 3.65-3.61 (t, 2H), 3.37-3.28 (m, 3H), 3.04-3.00 (t, 1H), 2.84-2.82 (t, 1H), 2.75-2.61 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.40-2.30 (q, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.78-1.75 (q, 2H), 1.57-1.52 (m, 4H), 1.25-1.21 (q, 2H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 578.2 (M+H)⁺
- [2024] 실시예 181. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2025] 단계 1. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2026] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 36에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘(67 mg, 0.281 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(63 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.00 (s, 1H),

6.42 (s, 1H), 5.16-5.14 (d, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.94-2.90 (q, 1H), 2.66-2.57 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.28-2.22 (d, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.79-1.77 (d, 8H)

[2027] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2028] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(63 mg, 0.189 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(14 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38-8.37 (d, 1H), 8.20 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08-7.07 (d, 1H), 5.24-5.22 (d, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.31-3.29 (t, 1H), 3.01-2.97 (t, 1H), 2.83-2.80 (q, 1H), 2.74-2.66 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 6H), 1.69-1.66 (t, 2H), 1.52-1.51 (q, 2H), 1.22-1.19 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 563.2 (M+H)⁺

[2029] 실시예 182. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2030] 단계 1. 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸피페리딘-4-일)에티닐)피리딘

[2031] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 4-에티닐-1-메틸피페리딘 HCl(250 mg, 1.566 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(118 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.41-8.38 (d, 1H), 7.10-7.08 (d, 1H), 2.70 (brs, 3H), 2.30 (brs, 5H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 253.1 (M+H)⁺

[2032] 단계 2. (1-(2-클로로-5-((1-메틸피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2033] *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(40 mg, 0.309 mmol) 및 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸피페리딘-4-일)에티닐)피리딘(65 mg, 0.257 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(86 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.74 (brs, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.28 (s, 5H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.47-1.37 (q, 2H), 1.02(s, 3H)

[2034] 단계 3. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2035] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-메틸피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(86 mg, 0.238 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(23 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37-8.34 (t, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.96-6.95 (d, 1H), 3.69-3.65 (q, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.01-1.98 (q, 2H), 1.85-1.80 (m, 4H), 1.76-1.73 (q, 4H), 1.54-1.51 (q, 2H), 1.06 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 592.3 (M+H)⁺

[2036] 실시예 183. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2037] 단계 1. 2-클로로-4-플루오로-5-((4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘

[2038] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 4-에티닐-4-메틸테트라히드로-2H-피란(500 mg, 4.029 mmol)을 사용한 것을 제외하

고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(431 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.42-8.39 (d, 1H), 7.12-7.10 (d, 1H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.84-3.71 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 4H), 1.34 (s, 3H)

[2039] 단계 2. (1-(2-클로로-5-((4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
[2040] *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(128 mg, 0.993 mmol) 및 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘(210 mg, 0.828 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(227 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.87-3.84 (q, 2H), 3.77 (d, 2H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.43-3.42 (d, 2H), 3.23-3.17 (m, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.69-1.61 (m, 4H), 1.59-1.57 (d, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)

[2041] 단계 3. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2042] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(227 mg, 0.626 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.68-8.64 (d, 1H), 8.49-8.40 (q, 2H), 8.13-8.09 (d, 1H), 7.78-7.75 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.00-6.97 (d, 1H), 3.91-3.73 (m, 7H), 3.55-3.47 (t, 4H), 2.84-2.83 (d, 1H), 1.76-1.73 (d, 4H), 1.68-1.65 (d, 2H), 1.57-1.55 (d, 4H), 1.42-1.38 (d, 3H), 1.27-1.23 (t, 2H), 1.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 592.2 (M+H)⁺

[2043] 실시예 184. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2044] 단계 1. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2045] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 38에서 제조한 4-((6-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피리딘-3-일)메틸)모르폴린(233 mg, 0.702 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(179 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz) δ 8.54 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.90 (brs, 4H), 3.92 (s, 1H), 3.69-3.58 (d, 6H), 2.47 (s, 3H), 1.77 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 427.1 (M+H)⁺

[2046] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2047] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(171 mg, 0.401 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(9 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44-8.41 (t, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72-7.70 (q, 1H), 7.50-7.48 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13-7.11 (d, 1H), 5.45-5.43 (d, 1H), 3.94-3.90 (t, 1H), 3.75-3.71 (q, 6H), 3.53 (s, 2H), 2.84-2.81 (t, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.48-2.47 (d, 4H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.79-1.74 (q, 2H), 1.53-1.50 (q, 2H), 1.26-1.21 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 656.2 (M+H)⁺

[2048] 실시예 185. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2049] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2050] *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 (4-메틸

피페리딘-4-일)메탄올(109 mg, 0.843 mmol) 및 참조예 38에서 제조한 4-((6-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피리딘-3-일)메틸)모르폴린(233 mg, 0.702 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(233 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.47 (d, 1H), 8.24-8.23 (d, 1H), 7.66-7.63 (q, 1H), 7.40-7.38 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.66-3.63 (t, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.39-3.37 (d, 4H), 3.29-3.28 (d, 1H), 3.26 (d, 1H), 3.23-3.22 (d, 1H), 2.40-2.38 (t, 4H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.43-1.39 (q, 2H), 1.01 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 441.1 (M+H)⁺

[2051] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2052] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(223 mg, 0.506 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(26 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64-8.63 (d, 2H), 8.54 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38-8.37 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.70-7.67 (q, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45-7.43 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.12-4.10 (d, 2H), 3.78-3.70 (m, 4H), 3.52-3.43 (m, 6H), 2.83 (s, 1H), 2.47-2.44 (t, 4H), 1.83 (s, 2H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 670.2 (M+H)⁺

[2053] 실시예 186. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올

[2054] 단계 1. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올

[2055] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 39에서 제조한 4-((5-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피리딘-2-일)메틸)모르폴린(220 mg, 0.663 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(104 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78-7.76 (q, 1H), 7.47-7.45 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.13-5.12 (d, 1H), 4.01-3.99 (t, 1H), 3.76-3.73 (t, 6H), 3.48-3.47 (d, 2H), 2.53-2.51 (t, 4H), 1.85-1.74 (m, 8H); MS (ESI) m/z = 427.1 (M+H)⁺

[2056] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올

[2057] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올(104 mg, 0.244 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.11 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.65-8.63 (d, 1H), 8.45-8.43 (t, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97-7.95 (d, 1H), 7.51-7.49 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.70-5.68 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.71-3.58 (m, 6H), 3.53-3.51 (d, 2H), 2.32 (s, 4H), 1.89 (s, 2H), 1.85-1.83 (d, 2H), 1.73-1.72 (d, 3H), 1.58-1.57 (d, 2H), 1.27-1.25 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 657.3 (M+H)⁺

[2058] 실시예 187. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2059] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2060] *cis*-4-아미노시클로hexan-1-올 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(103 mg, 0.796 mmol) 및 참조예 39에서 제조한 4-((5-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피리딘-2-일)메틸)모르폴린(220 mg, 0.663 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(220 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR

(CDCl₃, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70-7.68 (d, 1H), 7.59-7.56 (t, 1H), 7.41-7.37 (t, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.68-3.64 (d, 2H), 3.60-3.55 (q, 2H), 2.45 (s, 4H), 1.69-1.66 (d, 2H), 1.45-1.41 (d, 2H), 1.24-1.20 (t, 2H), 0.99 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 441.2 (M+H)⁺

[2061] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2062] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(101 mg, 0.229 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(14 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.71-8.70 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45-8.42 (t, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77-7.74 (q, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45-7.43 (d, 1H), 7.00-6.99 (d, 1H), 3.77-3.72 (q, 4H), 3.70-3.68 (d, 4H), 3.46-3.42 (t, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.54-2.52 (t, 4H), 1.81-1.78 (q, 2H), 1.62-1.60 (t, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 4H), 1.09-1.06 (d, 3H)

[2063] 실시예 188. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(모르폴리노메틸)티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올

[2064] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((2-(모르폴리노메틸)티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올

[2065] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 및 참조예 40에서 제조한 4-((4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)티아졸-2-일)메틸)모르폴린(245 mg, 0.725 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(244 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.20-5.17 (t, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.31-3.28 (t, 1H), 2.47-2.45 (t, 4H), 1.69-1.53 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 433.1 (M+H)⁺

[2066] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(모르폴리노메틸)티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올

[2067] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((2-(모르폴리노메틸)티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올(244 mg, 0.564 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ 10.10 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45-8.43 (t, 2H), 8.25 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.55-5.53 (d, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.70-3.68 (d, 2H), 3.62-3.59 (t, 4H), 3.53 (s, 2H), 1.82-1.77 (q, 4H), 1.74-1.73 (d, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.58-1.57 (d, 2H), 1.33-1.30 (d, 2H)

[2068] 실시예 189. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(모르폴리노메틸)티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2069] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((2-(모르폴리노메틸)티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2070] *cis*-4-아미노시클로hexan-1-올 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(112 mg, 0.87 mmol) 및 참조예 40에서 제조한 4-((4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)티아졸-2-일)메틸)모르폴린(245 mg, 0.725 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(298 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.59-3.55 (q, 6H), 3.24 (s, 2H), 3.15-3.10 (q, 2H), 2.44-2.42 (t, 4H), 1.61-1.60 (d, 2H), 1.58-1.54 (q, 2H), 0.86 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 447.1 (M+H)⁺

[2071] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(모르폴리노메틸)티

아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2072] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((2-(모르폴리노메틸)티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(298 mg, 0.667 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(23 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40-8.39 (t, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.97-6.96 (d, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.76-3.72 (q, 6H), 3.49-3.39 (m, 4H), 2.83 (s, 1H), 2.63-2.61 (t, 4H), 1.81-1.78 (q, 2H), 1.58-1.49 (m, 4H), 1.27-1.17 (m, 2H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 678.2 (M+H)⁺

[2073] 실시예 190. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)티오펜-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올

[2074] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)티오펜-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올

[2075] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 및 참조예 37에서 제조한 4-((5-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)티오펜-2-일)메틸)모르폴린(130 mg, 0.386 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(162 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.08-7.07 (d, 1H), 6.78-6.77 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.08-5.06 (d, 1H), 4.06-4.04 (d, 1H), 3.91-3.65 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.46-2.45 (d, 4H), 1.77-1.74 (t, 4H), 1.71-1.64 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 432.1 (M+H)⁺

[2076] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)티오펜-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올

[2077] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)티오펜-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올(172 mg, 0.398 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(30 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13-7.12 (d, 1H), 7.09-7.07 (d, 1H), 6.84-6.83 (d, 1H), 5.18-5.16 (d, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.74-3.72 (t, 4H), 3.69 (s, 2H), 2.81-2.80 (d, 1H), 2.52-2.51 (d, 4H), 1.91-1.87 (q, 4H), 1.83-1.80 (q, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.52-1.50 (q, 2H), 1.21-1.19 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 661.2 (M+H)⁺

[2078] 실시예 191.
(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)티오펜-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2079] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)티오펜-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2080] *cis*-4-아미노시클로hex산을 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(60 mg, 0.463 mmol) 및 참조예 37에서 제조한 4-((5-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)티오펜-2-일)메틸)모르폴린(130 mg, 0.386 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(169 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.77-6.76 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.66-3.65 (d, 4H), 3.64-3.61 (d, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 2.44 (s, 4H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.45-1.42 (d, 2H), 0.99 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 446.1 (M+H)⁺

[2081] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)티오펜-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2082] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)티오펜-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(169 mg, 0.379 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5 mg)을 제조하였다. ¹H-

NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.46-8.45 (d, 2H), 8.27-8.25 (d, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.13-7.12 (d, 1H), 6.95-6.91 (q, 2H), 3.93-3.87 (t, 4H), 3.80-3.79 (d, 4H), 3.60-3.52 (q, 4H), 2.85-2.84 (d, 1H), 2.69 (s, 4H), 1.87-1.82 (t, 2H), 1.63-1.60 (t, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.27-1.25 (d, 2H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 677.2 (M+H)⁺

[2083] 실시예 192.
(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(모르폴리노메틸)티아졸-5-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2084] 단계 1. 4-((5-에티닐티아졸-2-일)메틸)모르폴린

[2085] 6-에티닐피리딘-3-카르브알데히드 대신 5-에티닐티아졸-2-카르브알데히드(1.00 g, 7.291 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 참조예 38의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.45 g)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.82 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.75-3.73 (t, 4H), 2.61-2.59 (t, 4H); MS (ESI) m/z = 209.1 (M+H)⁺

[2086] 단계 2. 4-((5-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)티아졸-2-일)메틸)모르폴린

[2087] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 단계 1에서 제조한 4-((5-에티닐티아졸-2-일)메틸)모르폴린(450 mg, 2.161 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(427 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.50-8.48 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.16-7.14 (d, 1H), 3.83-3.80 (d, 2H), 3.74-3.72 (t, 4H), 2.61-2.59 (t, 4H); MS (ESI) m/z = 338.1 (M+H)⁺

[2088] 단계 3. (1-(2-클로로-5-((2-(모르폴리노메틸)티아졸-5-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2089] *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(55 mg, 0.426 mmol) 및 단계 2에서 제조한 4-((5-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)티아졸-2-일)메틸)모르폴린(120 mg, 0.335 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(119 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.18 (s, 1H), 7.78-7.76 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.80-3.79 (d, 2H), 3.72-3.62 (m, 6H), 3.41 (s, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.59-2.57 (t, 4H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.02-1.01 (d, 3H)

[2090] 단계 4. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(모르폴리노메틸)티아졸-5-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2091] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 3에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((2-(모르폴리노메틸)티아졸-5-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(119 mg, 0.266 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.46-8.45 (t, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (brs, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.93-6.92 (d, 1H), 3.88-3.84 (t, 2H), 3.79-3.77 (t, 2H), 3.61-3.60 (d, 4H), 3.59-3.55 (q, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.87-2.83 (q, 1H), 2.67-2.65 (t, 4H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.56-1.53 (q, 2H), 1.27-1.25 (t, 2H), 1.17-1.11 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 676.2 (M+H)⁺

[2092] 실시예 193.
(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2093] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2094] *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(130 mg, 1.010 mmol) 및 참조예 41에서 제조한 4-((2-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피리미딘-5-일)메틸)모르폴린(280 mg, 0.841 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(255 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR

(CDCl₃, 400MHz) δ 8.68 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.83-3.80 (q, 2H), 3.79-3.78 (d, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.70-3.69 (d, 4H), 2.47-2.44 (t, 4H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.49-1.45 (d, 2H), 1.04 (s, 3H)

[2095] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2096] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(255 mg, 0.577 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(23 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.69 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42-8.35 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 6.97-6.95 (d, 1H), 3.82-3.79 (t, 2H), 3.74-3.70 (q, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.48-3.44 (q, 4H), 2.83 (s, 1H), 2.48-2.46 (t, 4H), 1.86-1.84 (q, 2H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.07-1.03 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 671.2 (M+H)⁺

[2097] 실시예 194. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2098] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2099] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 41에서 제조한 4-((2-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피리미딘-5-일)메틸)모르폴린(280 mg, 0.841 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(143 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.58-5.56 (d, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.69-3.68 (d, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.45-2.44 (d, 4H), 1.85-1.71 (m, 8H)

[2100] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2101] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(143 mg, 0.334 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50-7.47 (d, 1H), 7.15-7.13 (d, 1H), 5.78-5.70 (d, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.75-3.72 (t, 5H), 3.54 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.49 (s, 4H), 1.93-1.85 (m, 8H), 1.52-1.50 (d, 2H), 1.24-1.20 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 657.2 (M+H)⁺

[2102] 실시예 195. 4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2*H*-피란-4-올

[2103] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2104] *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(130 mg, 1.009 mmol) 및 참조예 42에서 제조한 4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2*H*-피란-4-올(215 mg, 0.841 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(257 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.18 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.22-3.16 (q, 2H), 2.01-1.98 (q, 2H), 1.93-1.90 (q, 2H), 1.88-1.87 (t, 2H), 1.43-1.35 (q, 2H), 1.06 (s, 3H)

[2105] 단계 2. 4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2*H*-피란-4-올

[2106] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(257 mg, 0.704 mmol)을

사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.44-8.42 (t, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, 2H), 6.93-6.92 (d, 1H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 4H), 3.51-3.47 (q, 4H), 2.84-2.82 (t, 1H), 2.07-2.04 (t, 2H), 1.95-1.92 (q, 2H), 1.79-1.76 (q, 2H), 1.59-1.54 (m, 4H), 1.26-1.24 (q, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 594.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2107] 실시예 196. 4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*s*,4*s*)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2*H*-피란-4-올

[2108] 단계 1. 4-((6-클로로-4-(((1*s*,4*s*)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2*H*-피란-4-올

[2109] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 42에서 제조한 4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2*H*-피란-4-올(215 mg, 0.841 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(290 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.09 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.16-5.14 (d, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.98-3.92 (m, 3H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.43 (s, 1H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.75-1.67 (m, 8H)

[2110] 단계 2. 4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*s*,4*s*)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2*H*-피란-4-올

[2111] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 4-((6-클로로-4-(((1*s*,4*s*)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2*H*-피란-4-올(290 mg, 0.827 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(158 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.93-6.91 (d, 1H), 5.16-5.14 (d, 1H), 3.92-3.89 (t, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.68-3.64 (t, 2H), 3.57 (s, 1H), 2.80-2.76 (q, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.75-1.72 (d, 4H), 1.57-1.55 (d, 2H), 1.45-1.42 (m, 4H), 1.14 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 580.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2112] 실시예 197. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2113] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2114] *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 및 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(172 mg, 1.329 mmol) 및 참조예 43에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘(250 mg, 1.108 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(334 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.04 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.98-3.78 (m, 2H), 3.68-3.64 (t, 2H), 3.22-3.07 (m, 4H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.65-1.60 (t, 2H), 1.40-1.36 (d, 2H), 0.97 (s, 3H)

[2115] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2116] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(334 mg, 0.997 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(12 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.43-8.41 (t, 3H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.93-6.91 (d, 1H), 4.09-4.05 (t, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.81-3.72 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.28-3.24 (t, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.09-2.07 (q, 1H), 1.79-1.77 (t, 2H), 1.58-1.53 (m, 4H), 1.26-1.23 (q, 2H), 1.09 (s, 3H)

- [2117] 실시예 198. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2118] 단계 1. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2119] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 43에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘(250 mg, 1.108 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(275 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.99 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.10-5.08 (d, 1H), 3.99-3.85 (m, 3H), 3.78-3.75 (q, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.29-3.23 (q, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 1.82-1.63 (m, 8H)
- [2120] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2121] (1s,4s)-4-((2-플루오로-5-((1-히드록시시클로펜틸)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(275 mg, 0.857 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.45-8.42 (t, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.02-7.00 (t, 1H), 6.73-6.69 (d, 1H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.93-3.83 (m, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.34-3.24 (t, 1H), 2.83 (s, 1H), 1.93-1.86 (m, 6H), 1.65-1.63 (d, 2H), 1.55-1.53 (q, 2H), 1.25-1.22 (q, 2H)
- [2122] 실시예 199. *N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-*N*⁴-이소프로필-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민
- [2123] 단계 1. 2-클로로-*N*-이소프로필-5-(2-(2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민
- [2124] DMF(5 mL) 중 4-에티닐-2-메틸-티아졸(88.85 mg, 0.721 mmol), Pd(PPh₃)₄(37 mg, 0.060 mmol), CuI(23 mg, 0.12 mmol), TEA(0.17 mL, 1.202 mmol), 및 참조예 44에서 제조한 5-브로모-2-클로로-*N*-이소프로필-피리딘-4-아민(150 mg, 0.601 mmol)의 반응 혼합물을 90°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 원청한 후, DCM으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-50%)로 정제하여 2-클로로-*N*-이소프로필-5-(2-(2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민(121 mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z* = 292.1 (M+H)⁺
- [2125] 단계 2. *N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-*N*⁴-이소프로필-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민
- [2126] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-*N*-이소프로필-5-(2-(2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민(28 mg, 0.094mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(11 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.39 (d, 6H), 1.26-1.21 (m, 2H)
- [2127] 실시예 200. *N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((2-(플루오로메틸)티아졸-4-일)에티닐)-*N*⁴-이소프로필피리딘-2,4-디아민
- [2128] 단계 1. 2-클로로-5-(2-(2-(플루오로메틸)티아졸-4-일)에티닐)-*N*-이소프로필-피리딘-4-아민
- [2129] 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 4-에티닐-2-(플루오로메틸)티아졸(204 mg, 1.443 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(301 mg)을 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 250.9 (M+H)⁺

- [2130] 단계 2. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((2-(플루오로메틸)티아졸-4-일)에티닐)- N^4 -이소프로필피리딘-2,4-디아민
- [2131] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-5-(2-(2-(플루오로메틸)티아졸-4-일)에티닐)- N -이소프로필-피리딘-4-아민(58 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(9 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.02 (d, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.39 (d, 6H), 1.25-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 539.1 (M+H) $^+$
- [2132] 실시예 201. 4-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드
- [2133] 단계 1. 2-클로로-5-요오도- N -이소프로필-피리딘-4-아민
- [2134] DMA(20mL) 중 2,4-디클로로-5-요오도-피리딘(2.00 g, 7.302 mmol), 이소프로필아민(1.25 mL, 14.604 mmol) 및 DIPEA(3.82 mL, 21.907 mmol)의 반응 혼합물을 100°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, DCM으로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-50%)로 정제하여 2-클로로-5-요오도- N -이소프로필피리딘-4-아민(1.32 g)을 담황색 액체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 296.9 (M+H) $^+$
- [2135] 단계 2. 2-클로로-5-(3-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-일)프로프-1-인일)- N -이소프로필-피리딘-4-아민
- [2136] 4-에티닐-2-메틸-티아졸 및 5-브로모-2-클로로- N -이소프로필-피리딘-4-아민 대신 4-프로파길티오모르폴린 1,1-디옥사이드(1402 mg, 0.809 mmol) 및 단계 1에서 제조한 2-클로로-5-요오도- N -이소프로필피리딘-4-아민(200 mg, 0.674mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(194 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 342.0 (M+H) $^+$
- [2137] 단계 3. 4-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드
- [2138] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 2-클로로-5-(3-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-일)프로프-1-인일)- N -이소프로필-피리딘-4-아민(64 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(21 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.84 (d, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.17 (brs, 8H), 2.87-2.81 (m, 1H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.38 (d, 6H), 1.25-1.20 (m, 2H)
- [2139] 실시예 202. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리딘-2,4-디아민
- [2140] 단계 1. 2-클로로- N -이소프로필-5-(3-모르폴리노프로프-1-인일)피리딘-4-아민
- [2141] 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 4-프로프-2-인일모르폴린(101 mg, 0.809 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(155 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 294.0 (M+H) $^+$
- [2142] 단계 2. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리딘-2,4-디아민
- [2143] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로- N -이소프로필-5-(3-모르폴리노프로프-1-인일)피리딘-4-아민(55 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(18 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,

400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 3.81 (t, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.67 (t, 4H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.37 (d, 6H), 1.25-1.20 (m, 2H)

[2144] 실시예 203. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-(3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)피리딘-2,4-디아민

[2145] 단계 1. 2-클로로-*N*-이소프로필-5-(3-피롤리딘-1-일프로프-1-인일)피리딘-4-아민

[2146] 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 1-프로프-2-인일피롤리딘(88 mg, 0.809 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(122 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 278.1 (M+H)⁺

[2147] 단계 2. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-(3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)피리딘-2,4-디아민

[2148] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-*N*-이소프로필-5-(3-피롤리딘-1-일프로프-1-인일)피리딘-4-아민(52 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(25 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.72 (brs, 4H), 1.89-1.85 (m, 4H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.36 (d, 6H), 1.25-1.20 (m, 2H)

[2149] 실시예 204. 4-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)-2-메틸부트-3-인-2-올

[2150] 단계 1. 4-(6-클로로-4-(이소프로필아미노)-3-피리딜)-2-메틸-부트-3-인-2-올

[2151] 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 3-메틸-1-부트인-3-올(62 mg, 0.742 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(155 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 253.1 (M+H)⁺

[2152] 단계 2. 4-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)-2-메틸부트-3-인-2-올

[2153] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 4-(6-클로로-4-(이소프로필아미노)-3-피리딜)-2-메틸-부트-3-인-2-올(48 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.37 (d, 6H), 1.25-1.20 (m, 2H)

[2154] 실시예 205. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((2-시클로프로필티아졸-4-일)에티닐)- N^4 -이소프로필피리딘-2,4-디아민

[2155] 단계 1. 2-클로로-5-(2-(2-시클로프로필티아졸-4-일)에티닐)-*N*-이소프로필-피리딘-4-아민

[2156] 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 2-시클로프로필-4-에티닐-티아졸(55 mg, 0.371 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(98 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 318.1 (M+H)⁺

[2157] 단계 2. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((2-시클로프로필티아졸-4-일)에티닐)- N^4 -이소프로필피리딘-2,4-디아민

[2158] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-5-(2-(2-시클로프로필티아졸-4-일)에티닐)-*N*-이소프로필-피리딘-4-아민(30 mg, 0.094 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI)

$m/z = 547.1 (M+H)^+$

- [2159] 실시예 206. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민
- [2160] 단계 1. 2-클로로- N -이소프로필-5-(2-테트라히드로피란-4-일에티닐)피리딘-4-아민
- [2161] 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 4-에티닐테트라히드로피란(123 mg, 1.113 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(247 mg)을 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 279.1(M+H)^+$
- [2162] 단계 2. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)- N^4 -이소프로필-5-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민
- [2163] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로- N -이소프로필-5-(2-테트라히드로피란-4-일에티닐)피리딘-4-아민(53 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 508.2 (M+H)^+$
- [2164] 실시예 207. N -(5-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)펜트-4-인-1-일)모르폴린-4-카르복사미드
- [2165] 단계 1. N -(5-(6-클로로-4-(이소프로필아미노)-3-피리딜)펜트-4-인일)모르폴린-4-카르복사미드
- [2166] 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 N -펜트-4-인일모르폴린-4-카르복사미드(218 mg, 1.113 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(307 mg)을 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 365.2(M+H)^+$
- [2167] 단계 2. N -(5-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)펜트-4-인-1-일)모르폴린-4-카르복사미드
- [2168] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 N -(5-(6-클로로-4-(이소프로필아미노)-3-피리딜)펜트-4-인일)모르폴린-4-카르복사미드(69 mg, 0.188 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 594.3(M+H)^+$
- [2169] 실시예 208. 6-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)-1-모르폴리노헥스-5-인-1-온
- [2170] 단계 1. 6-(6-클로로-4-(이소프로필아미노)-3-피리딜)-1-모르폴리노-헥스-5-인-1-온
- [2171] 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 1-모르폴리노헥스-5-인-1-온(202 mg, 1.113 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(211 mg)을 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 350.2 (M+H)^+$
- [2172] 단계 2. 6-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)-1-모르폴리노헥스-5-인-1-온
- [2173] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 6-(6-클로로-4-(이소프로필아미노)-3-피리딜)-1-모르폴리노-헥스-5-인-1-온(66 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ^1H -NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 6H), 3.51 (t, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.61 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.36 (d, 6H), 1.25-1.19 (m, 2H); MS (ESI) $m/z = 579.2 (M+H)^+$
- [2174] 실시예 209.

N-(6-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)헥스-5-인-1-일)모르폴린-4-카르복사미드

[2175] 단계 1. *N*-(6-(6-클로로-4-(이소프로필아미노)-3-피리딜)헥스-5-인일)모르폴린-4-카르복사미드

[2176] 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 *N*-헥스-5-인일모르폴린-4-카르복사미드(234 mg, 1.113 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(297 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 379.2 (M+H)⁺

[2177] 단계 2. *N*-(6-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)헥스-5-인-1-일)모르폴린-4-카르복사미드

[2178] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 *N*-(6-(6-클로로-4-(이소프로필아미노)-3-피리딜)헥스-5-인일)모르폴린-4-카르복사미드(79 mg, 0.207 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(22 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.69 (t, 4H), 3.35 (t, 6H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 1.74-1.68 (m, 4H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.37 (d, 6H), 1.25-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 608.3 (M+H)⁺

[2179] 실시예 210. 7-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)-1-모르폴리노헵트-6-인-1-온

[2180] 단계 1. 7-(6-클로로-4-(이소프로필아미노)-3-피리딜)-1-모르폴리노-헵트-6-인-1-온

[2181] 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 1-모르폴리노헵트-6-인-1-온(217 mg, 1.113 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(367 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 364.2 (M+H)⁺

[2182] 단계 2. 7-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)-1-모르폴리노헵트-6-인-1-온

[2183] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 7-(6-클로로-4-(이소프로필아미노)-3-피리딜)-1-모르폴리노-헵트-6-인-1-온(75 mg, 0.207 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(35 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 6H), 3.50-3.47 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.36 (d, 6H), 1.24-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 593.3 (M+H)⁺

[2184] 실시예 211. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올

[2185] 단계 1. 1-(2-클로로-5-(2-(2-메틸티아졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)피페리딘-4-올

[2186] 5-브로모-2-클로로-*N*-이소프로필-피리딘-4-아민 대신 참조예 2에서 제조한 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-올(200 mg, 0.591 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(134 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 334.1 (M+H)⁺

[2187] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올

[2188] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-(2-(2-메틸티아졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)피페리딘-4-올(63 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(21 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34

(s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 563.1 (M+H)⁺

- [2189] 실시예 212. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(플루오로메틸)티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올
- [2190] 단계 1. 1-(2-클로로-5-(2-(2-(플루오로메틸)티아졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)피페리딘-4-올
- [2191] 5-브로모-2-클로로-*N*-이소프로필-피리딘-4-아민 및 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 참조예 2에서 제조한 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-올(200 mg, 0.591 mmol) 및 4-에티닐-2-(플루오로메틸)티아졸(92 mg, 0.650 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(118 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 352.1 (M+H)⁺
- [2192] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(플루오로메틸)티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올
- [2193] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-(2-(2-(플루오로메틸)티아졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)피페리딘-4-올(66 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(14 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 581.1 (M+H)⁺
- [2194] 실시예 213. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올
- [2195] 단계 1. 1-(2-클로로-5-(2-(1-메틸이미다졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)피페리딘-4-올
- [2196] 5-브로모-2-클로로-*N*-이소프로필-피리딘-4-아민 및 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 참조예 2에서 제조한 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-올(300 mg, 0.886 mmol) 및 4-에티닐-1-메틸-이미다졸(103 mg, 0.975 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(123 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 317.2 (M+H)⁺
- [2197] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올
- [2198] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-(2-(1-메틸이미다졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)피페리딘-4-올(60 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(15 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 546.2 (M+H)⁺
- [2199] 실시예 214. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올
- [2200] 단계 1. 1-(2-클로로-5-(2-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)에티닐)-4-피리딜)피페리딘-4-올
- [2201] 5-브로모-2-클로로-*N*-이소프로필-피리딘-4-아민 및 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 참조예 2에서 제조한 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-올(300 mg, 0.886 mmol) 및 3-에티닐-1-메틸-1,2,4-트리아졸(104 mg, 0.975 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(72 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 318.1 (M+H)⁺

- [2202] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올
- [2203] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-(2-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)에티닐)-4-피리딜)피페리딘-4-올(60 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(13 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 547.1$ (M+H)⁺
- [2204] 실시예 215. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-모르폴리노피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올
- [2205] 단계 1. 1-(2-클로로-5-(2-(6-모르폴리노-3-피리딜)에티닐)-4-피리딜)피페리딘-4-올
- [2206] 5-브로모-2-클로로-*N*-이소프로필-피리딘-4-아민 및 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 참조예 2에서 제조한 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-올(299 mg, 0.885 mmol) 및 4-(5-에티닐-2-피리딜)모르폴린(185 mg, 0.983 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(276 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 399.0$ (M+H)⁺
- [2207] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-모르폴리노피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-올
- [2208] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-(2-(6-모르폴리노-3-피리딜)에티닐)-4-피리딜)피페리딘-4-올(165 mg, 0.415 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(19 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 6H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 2H); MS (ESI) $m/z = 628.0$ (M+H)⁺
- [2209] 실시예 216. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올
- [2210] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-(2-(1-메틸이미다졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)아미노)시클로hexan-1-올
- [2211] 5-브로모-2-클로로-*N*-이소프로필-피리딘-4-아민 및 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 참조예 9에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올(200 mg, 0.567 mmol) 및 4-에티닐-1-메틸-이미다졸(66 mg, 0.624mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(104 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 331.1$ (M+H)⁺
- [2212] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올
- [2213] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-(2-(1-메틸이미다졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)아미노)시클로hexan-1-올(62 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(12 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 5.43 (d, 1H), 3.85 (brs, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (brs, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 6H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.24-1.19 (m, 2H)
- [2214] 실시예 217. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올
- [2215] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올
- [2216] 5-브로모-2-클로로-*N*-이소프로필-피리딘-4-아민 및 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 참조예 9에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올(200 mg, 0.567 mmol) 및 3-에티닐티오펜(67 mg,

0.624 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(145 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 333.1 (M+H)⁺

[2217] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2218] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(104 mg, 0.311 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(49 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.51 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 562.2 (M+H)⁺

[2219] 실시예 218. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2220] 단계 1. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2221] 5-브로모-2-클로로-*N*-이소프로필-피리딘-4-아민 및 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 참조예 9에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(253 mg, 0.717 mmol) 및 4-에티닐-1-(테트라히드로 피란-4-일메틸)피라졸(150 mg, 0.788 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(253 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 415.1 (M+H)⁺

[2222] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2223] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(156 mg, 0.377 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(27 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.03-3.98 (m, 4H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 3H), 1.84-1.71 (m, 5H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H)

[2224] 실시예 219. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2225] 단계 1. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2226] 5-브로모-2-클로로-*N*-이소프로필-피리딘-4-아민 및 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 참조예 9에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(200 mg, 0.567 mmol) 및 4-(2-(4-에티닐피라졸-1-일)에틸)모르폴린(128 mg, 0.624 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(167 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 430.1 (M+H)⁺

[2227] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2228] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(156 mg, 0.377 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(27 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.13 (s, 1H),

7.75 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 4H), 3.67-3.62 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 3H), 2.52-2.50 (m, 4H), 1.92-1.89 (m, 4H), 1.84-1.69 (m, 4H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 2H)

[2229] 실시예 220. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올

[2230] 단계 1. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올

[2231] 5-브로모-2-클로로-N-이소프로필-피리딘-4-아민 및 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 참조예 45에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올(263 mg, 0.717 mmol) 및 4-에티닐-1-(테트라히드로피란-4-일메틸)피라졸(150 mg, 0.788 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(253 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 429.1 (M+H)⁺

[2232] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올

[2233] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올(162 mg, 0.377 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(29 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.42 (d, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.83 (d, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.28-3.22 (m, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 4H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 6H), 1.28-1.18 (m, 4H), 1.13 (s, 3H)

[2234] 실시예 221. 2-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1s,4s)-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드

[2235] 단계 1. 2-(4-((6-클로로-4-(((1s,4s)-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드

[2236] 5-브로모-2-클로로-N-이소프로필-피리딘-4-아민 및 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 참조예 45에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올(200 mg, 0.546 mmol) 및 2-(4-에티닐피라졸-1-일)-N,N-디메틸-아세트아미드(106 mg, 0.600 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(185 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 416.1 (M+H)⁺

[2237] 단계 2. 2-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1s,4s)-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드

[2238] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-(4-((6-클로로-4-(((1s,4s)-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드(110 mg, 0.264 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(18 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.08 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.29-1.26 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 2H)

[2239] 실시예 222. (1S,3S)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로펜탄-1-올

[2240] 단계 1. (1S,3S)-3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로펜탄-1-올

[2241] 4-히드록시피페리딘 대신 (1S,3S)-3-아미노시클로펜탄-1-올 HCl(226 mg, 1.643 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(330 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 339.0 (M+H)⁺

- [2242] 단계 2. (1S,3S)-3-((2-클로로-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로펜탄-1-올
- [2243] 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 단계 1에서 제조한 (1S,3S)-3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로펜탄-1-올(330 mg, 0.975 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(231 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 334.1 (M+H)⁺
- [2244] 단계 3. (1S,3S)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로펜탄-1-올
- [2245] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1S,3S)-3-((2-클로로-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로펜탄-1-올(63 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(24 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.24-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 563.1 (M+H)⁺
- [2246] 실시예 223. (1S,3R)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로펜탄-1-올
- [2247] 단계 1. (1S,3R)-3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로펜탄-1-올
- [2248] 4-히드록시피페리딘 대신 (1S,3R)-3-아미노시클로펜탄-1-올 HCl(401 mg, 2.913 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(604 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 339.0 (M+H)⁺
- [2249] 단계 2. (1S,3R)-3-((2-클로로-5-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로펜탄-1-올
- [2250] 5-브로모-2-클로로-N-이소프로필-피리딘-4-아민 및 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 단계 1에서 제조한 (1S,3R)-3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로펜탄-1-올(200 mg, 0.591 mmol) 및 4-에티닐-1-메틸-이미다졸(69 mg, 0.650 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(163 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 317.1 (M+H)⁺
- [2251] 단계 3. (1S,3R)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로펜탄-1-올
- [2252] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1S,3R)-3-((2-클로로-5-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로펜탄-1-올(60 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(15 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 546.2 (M+H)⁺
- [2253] 실시예 224. 3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸프로판-1-올
- [2254] 단계 1. 3-((2-클로로-5-요오도-4-피리딜)아미노)-2,2-디메틸-프로판-1-올
- [2255] 4-히드록시피페리딘 대신 3-아미노-2,2-디메틸-1-프로판올(301 mg, 2.913 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(573 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 341.0 (M+H)⁺
- [2256] 단계 2. 3-((2-클로로-5-(2-(1-메틸이미다졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)아미노)-2,2-디메틸-프로판-1-올
- [2257] 5-브로모-2-클로로-N-이소프로필-피리딘-4-아민 및 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 단계 1에서 제조한 3-((2-클로로-5-요오도-4-피리딜)아미노)-2,2-디메틸-프로판-1-올(300 mg, 0.881 mmol) 및 4-에티닐-1-메틸-이미다졸(103 mg, 0.969 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(193 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 319.1 (M+H)⁺
- [2258] 단계 3. 3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1H-이미다졸-

4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸프로판-1-올

- [2259] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 3-((2-클로로-5-(2-(1-메틸이미다졸-4-일)에티닐)-4-피리딘)아미노)-2,2-디메틸-프로판-1-올(99 mg, 0.311 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(24 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.24 (d, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.52 (s, 2H), 1.21-1.19 (m, 2H), 1.05 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 548.2 (M+H)⁺
- [2260] 실시예 225. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2261] 단계 1. (1*S*,3*S*)-3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2262] 4-히드록시피페리딘 대신 (1*S*,3*S*)-3-아미노시클로헥산을 HCl(883 mg, 5.827 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(986 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 353.0 (M+H)⁺
- [2263] 단계 2. (1*S*,3*S*)-3-((2-클로로-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2264] 5-브로모-2-클로로-*N*-이소프로필-피리딘-4-아민 및 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 단계 1에서 제조한 (1*S*,3*S*)-3-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(350 mg, 0.993 mmol) 및 3-에티닐티오펜(118 mg, 1.092 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(281 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 333.1 (M+H)⁺
- [2265] 단계 3. (1*S*,3*S*)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2266] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1*S*,3*S*)-3-((2-클로로-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(76 mg, 0.226 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(25 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 3H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.23-1.18 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 562.1 (M+H)⁺
- [2267] 실시예 226. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [2268] 단계 1. 1-(1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-4-메틸피페라진
- [2269] 4-히드록시피페리딘 대신 1-메틸-4-(피페리딘-4-일)피페라진 HCl(640 mg, 2.913 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(703 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 421.0 (M+H)⁺
- [2270] 단계 2. 1-(1-(2-클로로-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-4-메틸피페라진
- [2271] 5-브로모-2-클로로-*N*-이소프로필-피리딘-4-아민 및 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 단계 1에서 제조한 1-(1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-4-메틸피페라진(300 mg, 0.692 mmol) 및 3-에티닐티오펜(82 mg, 0.761 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(223 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 401.2 (M+H)⁺
- [2272] 단계 3. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [2273] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 1-(1-(2-

클로로-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-4-메틸피페라진(76 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(13 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.21 (d, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.67 (brs, 4H), 2.52-2.49 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 630.2 (M+H)⁺

[2274] 실시예 227. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-모르폴리노피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올

[2275] 단계 1. 1-(2-클로로-5-요오도-4-피리딜)피페리딘-3-올

[2276] 4-히드록시피페리딘 대신 3-히드록시피페리딘(442 mg, 4.370 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(751 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 339.0 (M+H)⁺

[2277] 단계 2. 1-(2-클로로-5-((6-모르폴리노피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올

[2278] 5-브로모-2-클로로-*N*-이소프로필-피리딘-4-아민 및 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-요오도-4-피리딜)피페리딘-3-올(299 mg, 0.885 mmol) 및 4-(5-에티닐-2-피리딜)모르폴린(185 mg, 0.983 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 199의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(261 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 399.0 (M+H)⁺

[2279] 단계 3. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-모르폴리노피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올

[2280] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 1-(2-클로로-5-((6-모르폴리노피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올(165 mg, 0.415 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(19 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.03 (brs, 1H), 3.85-3.82 (m, 4H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.59-3.57 (m, 5H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 2H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 628.0 (M+H)⁺

[2281] 실시예 228. (S)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올

[2282] 단계 1. (S)-1-(2-클로로-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올

[2283] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (S)-3-히드록시피페리딘 HCl(217 mg, 1.578 mmol) 및 참조예 46에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(2-(3-티엔일)에티닐)피리딘을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(273 mg)을 담황색 액체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 319.0 (M+H)⁺

[2284] 단계 2. (S)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올

[2285] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (S)-1-(2-클로로-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올(36 mg, 0.113 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(10 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 548.1

(M+H)⁺

- [2286] 실시예 229. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디메틸피페리딘-4-올
- [2287] 단계 1. 1-(2-클로로-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디메틸피페리딘-4-올
- [2288] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 3,3-디메틸피페리딘-4-올(204 mg, 1.578 mmol) 및 참조예 46에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(2-(3-티엔일)에티닐)피리딘(250 mg, 1.052 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(256 mg)을 담황색 액체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 347.1 (M+H)⁺
- [2289] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디메틸피페리딘-4-올
- [2290] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-(티오펜-3-일에티닐)피리딘-4-일)-3,3-디메틸피페리딘-4-올(39 mg, 0.113 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(19 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.55-1.54 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.09 (d, 6H); MS (ESI) *m/z* = 576.2 (M+H)⁺
- [2291] 실시예 230. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(3-메틸-3-모르폴리노부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2292] 단계 1. 4-(3-(6-클로로-4-플루오로-3-피리딜)-1,1-디메틸-프로프-2-인일)모르폴린
- [2293] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 4-(1,1-디메틸프로프-2-인일)모르폴린(1.96 g, 12.819 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.01 g)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 283.1 (M+H)⁺
- [2294] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-(3-메틸-3-모르폴리노부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2295] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl(201 mg, 1.326 mmol) 및 단계 1에서 제조한 4-(3-(6-클로로-4-플루오로-3-피리딜)-1,1-디메틸-프로프-2-인일)모르폴린(250 mg, 0.884 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(327 mg)을 담황색 액체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 378.1 (M+H)⁺
- [2296] 단계 3. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(3-메틸-3-모르폴리노부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2297] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-(3-메틸-3-모르폴리노부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(142 mg, 0.377 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(17 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 607.1 (M+H)⁺
- [2298] 실시예 231. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2299] 단계 1. 2-클로로-4-플루오로-5-(2-(1-(테트라히드로피란-4-일메틸)피라졸-4-일)에티닐)피리딘
- [2300] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 4-에티닐-1-(테트라히드로피란-4-일메틸)피라졸 (813 mg, 4.273 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.01 g)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 320.0 (M+H)⁺
- [2301] 단계 2. (1-(2-클로로-5-(2-(1-(테트라히드로피란-4-일메틸)피라졸-4-일)에티닐)-4-피리딜)-4-메틸-4-피페리

딜)메탄올

- [2302] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(152 mg, 1.173 mmol) 및 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(2-(1-(테트라히드로피란-4-일메틸)피라졸-4-일)에티닐)피리딘(250 mg, 0.782 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(300 mg)을 담황색 액체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 429.1 (M+H)⁺
- [2303] 단계 3. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2304] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1-(2-클로로-5-(2-(1-(테트라히드로피란-4-일메틸)피라졸-4-일)에티닐)-4-피리딘)-4-메틸-4-피페리딜)메탄올(162 mg, 0.377 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(15 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.02-3.98 (m, 4H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 4H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.09 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 673.1 (M+H)⁺
- [2305] 실시예 232. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2306] 단계 1. 4-(2-(4-(2-(6-클로로-4-플루오로-3-피리딜)에티닐)피라졸-1-일)에틸)모르폴린
- [2307] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 4-(2-(4-에티닐피라졸-1-일)에틸)모르폴린(439 mg, 2.137 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(608 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 335.0 (M+H)⁺
- [2308] 단계 2. (1-(2-클로로-5-((1-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2309] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(87 mg, 0.672 mmol) 및 단계 1에서 제조한 4-(2-(4-(2-(6-클로로-4-플루오로-3-피리딜)에티닐)피라졸-1-일)에틸)모르폴린(150 mg, 0.448 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(168 mg)을 담황색 액체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 444.1 (M+H)⁺
- [2310] 단계 3. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2311] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(167 mg, 0.377 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(11 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 4H), 7.01 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.73-3.67 (m, 5H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 3H), 2.51-2.49 (m, 4H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 4H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 674.1 (M+H)⁺
- [2312] 실시예 233. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [2313] 단계 1. 2-클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)-5-(2-(1-메틸피라졸-4-일)에티닐)피리딘
- [2314] DMF(2 mL) 중 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸(61 mg, 0.572 mmol), Pd(PPh₃)₄(25 mg, 0.022 mmol), CuI(8 mg, 0.044 mmol), TEA(0.12 mL, 0.881 mmol) 및 참조예 48에서 제조한 5-브로모-2-클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)피리딘(120 mg, 0.440 mmol)의 반응 혼합물을 90°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 킁친 후, DCM으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 조(crude) 생성물을

컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-50%)로 정제하여 2-클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)-5-(2-(1-메틸피라졸-4-일)에티닐)피리딘(47 mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 298.1 (M+H)⁺

[2315] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2316] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)-5-(2-(1-메틸피라졸-4-일)에티닐)피리딘(45 mg, 0.151 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.53-8.43 (m, 3H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.87-2.83 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.04-1.01 (m, 2H)

[2317] 실시예 234. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2318] 단계 1. 2-클로로-5-(2-(1-(2-플루오로에틸)피라졸-4-일)에티닐)-4-(1-메틸피라졸-4-일)피리딘

[2319] 4-에티닐-1-메틸-1H-피라졸 대신 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(79 mg, 0.572 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 233의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(82 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 330.1 (M+H)⁺

[2320] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2321] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-5-(2-(1-(2-플루오로에틸)피라졸-4-일)에티닐)-4-(1-메틸피라졸-4-일)피리딘(50 mg, 0.151 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.48-8.45 (m, 3H), 8.20 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.43 (t, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.88-2.84 (m, 1H), 1.57-1.55 (m, 2H), 1.25-1.23 (m, 2H)

[2322] 실시예 235. N-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민

[2323] 단계 1. 2-클로로-4-(1-시클로프로필피라졸-4-일)-5-(2-(1-메틸피라졸-4-일)에티닐)피리딘

[2324] 5-브로모-2-클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)피리딘 대신 참조예 47에서 제조한 5-브로모-2-클로로-4-(1-시클로프로필피라졸-4-일)피리딘(110 mg, 0.368 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 233의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(53 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 324.1 (M+H)⁺

[2325] 단계 2. N-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민

[2326] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-(1-시클로프로필피라졸-4-일)-5-(2-(1-메틸피라졸-4-일)에티닐)피리딘(37 mg, 0.113 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.49-8.46 (m, 3H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.74-3.72 (m, 1H), 2.86-2.84 (m, 1H), 1.57-1.55 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 4H), 1.11-1.09 (m, 2H)

[2327] 실시예 236. N-(4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)-5-((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민

[2328] 단계 1. 2-클로로-4-(1-시클로프로필피라졸-4-일)-5-(2-(1-이소프로필피라졸-4-일)에티닐)피리딘

- [2329] 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸 및 5-브로모-2-클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)피리딘 대신 4-에티닐-1-이소프로필-피라졸(64 mg, 0.479 mmol) 및 참조예 47에서 제조한 5-브로모-2-클로로-4-(1-시클로프로필피라졸-4-일)피리딘(110 mg, 0.368 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 233의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(72 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 352.2 (M+H)⁺
- [2330] 단계 2. *N*-(4-(1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)-5-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민
- [2331] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-(1-시클로프로필피라졸-4-일)-5-(2-(1-이소프로필피라졸-4-일)에티닐)피리딘(40 mg, 0.113 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46-8.45 (m, 3H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 3.72-3.71 (m, 1H), 2.84-2.83 (m, 1H), 1.57-1.55 (m, 8H), 1.25-1.20 (m, 4H), 1.11-1.09 (m, 2H)
- [2332] 실시예 237. *N*-(4-(1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민
- [2333] 단계 1. 2-클로로-4-(1-시클로프로필피라졸-4-일)-5-(2-(1-(2-플루오로에틸)피라졸-4-일)에티닐)피리딘
- [2334] 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸 및 5-브로모-2-클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)피리딘 대신 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(66 mg, 0.479 mmol) 및 참조예 47에서 제조한 5-브로모-2-클로로-4-(1-시클로프로필피라졸-4-일)피리딘(110 mg, 0.368 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 233의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(84 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 356.1 (M+H)⁺
- [2335] 단계 2. *N*-(4-(1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민
- [2336] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-(1-시클로프로필피라졸-4-일)-5-(2-(1-(2-플루오로에틸)피라졸-4-일)에티닐)피리딘(40 mg, 0.113 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(10 mg)을 담황색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.47-8.46 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 2.86-2.84 (m, 1H), 1.56-1.54 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 4H), 1.12-1.08 (m, 2H)
- [2337] 실시예 238. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [2338] 단계 1. 1-(((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민
- [2339] DMF(2 mL) 중 참조예 16에서 제조한 1-(((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민(200 mg, 0.489 mmol), 4-에티닐-2-메틸-티아졸(66 mg, 0.538 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂(17 mg, 0.024 mmol), CuI(19 mg, 0.098 mmol) 및 TEA(0.14 mL, 0.979 mmol)의 반응 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 킁친 후, DCM으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-20%)로 정제하여 1-(((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민(126 mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 404.1 (M+H)⁺
- [2340] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [2341] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((2-메틸티아졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민

(46 mg, 0.113 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(23 mg)을 황색 오일로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.01 (d, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.11 (d, 2H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 3H), 1.30-1.20 (m, 5H), 1.04-0.94 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 627.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2342] 실시예 239. 4-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드

[2343] 단계 1. 4-(3-(6-클로로-4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드

[2344] 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 4-프로파길티오모르폴린 1,1-디옥사이드(93 mg, 0.538 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 238의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(143 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 454.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2345] 단계 2. 4-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드

[2346] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 4-(3-(6-클로로-4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드(51 mg, 0.113 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(17.1 mg)을 황색 오일로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 3.97 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.19-3.14 (m, 8H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 5H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.25-1.20 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.02-0.96 (m, 2H)

[2347] 실시예 240. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-(3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2348] 단계 1. 1-(((1*r*,4*r*)-4-((2-클로로-5-(3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민

[2349] 4-에티닐-2-메틸-티아졸 대신 1-프로프-2-인일피롤리딘(59 mg, 0.538 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 238의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(107 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 390.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2350] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)메톡시)-5-(3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2351] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(((1*r*,4*r*)-4-((2-클로로-5-(3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)옥시)메틸)시클로헥실)-*N,N*-디메틸메탄아민(44.1 mg, 0.113 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(8 mg)을 황색 오일로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.75 (s, 4H), 2.28 (s, 6H), 2.19-2.18 (m, 2H), 2.05-1.86 (m, 5H), 1.85 (brs, 4H), 1.55-1.51 (m, 3H), 1.26-1.20 (m, 4H), 1.04-0.95 (m, 2H)

[2352] 실시예 241. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-((테트라히드로-2*H*-피란-3-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2353] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-((테트라히드로-2*H*-피란-3-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2354] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 참조예 12에서 제조한 (1-

(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(100 mg, 0.273 mmol) 및 4-에티닐-1-(테트라히드로피란-3-일메틸)피라졸(78 mg, 0.409 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(70 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 430.2 (M+H)⁺

[2355] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-3-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2356] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(테트라히드로-2*H*-피란-3-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(81 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42-8.41 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65-7.56 (m, 3H), 7.01 (d, 1H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.78-3.69 (m, 4H), 3.53-3.39 (m, 4H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 1.82-1.52 (m, 14H), 1.27-1.22 (m, 6H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 658.8 (M+H)⁺

[2357] 실시예 242. (1-(5-((1-((1,4-디옥산-2-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2358] 단계 1. (1-(5-((1-((1,4-디옥산-2-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-클로로피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2359] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 참조예 12에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(100 mg, 0.273 mmol) 및 1-(1,4-디옥산-2-일메틸)-4-에티닐-피라졸(79 mg, 0.409 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(85 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 432.0 (M+H)⁺

[2360] 단계 2. (1-(5-((1-((1,4-디옥산-2-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2361] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(5-((1-((1,4-디옥산-2-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-클로로피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(81 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(14 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 3H), 7.01 (d, 1H), 4.18-4.16 (m, 2H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.82-3.58 (m, 5H), 3.51 (s, 2H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.32-3.27 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 3H), 1.60-1.53 (m, 4H), 1.24-1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 660.1 (M+H)⁺

[2362] 실시예 243. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2363] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2364] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 참조예 12에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(100 mg, 0.273 mmol) 및 4-에티닐-1-(테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-1*H*-피라졸(72 mg, 0.409 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(88 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 415.9 (M+H)⁺

[2365] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2366] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(78 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(7 mg)을 고체

로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.12 (d, 2H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.81-3.68 (m, 4H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 4H), 1.24-1.21 (m, 2H), 1.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 645.0 (M+H)⁺

[2367] 실시예 244. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로푸란-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2368] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(테트라히드로푸란-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2369] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 참조예 12에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(100 mg, 0.273 mmol) 및 4-에티닐-1-(테트라히드로푸란-3-일)-1*H*-피라졸(22 mg, 0.136 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(85 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 401.1 (M+H)⁺

[2370] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(테트라히드로푸란-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2371] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(테트라히드로푸란-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(76 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.74-7.60 (m, 4H), 7.00 (d, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.16-4.04(m, 4H), 3.97-3.96 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.42-3.40 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.82-1.52 (m, 7H), 1.26-1.23 (m, 3H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 630.7 (M+H)⁺

[2372] 실시예 245. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(옥세탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2373] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(옥세탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2374] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 참조예 12에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(100 mg, 0.273 mmol) 및 4-에티닐-1-(옥세탄-3-일)-1*H*-피라졸(20 mg, 0.136 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(80 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 387.1 (M+H)⁺

[2375] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(옥세탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2376] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(옥세탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(73 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.77-7.62 (m, 4H), 6.99 (d, 1H), 5.49-5.46 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 5H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 2H), 1.83-1.52 (m, 9H), 1.26-1.23 (m, 4H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 616.2 (M+H)⁺

[2377] 실시예 246. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2378] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2379] 참조예 12에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(8.90 g, 24.280 mmol),

CuI(2.08 g, 10.920 mmol) 및 PPh₃(2.10 g, 8.010 mmol)를 TEA(80 mL, 24.280 mmol)에 용해시키고, 실온에서 20분 동안 교반한 후, 트리메틸실릴아세틸렌(4.04 mL, 29.130 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 얻어진 여액을 감압농축하여 화합물을 갈색 오일로서 얻었다. 상기 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 수성 암모니아, 물, 및 염수로 차례로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 감압농축한 후, 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-50%)로 정제하여 (1-(2-클로로-5-((1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(7.50 g)을 밝은(off-light) 황색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.19 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.46 (d, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 3H), 1.5-1.44 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.25 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 337.1 (M+H)⁺

[2380] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2381] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(7.47 g, 22.164 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(7.10 g)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.43 (dt, 2H), 2.84-2.82 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.27 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 566.3 (M+H)⁺

[2382] 실시예 247. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-에티닐피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2383] DCM(150 mL) 중 실시예 246에서 제조한 (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(5.00 g, 8.838 mmol) 및 THF 중 1.0M 테트라부틸암모늄 플루오라이드(9.72 mL, 9.721 mmol)의 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-10%)로 정제하여 (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-에티닐피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(4.60 g)을 회백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (br, 1H), 7.60 (br, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.46 (s, 1H), 3.38 (td, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 4H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 494.1 (M+H)⁺

[2384] 실시예 248. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-((3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메틸)-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피롤-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2385] DMF(1.00 mL) 중 실시예 247에서 제조한 (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-에티닐피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(50 mg, 0.101 mmol), 2-((3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메틸)-1-(2,2-디플루오로에틸)-4-요오도-1H-피롤(73 mg, 0.202 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂(14 mg, 0.020 mmol), CuI(12 mg, 0.061 mmol) 및 TEA(0.07 mL, 0.507 mmol)의 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, EA로 희석하고, 물 및 포화 NH₄Cl 용액으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-10%)로 정제하여 (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-((3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메틸)-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피롤-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(60 mg)을 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.48-8.43 (m, 4H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.39-4.32 (m, 3H), 3.88-3.87 (m, 2H), 3.70-3.53 (m, 11H), 2.86-2.83 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 5H), 1.27-1.25 (m, 2H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 651.2 (M+H)⁺

[2386] 실시예 249. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오

로에틸)-1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2387] 2-((3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메틸)-1-(2,2-디플루오로에틸)-4-요오도-1*H*-피롤 250.
1-(2,2-디플루오로에틸)-3-요오도-1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘(37 mg, 0.122 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실
시에 248과 동일한 방법으로 표제 화합물(1 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 674.2 (M+H)⁺

[2388] 실시예 250.
(1-(5-(시클로프로필에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-
일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2389] 단계 1. (1-(2-클로로-5-(시클로프로필에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2390] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 참조예 12에서 제조한 (1-
(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(70 mg, 0.19 mmol) 및 시클로프로필아세틸렌(15
mg, 0.23 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(40 mg)을
황색 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.66-3.61 (dt, 2H),
3.46 (d, 2H), 3.17 (td, 2H), 1.69 (td, 2H), 1.52-1.44 (m, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.82-
0.78 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 305.1(M+H)⁺

[2391] 단계 2. (1-(5-(시클로프로필에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피
리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2392] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클
로로-5-(시클로프로필에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(40 mg, 0.130 mmol)을 사용한 것을 제외
하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(11 mg)을 맑은 오일(clear oil)로서 제조하였다.
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 9.02 (br, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76
(s, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.43-3.38 (td, 2H), 2.83 (m, 1H), 1.74 (td,
2H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.93-0.89 (m, 2H), 0.82-0.80 (m, 2H); MS
(ESI) m/z = 534.2 (M+H)⁺

[2393] 실시예 251. (1-(5-(시클로펜틸에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)
피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2394] 단계 1. (1-(2-클로로-5-(시클로펜틸에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2395] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 참조예 12에서 제조한 (1-
(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(70 mg, 0.190 mmol) 및 시클로펜틸아세틸렌(22
mg, 0.230 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(40 mg)을
황색 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.66-3.62 (dt, 2H),
3.45 (d, 2H), 3.19 (td, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 9H), 1.50-1.45 (m,
2H), 1.04 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 333.2(M+H)⁺

[2396] 단계 2. (1-(5-(시클로펜틸에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리
딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2397] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클
로로-5-(시클로펜틸에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(40 mg, 0.120 mmol)을 사용한 것을 제외하
고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃,
400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.70-
3.65 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.42 (td, 2H), 2.89-2.84 (m, 3H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.80-1.53 (m, 11H),
1.26-1.23 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 562.3 (M+H)⁺

[2398] 실시예 252. (1-(5-(시클로헥실에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)

피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2399] 단계 1. (1-(2-클로로-5-(시클로헥실에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2400] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 참조예 12에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(70 mg, 0.190 mmol) 및 시클로헥실아세틸렌(25 mg, 0.230 mmol)을 각각 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(40 mg)을 황색 오일로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.17 (br, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.41 (dt, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 6H), 1.39-1.35 (m, 4H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 347.2 (M+H) $^+$

[2401] 단계 2. (1-(5-(시클로헥실에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2402] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-(시클로헥실에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(40 mg, 0.115 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.17 (br, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.41 (dt, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 6H), 1.39-1.35 (m, 4H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 576.3 (M+H) $^+$

[2403] 실시예 253. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2404] 단계 1. 4-(4-요오도벤질)모르폴린

[2405] DCM(5 mL) 중 1-(브로모메틸)-4-요오도벤젠(500 mg, 1.680 mmol)의 용액에 DIPEA(379 mg, 3.70 mmol) 및 모르폴린(191 mg, 2.190 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조한 후, 농축하여 4-(4-요오도벤질)모르폴린(480 mg)을 베이지색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.65 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 3.98 (t, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.45 (br, 4H); MS (ESI) m/z = 304.0 (M+H) $^+$

[2406] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2407] TEA(2 mL) 중 단계 1에서 제조한 4-(4-요오도벤질)모르폴린(27 mg, 0.087 mmol), CuI(7 mg, 0.037 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6 mg, 0.008 mmol), 및 PPh_3 (7 mg, 0.027 mmol)의 반응 혼합물에 DMF(1 mL) 중 실시예 247에서 제조한 (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-에티닐피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(41 mg, 0.083 mmol)을 가한 후, 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, DCM으로 희석하고, 셀라이트 필터를 통해 여과하였다. 여액을 진공 증발시킨 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-15%)로 정제하여 (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(5 mg)을 맑은 오일로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 8.28 (br, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.83-3.80 (br, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.69 (br, 4H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 4H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 669.3 (M+H) $^+$

[2408] 실시예 254. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(디메틸아미노)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

- [2409] 단계 1. 1-(4-요오도페닐)-*N,N*-디메틸메탄아민
- [2410] 모르폴린 대신 MeOH 중 2.0M 디메틸아민(1.09 mL, 2.19 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 253의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(400 mg)을 베이지색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.65 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 262.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
- [2411] 단계 2.
(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((디메틸아미노)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2412] 4-(4-요오도벤질)모르폴린 대신 단계 1에서 제조한 1-(4-요오도페닐)-*N,N*-디메틸메탄아민(23 mg, 0.087 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 253의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(5 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 2H), 8.28 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.98-3.96 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.75 (s, 6H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 627.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
- [2413] 실시예 255. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-((디메틸아미노)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2414] 단계 1. 1-(3-요오도페닐)-*N,N*-디메틸메탄아민
- [2415] 1-(브로모메틸)-4-요오도벤젠 대신 1-(브로모메틸)-3-요오도벤젠(400 mg, 1.350 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 253의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(320 mg)을 베이지색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 262.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
- [2416] 단계 2.
(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-((디메틸아미노)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2417] 4-(4-요오도벤질)모르폴린 대신 단계 1에서 제조한 1-(3-요오도페닐)-*N,N*-디메틸메탄아민(23 mg, 0.087 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 253의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(5 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 2H), 8.30-8.27 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 4H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.74 (s, 6H), 1.95 (t, 2H), 1.61-1.54 (m, 4H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 627.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
- [2418] 실시예 256. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(페닐에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2419] 4-(4-요오도벤질)모르폴린 대신 요오도벤젠(17 mg, 0.087 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 253의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(5 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.35 (br, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.73 (br, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.56-1.54 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 2H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 570.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
- [2420] 실시예 257. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-플루오로페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2421] 4-(4-요오도벤질)모르폴린 대신 2-플루오로요오도벤젠(19 mg, 0.087 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예

253의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(2 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96 (br, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.51-3.46 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.55-1.54 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.10 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 588.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2422] 실시예 258. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(피리딘-4-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2423] 4-(4-요오도벤질)모르폴린 대신 4-요오도피리딘(18 mg, 0.087 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 253의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(8 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.64-8.63 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.27 (br, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.62-3.54 (m, 4H), 2.87-2.83 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.13 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 571.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2424] 실시예 259. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(피리딘-2-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2425] 4-(4-요오도벤질)모르폴린 대신 2-요오도피리딘(17 mg, 0.081 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 253의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(6 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.65 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15-8.14 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.59 (td, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 4H), 1.26-1.24 (m, 2H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 571.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2426] 실시예 260. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2427] 4-(4-요오도벤질)모르폴린 대신 3-요오도피리딘(17 mg, 0.081 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 253의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(11 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.28 (br, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 3.98-3.96 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.46 (td, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 4H), 1.25-1.23 (m, 2H), 1.10 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 571.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2428] 실시예 261. (3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(모르폴리노)메탄올

[2429] 단계 1. (3-요오도페닐)(모르폴리노)메탄올

[2430] DCM(5 mL) 중 3-요오도벤조일 클로라이드(350 mg, 1.310 mmol)의 용액에 모르폴린(0.15 mL, 1.710 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-100%)로 정제하여 (3-요오도페닐)(모르폴리노)메탄올(320 mg, 수율 = 77 %)을 맑은 오일로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.77 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 3.83-3.40 (m, 8H); MS (ESI) m/z = 318.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2431] 단계 2. (3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(모르폴리노)메탄올

[2432] 4-(4-요오도벤질)모르폴린 대신 단계 1에서 제조한 (3-요오도페닐)(모르폴리노)메탄올(64 mg, 0.203 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 253의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(32 mg)을 백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.65 (br,

1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.90-3.58 (m, 10H), 3.49 (s, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 4H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 683.3 (M+H)⁺

[2433] 실시예 262. 4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-*N,N*-디메틸벤즈아미드

[2434] 단계 1. 4-요오도-*N,N*-디메틸벤즈아미드

[2435] DCM(10 mL) 중 4-요오도벤조산(1.00 g, 4.030 mmol)의 용액에 MeOH 중 2.0M 디메틸아민(3.02 mL, 6.050 mmol), DIPEA(782 mg, 6.050 mmol) 및 HATU(2.30 g, 6.050 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-100%)로 정제하여 4-요오도-*N,N*-디메틸벤즈아미드(950 mg)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.75 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 276.0 (M+H)⁺

[2436] 단계 2. 4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-*N,N*-디메틸벤즈아미드

[2437] 4-(4-요오도벤질)모르폴린 대신 단계 1에서 제조한 4-요오도-*N,N*-디메틸벤즈아미드(45 mg, 0.162 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 253의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(40 mg)을 백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (br, 1H), 7.63 (br, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.46-3.43 (dt, 2H), 3.12 (br, 3H), 3.01 (br, 3H), 2.84-2.82 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 4H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 641.3 (M+H)⁺

[2438] 실시예 263. 4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(모르폴리노)메탄온

[2439] 단계 1. (4-요오도페닐)(모르폴리노)메탄온

[2440] 디메틸아민 대신 모르폴린(0.53 mL, 6.05 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 262의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.05 g)을 백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.77 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 3.74-3.44 (br, 8H); MS (ESI) m/z = 318.0 (M+H)⁺

[2441] 단계 2. 4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(모르폴리노)메탄온

[2442] 4-(4-요오도벤질)모르폴린 대신 단계 1에서 제조한 (4-요오도페닐)(모르폴리노)메탄온(51 mg, 0.162 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 253의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(25 mg)을 백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (br, 1H), 7.62 (br, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 3.90-3.63 (m, 10H), 3.50 (s, 2H), 3.46-3.43 (dt, 2H), 2.84-2.82 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 683.3 (M+H)⁺

[2443] 실시예 264. 6-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-*N,N*-디메틸피콜린아미드

[2444] 단계 1. 6-브로모-*N,N*-디메틸피콜린아미드

[2445] 4-요오도벤조산 대신 6-브로모피콜린산(1.00 g, 4.950 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 262의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(850 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.65 (t, 1H),

7.61 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 3.09 (d, 6H); MS (ESI) $m/z = 229.0$ (M+H)⁺

[2446] 단계 2. 6-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)-*N,N*-디메틸피롤린아미드

[2447] 4-(4-요오도벤질)모르폴린 대신 단계 1에서 제조한 6-브로모-*N,N*-디메틸피롤린아미드(38 mg, 0.162 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 253의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(8 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.64 (br, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.50-3.43 (td, 2H), 3.14 (d, 6H), 2.85-2.83 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 4H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.10 (s, 3H); MS (ESI) $m/z = 642.3$ (M+H)⁺

[2448] 실시예 265. 6-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-2-일)(모르폴리노)메탄온

[2449] 단계 1. (6-브로모피리딘-2-일)(모르폴리노)메탄온

[2450] 4-요오도벤조산 및 디메틸아민 대신 6-브로모피롤린산(1.00 g, 4.950 mmol) 및 모르폴린(0.53 mL, 6.050 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 262의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(770 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.69-7.64 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 3.78 (s, 4H), 3.69-3.64 (dd, 4H); MS (ESI) $m/z = 271.0$ (M+H)⁺

[2451] 단계 2. 6-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-2-일)(모르폴리노)메탄온

[2452] 4-(4-요오도벤질)모르폴린 대신 단계 1에서 제조한 (6-브로모피리딘-2-일)(모르폴리노)메탄온(44 mg, 0.162 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 253의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(11 mg)을 백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (br, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.67 (br, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.83-3.68 (m, 10H), 3.51 (s, 2H), 3.48 (td, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 4H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.10 (s, 3H); MS (ESI) $m/z = 684.3$ (M+H)⁺

[2453] 실시예 266. 2-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로부틸)프로판-2-올

[2454] 단계 1. 2-(3-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로부틸)프로판-2-올

[2455] 4-에티닐-1-메틸피라졸 및 2-클로로-4-플루오로-5-요오도피리딘 대신 2-(3-에티닐시클로부틸)프로판-2-올(210 mg, 1.500 mmol) 및 참조예 12에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(500 mg, 1.364 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(209 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.13 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.23-3.04 (m, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.30 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.83-1.58 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 3H), 1.13 (d, 6H), 1.04 (d, 3H); MS (ESI) $m/z = 377.2$ (M+H)⁺

[2456] 단계 2. 2-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로부틸)프로판-2-올

[2457] *tert*-부틸 (1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)카르바메이트 대신 단계 1에서 제조한 2-(3-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로부틸)프로판-2-올(104 mg, 0.276 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 17의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(53 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.70 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.05-

8.02 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.25-3.13 (m, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.12 (d, 6H), 1.06 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 606.3 (M+H)⁺

[2458] 실시예 267. (1-(2-((2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2459] 단계 1. 2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민

[2460] 1,4-디옥산(8 mL) 중 2-브로모-4-피리미딘아민(150 mg, 0.862 mmol), 1-(2,2-디플루오로에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(222 mg, 0.862 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂(61 mg, 0.086 mmol), 및 3M K₂CO₃ 용액(0.86 mL, 2.586 mmol)의 반응 혼합물을 90℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, DCM으로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-20%)로 정제하여 2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민(70 mg)을 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.23 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.13 (tt, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.50 (td, 2H); MS (ESI) m/z = 226.1 (M+H)⁺

[2461] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2462] 2-(1-시클로프로필설포닐피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 및 *tert*-부틸 (1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)카르바메이트 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민(32 mg, 0.142 mmol) 및 참조예 53에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(62 mg, 0.156 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 17의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(15 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.40 (d, 1H), 8.25-8.17 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.14 (t, 1H), 4.52 (td, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.33 (t, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.28-1.25 (m, 1H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 588.2 (M+H)⁺

[2463] 실시예 268. (4-메틸-1-(2-((2-(1-(메틸설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올

[2464] 단계 1. 2-(1-(메틸설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민

[2465] *N,N*-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸-1-설포나미드 대신 (1-(메틸설포닐)-4-피라졸일)보론산(330 mg, 1.74 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 49와 동일한 방법으로 표제 화합물(210 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.95 (brs, 2NH), 3.35 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 239.8 (M+H)⁺

[2466] 단계 2. (4-메틸-1-(2-((2-(1-(메틸설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올

[2467] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 대신 참조예 53에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(50 mg, 0.125 mmol) 및 단계 1에서 제조한 2-(1-(메틸설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민(20 mg, 0.084 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.2 mg)을 백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.70 (s, 1H), 8.44 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 602.2 (M+H)⁺

[2468] 실시예 269. (1-(2-((2-(6-플루오로피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-

일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2469] 단계 1. 2-(6-플루오로피리딘-3-일)피리미딘-4-아민

[2470] *N,N*-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸-1-설폰아미드 대신 6-플루오로피리딘-3-보론산(261 mg, 1.853 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 49와 동일한 방법으로 표제 화합물(168 mg)을 회색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.73 (t, 1H), 8.33 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.02 (brs, 2NH); MS (ESI) m/z = 190.8 (M+H) $^+$

[2471] 단계 2. (1-(2-((2-(6-플루오로피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2472] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 대신 참조예 53에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(94 mg, 0.237 mmol) 및 단계 1에서 제조한 2-(6-플루오로피리딘-3-일)피리미딘-4-아민(30 mg, 0.158 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(8.0 mg)을 백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.28 (s, 1H), 8.79 (t, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.36 (m, 2H), 1.99 (brs, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.10 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 553.2 (M+H) $^+$

[2473] 실시예 270. (4-메틸-1-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-((2-(메틸설폰닐)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올

[2474] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 대신 실시예 12의 단계 2에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(100 mg, 0.291 mmol) 및 N^2 -(2-(메틸설폰닐)페닐)피리미딘-2,4-디아민을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(65.8 mg)을 백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 600 MHz) δ 9.14 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.60 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20 (d, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 573.2 (M+H) $^+$

[2475] 실시예 271. (1-(5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-((2-(메틸설폰닐)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2476] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2477] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸 대신 참조예 12에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(150 mg, 0.409 mmol) 및 1-(디플루오로메틸)-4-에티닐-1*H*-피라졸(64 mg, 0.45 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(125.8 mg)을 백색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 381.1 (M+H) $^+$

[2478] 단계 2. (1-(5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-((2-(메틸설폰닐)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2479] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(111 mg, 0.291 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(58.7 mg)을 백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 600 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.60 (t, 1H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20 (d, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 1.64-1.59 (m,

2H), 1.35-1.32 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 609. 2 (M+H)⁺

[2480] 실시예 272. 4-(4-((4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)아미노)피리미딘-2-일)-*N,N*,3-트리메틸-1*H*-피라졸-1-설포아미드

[2481] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 대신 참조예 53에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(78 mg, 0.195 mmol) 및 참조예 50에서 제조한 4-(4-아미노피리미딘-2-일)-*N,N*,3-트리메틸-1*H*-피라졸-1-설포아미드(50 mg, 0.177 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(39.2 mg)을 백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.14 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.59 (t, 1H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 2.60 (s, 3H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.39-1.35 (m, 2H), 0.94 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 645.2 (M+H)⁺

[2482] 실시예 273. 4-(4-((4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)아미노)피리미딘-2-일)-*N,N*-디메틸-1*H*-피라졸-1-설포아미드

[2483] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 대신 참조예 53에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(82 mg, 0.205 mmol) 및 참조예 49에서 제조한 4-(4-아미노피리미딘-2-일)-*N,N*-디메틸-1*H*-피라졸-1-설포아미드(50 mg, 0.186 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(50.2 mg)을 백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.51-1.48 (m, 2H), 1.04 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 631.2 (M+H)⁺

[2484] 실시예 274. 4-(6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)부트-3-인-1-올

[2485] 단계 1. 4-(6-클로로-4-플루오로-3-피리딜)부트-3-인-1-올

[2486] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 3-부트인-1-올(450 mg, 6.41 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(500 mg)을 담황색 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.42 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 3.87 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 1.89 (m, 1H)

[2487] 단계 2. 4-(6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸-1-피페리딜)-3-피리딜)부트-3-인-1-올

[2488] 4-히드록시피페리딘 및 2,4-디클로로-5-요오도피리딘 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(157 mg, 1.21 mmol) 및 단계 1에서 제조한 4-(6-클로로-4-플루오로-3-피리딜)부트-3-인-1-올(220 mg, 1.10 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(140 mg)을 옅은 베이지색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.17 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.84 (br, 2H), 3.66 (dt, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.20 (td, 2H), 2.76 (t, 2H), 1.81 (br, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.05 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 309.0 (M+H)⁺

[2489] 단계 3. 4-(6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)부트-3-인-1-올

[2490] 1,4-디옥산(2 mL) 중 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민(103 mg, 0.39 mmol), Cs₂CO₃(380 mg, 1.17 mmol), Xphos(37 mg, 0.078 mmol), 단계 2에서 제조한 4-(6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸-1-피페리딜)-3-피리딜)부트-3-인-1-올(120 mg, 0.39 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(36 mg, 0.04 mmol)의 현탁액을 5분 동안 질소 가스로 버블링하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 1시간 동안 MW(600W, 120℃)에서 교반하였다. 혼합물을 DCM 및 THF로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM=0-7%)로 정제하여 4-(6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)부트-3-인-

1-올(2.8 mg)을 맑은 오일로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 (br, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.90 (br, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.31 (td, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.79 (t, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 4H), 1.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 538.2 (M+H)⁺

[2491] 실시예 275. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4,4,4-트리플루오로부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2492] 톨루엔(3 mL) 중 실시예 247에서 제조한 (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-에티닐피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(100 mg, 0.203 mmol)의 교반 용액에, 1,1,1-트리플루오로-2-요오도에탄(85 mg, 0.405 mmol)을 실온에서 가하였다. 이 혼합물을 N_2 로 탈기하고, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg, 0.01 mmol)를 가한 후, DPEphos(22 mg, 0.041 mmol) 및 DABCO(5 mg, 0.041 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 7일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EA로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 진공 농축하였다. 조(crude) 생성물을 HPLC(역상, ACN/물 = 10-95%)로 정제하여 (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4,4,4-트리플루오로부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(0.2 mg)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 0.89 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 576.2 (M+H)⁺

[2493] 실시예 276. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-플루오로부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2494] 단계 1. 2-클로로-4-플루오로-5-(4-플루오로부트-1-인일)피리딘

[2495] DCM(10 mL) 중 실시예 274의 단계 1에서 제조한 4-(6-클로로-4-플루오로-3-피리딜)부트-3-인-1-올(480 mg, 2.40 mmol)의 용액에 (디에틸아미노)설퍼 트리플루오라이드(775 mg, 4.81 mmol)를 -10°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -10°C에서 2시간 동안 교반한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 원청하고, EA로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기 상을 진공 증발시킨 후, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-12%)로 정제하여 2-클로로-4-플루오로-5-(4-플루오로부트-1-인일)피리딘(135 mg)을 담황색 오일로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.42 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.61 (dt, 2H), 2.90 (dt, 2H)

[2496] 단계 2. (1-(2-클로로-5-(4-플루오로부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2497] 4-히드록시피페리딘 및 2,4-디클로로-5-요오도피리딘 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(95 mg, 0.737 mmol) 및 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(4-플루오로부트-1-인일)피리딘(135 mg, 0.67 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(82 mg)을 맑은 베이지색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.16 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.59 (dt, 2H), 3.66 (dt, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.22 (td, 2H), 2.89 (dt, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 547.3 (M+H)⁺

[2498] 단계 3. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-플루오로부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2499] 4-(6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸-1-피페리딜)-3-피리딜)부트-3-인-1-올 대신 단계 2에서 제조한 (1-(2-클로로-5-(4-플루오로부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(81 mg, 0.259 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 274의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.8 mg)을 맑은 베이지색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (t, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74 (br, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.62 (dt, 2H), 3.70 (dt, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.41 (td, 2H), 2.91 (dt, 2H), 2.83 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 4H), 1.25 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 540.2 (M+H)⁺

[2500] 실시예 277. (1-(5-(부트-3-엔-1-인-1-일)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미

노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2501] 4-(6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸-1-피페리딘)-3-피리딘)부트-3-인-1-올 대신 실시예 276의 단계 2에서 제조한 (1-(2-클로로-5-(4-플루오로부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(81 mg, 0.259 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 274의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4.6 mg)을 맑은 오일로써 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.73 (br, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.08 (dd, 1H), 5.62 (dd, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.42 (td, 2H), 2.84 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 4H), 1.25 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 520.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2502] 실시예 278. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-((디메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2503] 단계 1. (5-요오도-2-피리딘)메탄올

[2504] MeOH(50 mL) 중 5-요오도피리딘-2-카르복실산(2.0 g, 8.03 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드(1.2 mL, 16.5 mmol)를 주워 온도에서 가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 3시간 동안 가열 환류하였다. 메탄올을 제거하고, 잔사에 EA를 가하고, 포화 NaHCO_3 용액으로 pH를 7.0으로 조절하였다. 유기 상을 분리하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였다. 유기 용매를 제거하여 메틸 5-요오도피리딘-2-카르복실레이트(1.2 g)를 백색 고체로서 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 반응의 다음 단계에서 사용하였다. MeOH(20 mL) 중 메틸 5-요오도피리딘-2-카르복실레이트(1.0 g, 3.80 mmol)의 용액에 소듐 보로히드라이드(360 mg, 9.51 mmol)를 0°C에서 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 메탄올을 제거하고, 잔사에 EA를 가하였다. 염수로 원청한 후, 유기 상을 분리하고, MgSO_4 상에서 건조하였다. 유기용매를 제거하여 생성물인 (5-요오도-2-피리딘)메탄올(900 mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 235.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2505] 단계 2. 2-(클로로메틸)-5-요오도-피리딘 염산염

[2506] 톨루엔(20 mL) 중 단계 1에서 제조한 (5-요오도-2-피리딘)메탄올(900 mg, 3.80 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드(912 mg, 7.66 mmol)를 주워 온도에서 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 잔류 티오닐 클로라이드 및 과량의 용매를 증발에 의해 제거하고, 잔사에 IPE를 가하고, 분쇄하여(triturate) 2-(클로로메틸)-5-요오도-피리딘 염산염(900 mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 253.7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2507] 단계 3. 1-(5-요오도-2-피리딘)-N,N-디메틸-메탄아민

[2508] DCM(5 mL) 중 단계 2에서 제조한 2-(클로로메틸)-5-요오도-피리딘 염산염(250 mg, 0.86 mmol)의 용액에 DIPEA(368 mg, 2.85 mmol) 및 디메틸아민(MeOH 중 2.0M)(0.56 mL, 1.12 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조한 후, 농축하여 1-(5-요오도-2-피리딘)-N,N-디메틸-메탄아민(100 mg)을 베이지색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 262.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2509] 단계 4. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-((디메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2510] TEA(2 mL) 중 단계 3에서 제조한 1-(5-요오도-2-피리딘)-N,N-디메틸-메탄아민(22 mg, 0.081 mmol), CuI(7 mg, 0.036 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$ (6 mg, 0.008 mmol), 및 트리페닐포스핀(7 mg, 0.027 mmol)의 반응 혼합물에 DMF(1 mL) 중 실시예 247에서 제조한 (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-에티닐피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(40 mg, 0.081 mmol)을 가한 후, 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, DCM으로 희석하고, 셀라이트 필터로 여과하였다. 여액을 진공 증발시킨 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-12%)로 정제하여 (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-((디메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(4.8 mg)을 맑은 오일로써 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.80-7.67 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.39 (s, 6H), 1.85-1.52 (m, 8H), 1.10 (s, 3H); MS (ESI) m/z =

628.2 (M+H)⁺

- [2511] 실시예 279. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2512] 단계 1. 1-((5-요오도-2-피리딜)메틸)-4-메틸-피페라진
- [2513] 디메틸아민 대신 1-메틸피페라진(113 mg, 1.12 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 278의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(120 mg)을 베이지색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 318.0 (M+H)⁺
- [2514] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2515] 1-(5-요오도-2-피리딜)-*N,N*-디메틸-메탄아민 대신 단계 1에서 제조한 1-((5-요오도-2-피리딜)메틸)-4-메틸-피페라진(32 mg, 0.101 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 278의 단계 4와 동일한 방법으로 표제 화합물(2.4 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.26 (s, 1H) 7.76 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.44 (td, 2H), 3.08 (br, 4H), 2.92 (br, 4H), 2.82 (m, 1H), 1.84-1.55 (m, 8H), 1.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 683.3 (M+H)⁺
- [2516] 실시예 280. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올
- [2517] 단계 1. 2-클로로-4-플루오로-5-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘
- [2518] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 트리메틸실릴아세틸렌(1.24 g, 12.62 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.0 g)을 맑은 오일로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 227.9 (M+H)⁺
- [2519] 단계 2. 2-클로로-5-에티닐-4-플루오로-피리딘
- [2520] DCM(3 mL) 중 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘(2.0 g, 8.782 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액(THF 중 1.0M)(8.78 mL, 8.782 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 가하고, DCM으로 추출하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-20%)로 정제하여 2-클로로-5-에티닐-4-플루오로-피리딘(1.5 g)을 담황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 159.9 (M+H)⁺
- [2521] 단계 3. 2-클로로-4-플루오로-5-(2-(3-피리딜)에티닐)피리딘
- [2522] TEA(35 mL) 중 3-요오도피리딘(2.17 g, 10.61 mmol), CuI(826 mg, 4.34 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl(787 mg, 0.96 mmol), 및 트리페닐포스핀(834 mg, 3.18 mmol)의 반응 혼합물에 단계 2에서 제조한 2-클로로-5-에티닐-4-플루오로-피리딘(1.5 g, 9.64 mmol)을 가한 후, 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, EA로 희석하고, 셀라이트 필터로 여과하였다. 여액을 진공 증발시킨 후, 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-30%)로 정제하여 2-클로로-4-플루오로-5-(2-(3-피리딜)에티닐)피리딘(0.6 g)을 담황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 232.8 (M+H)⁺
- [2523] 단계 4. 1-(2-클로로-5-(2-(3-피리딜)에티닐)-4-피리딜)-4-메틸-피페리딘-4-올
- [2524] 4-히드록시피페리딘 및 2,4-디클로로-5-요오도피리딘 대신 4-메틸피페리딘-4-올(55 mg, 0.473 mmol) 및 단계 3에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(2-(3-피리딜)에티닐)피리딘(100 mg, 0.43 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(100 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 328.0 (M+H)⁺
- [2525] 단계 5. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올
- [2526] 1,4-디옥산(2 mL) 중 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민(40 mg, 0.15 mmol)의

용액에, 단계 4에서 제조한 1-(2-클로로-5-(2-(3-피리딜)에티닐)-4-피리딜)-4-메틸-피페리딘-4-올(50 mg, 0.150 mmol), Cs₂CO₃(149 mg, 0.46 mmol), BrettPhos(17 mg, 0.030 mmol), BrettPhos Pd G1 메틸 t-부틸 에테르 어덕트(adduct)(12 mg, 0.020 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 상 분리를 통해 여과하였다. 여액을 진공 증발시킨 후, 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-10%)로 정제하여 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올(12.2 mg)을 맑은 오일로서 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (br, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.82 (dt, 2H), 3.42 (td, 2H), 2.83 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 557.2 (M+H)⁺

[2527] 실시예 281. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2528] 단계 1. 2-클로로-4-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘

[2529] 4-히드록시피페리딘 및 2,4-디클로로-5-요오도피리딘 대신 4-메톡시-4-메틸-피페리딘(61 mg, 0.473 mmol) 및 실시예 280의 단계 3에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(2-(3-피리딜)에티닐)피리딘(100 mg, 0.43 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(123 mg)을 맑은 베이지색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 342.0 (M+H)⁺

[2530] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2531] 1-(2-클로로-5-(2-(3-피리딜)에티닐)-4-피리딜)-4-메틸-피페리딘-4-올 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)-5-(피리딘-3-일에티닐)피리딘(35 mg, 0.102 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 280의 단계 5와 동일한 방법으로 표제 화합물(19.2 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 3.79 (dd, 2H), 3.34 (td, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.02 (dd, 2H), 1.73 (td, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 571.2 (M+H)⁺

[2532] 실시예 282. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-(피리딘-3-일에티닐)-4-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2533] 단계 1. 8-(2-클로로-5-(2-(3-피리딜)에티닐)-4-피리딜)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸

[2534] 4-히드록시피페리딘 및 2,4-디클로로-5-요오도피리딘 대신 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸 HCl염(58 mg, 0.32 mmol) 및 실시예 280의 단계 3에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(2-(3-피리딜)에티닐)피리딘(75 mg, 0.32 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(112 mg)을 맑은 베이지색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 354.0 (M+H)⁺

[2535] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-(피리딘-3-일에티닐)-4-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2536] 1-(2-클로로-5-(2-(3-피리딜)에티닐)-4-피리딜)-4-메틸-피페리딘-4-올 대신 단계 1에서 제조한 8-(2-클로로-5-(2-(3-피리딜)에티닐)-4-피리딜)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(35 mg, 0.099 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 280의 단계 5와 동일한 방법으로 표제 화합물(19.6 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.75 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.04-1.78 (m, 8H), 1.53 (m, 2H), 1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 583.2 (M+H)⁺

[2537] 실시예 283. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-(피리딘-3-일에티닐)-4-(1-옥사-7-아자스피로

[3.5]노난-7-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2538] 단계 1. 7-(2-클로로-5-(2-(3-피리딜)에틸닐)-4-피리딜)-1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난

[2539] 4-히드록시피페리딘 및 2,4-디클로로-5-요오도피리딘 대신 1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난(41 mg, 0.32 mmol) 및 실시예 280의 단계 3에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(2-(3-피리딜)에틸닐)피리딘(75 mg, 0.32 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(106 mg)을 밝은 베이지색 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 339.9 (M+H)⁺

[2540] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-(피리딘-3-일에틸닐)-4-(1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2541] 1-(2-클로로-5-(2-(3-피리딜)에틸닐)-4-피리딜)-4-메틸-피페리딘-4-올 대신 단계 1에서 제조한 7-(2-클로로-5-(2-(3-피리딜)에틸닐)-4-피리딜)-1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난(35 mg, 0.103 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 280의 단계 5와 동일한 방법으로 표제 화합물(10.1 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.75 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 3.59-3.53 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 2.51 (t, 2H), 2.21-2.08 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.22 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 569.1 (M+H)⁺

[2542] 실시예 284. 5-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-2-메틸펜트-4-인-2-올

[2543] 단계 1. 5-(6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-2-메틸펜트-4-인-2-올

[2544] 트리메틸실릴아세틸렌 대신 2-메틸펜트-4-인-2-올(81 mg, 0.82 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 246의 단계 1와 동일한 방법으로 표제 화합물(151 mg)을 담황색 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.06 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.75 (td, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.69 (td, 2H), 1.44 (dt, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.03 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 337.0 (M + H)⁺

[2545] 단계 2. 5-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-2-메틸펜트-4-인-2-올

[2546] 1-(2-클로로-5-(2-(3-피리딜)에틸닐)-4-피리딜)-4-메틸-피페리딘-4-올 대신 단계 1에서 제조한 5-(6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-2-메틸펜트-4-인-2-올(35 mg, 0.104 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 280의 단계 5와 동일한 방법으로 표제 화합물(26.6 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.46 (br, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.91 (dd, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.29 (td, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.68 (s, 2H), 1.71 (td, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.39 (s, 6H), 1.22 (m, 2H), 1.04 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 566.3 (M+H)⁺

[2547] 실시예 285. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-모르폴리노부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2548] 단계 1. (1-(2-클로로-5-(4-모르폴리노부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2549] ACN(30 mL) 중 4-브로모-1-부틴(1.0 g, 7.52 mmol) 및 탄산칼륨(3.12 g, 22.56 mmol)의 용액에 모르폴린(721 mg, 8.27 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EA로 희석하고, 염수로 세척한 후, 유기 상을 상 분리를 통해 여과하였다. 유기 상을 진공 증발시켜 생성물인 4-부트-3-인일모르폴린(300 mg)을 황색 오일로서 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 반응의 다음 단계에서 사용하였다. TEA(2 mL) 중 참조예 12에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(120 mg, 0.327 mmol), CuI(28 mg, 0.147 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl(23 mg, 0.033 mmol), 및 트리페닐포스핀(29 mg, 0.108 mmol)의 반응 혼합물에 4-부트-3-인일모르폴린(46 mg, 0.327 mmol)을 가한 후, 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, EA로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 진공 증발시키고, 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-60%)로 정제하여 (1-(2-클로로-5-(4-모르폴리노부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-

4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(24 mg)을 담황색 오일로서 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.74 (br, 4H), 3.65 (dt, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.20 (td, 2H), 2.66 (s, 4H), 2.52 (br, 4H), 1.71 (td, 2H), 1.47 (td, 2H), 1.05 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 378.0 (M+H)⁺

[2550] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-모르폴리노부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2551] 1-(2-클로로-5-(2-(3-피리딜)에티닐)-4-피리딜)-4-메틸-피페리딘-4-올 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-(4-모르폴리노부트-1-인-1-일)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(24 mg, 0.064 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 280의 단계 5와 동일한 방법으로 표제 화합물(6.6 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.37 (td, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.69 (s, 4H), 2.54 (m, 4H), 1.79 (dt, 2H), 1.58-1.52 (m, 4H), 1.26 (m, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 607.3 (M+H)⁺

[2552] 실시예 286. 3-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)옥세탄-3-올

[2553] 단계 1. 3-(3-(6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)옥세탄-3-올

[2554] 트리메틸실릴아세틸렌 대신 3-프로프-2-인일옥세탄-3-올(44 mg, 0.393 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 246의 단계 1와 동일한 방법으로 표제 화합물(66 mg)을 담황색 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.15 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.63 (dd, 4H), 4.02 (s, 1H), 3.67 (dd, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.17 (td, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.71 (td, 2H), 1.42 (dd, 2H), 1.02 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 351.0 (M+H)⁺

[2555] 단계 2. 3-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)옥세탄-3-올

[2556] 1-(2-클로로-5-(2-(3-피리딜)에티닐)-4-피리딜)-4-메틸-피페리딘-4-올 대신 단계 1에서 제조한 3-(3-(6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)옥세탄-3-올(33 mg, 0.094 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 280의 단계 5와 동일한 방법으로 표제 화합물(4 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (br, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.65 (dd, 4H), 3.67 (dd, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.33 (td, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.84 (m, 1H), 1.75 (td, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.22 (m, 4H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 580.2 (M+H)⁺

[2557] 실시예 287. 5-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)펜트-4-인-2-올

[2558] 단계 1. 5-(6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)펜트-4-인-2-올

[2559] 트리메틸실릴아세틸렌 대신 4-펜틴-2-올(33 mg, 0.393 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 246의 단계 1와 동일한 방법으로 표제 화합물(55 mg)을 담황색 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.11 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.64 (dd, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.15 (td, 2H), 2.60 (d, 2H), 2.33 (br, 1H), 1.70 (td, 2H), 1.40 (dd, 2H), 1.29 (d, 3H), 1.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 323.0 (M+H)⁺

[2560] 단계 2. 5-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)펜트-4-인-2-올

[2561] 1-(2-클로로-5-(2-(3-피리딜)에티닐)-4-피리딜)-4-메틸-피페리딘-4-올 대신 단계 1에서 제조한 5-(6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)펜트-4-인-2-올(33 mg, 0.102 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 280의 단계 5와 동일한 방법으로 표제 화합물(6.3 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (br, 1H), 7.59 (s,

1H), 6.96 (d, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.64 (dd, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.33 (td, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 1.75 (td, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.35 (d, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 555.2 (M+H)⁺

[2562] 실시예 288. *N*-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드

[2563] 단계 1. *N*-(3-(6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드

[2564] 트리메틸실릴아세틸렌 대신 2,2,2-트리플루오로-*N*-프로프-2-인일-아세트아미드(59 mg, 0.393 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 246의 단계 1와 동일한 방법으로 표제 화합물(53 mg)을 담황색 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.17 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.64 (d, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.20 (td, 2H), 1.42 (d, 2H), 1.04 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 390.0 (M+H)⁺

[2565] 단계 2. *N*-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드

[2566] 1-(2-클로로-5-(2-(3-피리딜)에티닐)-4-피리딜)-4-메틸-피페리딘-4-올 대신 단계 1에서 제조한 *N*-(3-(6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(33 mg, 0.085 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 280의 단계 5와 동일한 방법으로 표제 화합물(1.6 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (br, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.64 (dd, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.32 (td, 2H), 2.83 (m, 1H), 1.75 (td, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.22 (m, 2H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 619.2 (M+H)⁺

[2567] 실시예 289. 4-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드

[2568] 단계 1. 4-(3-(6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드

[2569] 트리메틸실릴아세틸렌 대신 4-프로파길티오모르폴린 1,1-디옥사이드(68 mg, 0.393 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 246의 단계 1와 동일한 방법으로 표제 화합물(77 mg)을 담황색 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.16 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.18 (td, 2H), 3.14 (s, 8H), 1.78 (td, 2H), 1.40 (d, 2H), 1.02 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 412.0 (M+H)⁺

[2570] 단계 2. 4-(3-(6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드

[2571] 1-(2-클로로-5-(2-(3-피리딜)에티닐)-4-피리딜)-4-메틸-피페리딘-4-올 대신 단계 1에서 제조한 4-(3-(6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드(33 mg, 0.080 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 280의 단계 5와 동일한 방법으로 표제 화합물(2.3 mg)을 맑은 오일로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.64 (br, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.32 (td, 2H), 3.16 (s, 8H), 2.83 (m, 1H), 1.75 (td, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.22 (m, 2H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 641.2 (M+H)⁺

[2572] 실시예 290. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2573] 2-((3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메틸)-1-(2,2-디플루오로에틸)-4-요오도-1*H*-피롤 대신 5-요오도-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸(106 mg, 0.405 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 248과 동일한 방법으로 표제 화합

물(1 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.84(s,1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.04-3.03 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.77-1.76 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 3H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 628.2 (M+H)⁺

[2574] 실시예 291. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-(트리플루오로메틸)티아졸-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2575] 2-((3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메틸)-1-(2,2-디플루오로에틸)-4-요오도-1*H*-피롤 대신 2-요오도-4-(트리플루오로메틸)티아졸(34 mg, 0.122 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 248과 동일한 방법으로 표제 화합물(1 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (d, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (bs, 1H), 7.78 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 4H), 2.92-2.82 (m, 1H), 1.56-1.55 (m, 6H), 1.27-1.24 (m, 3H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 645.1 (M+H)⁺

[2576] 실시예 292. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2577] 2-((3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메틸)-1-(2,2-디플루오로에틸)-4-요오도-1*H*-피롤 대신 5-요오도-2-(트리플루오로메틸)티아졸(34 mg, 0.122 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 248과 동일한 방법으로 표제 화합물(2 mg)을 회백색 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (d, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (bs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 4H), 2.87-2.83 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 4H), 1.28-1.27 (m, 2H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 645.1 (M+H)⁺

[2578] 실시예 293. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민 포르메이트

[2579] 단계 1. 1-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민

[2580] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 1-(4-플루오로-4-피페리딜)-*N,N*-디메틸-메탄아민 HCl(83 mg, 0.424 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(227 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) δ 8.22 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (d, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.47 (d, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.87-1.71 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 376.1 (M+H)⁺

[2581] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민 포르메이트

[2582] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민(141 mg, 0.377 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ 10.28 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.46-8.44 (m, 2H), 8.37 (bs, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.32-3.21 (m, 7H), 2.22 (s, 6H), 2.04-1.79 (m, 6H), 1.34-1.23 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 605.2 (M+H)⁺

[2583] 실시예 294. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민 포르메이트

[2584] 단계 1. 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민

[2585] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 *N,N*-디메틸-2-(4-피페리딜)에탄아민(66 mg, 0.424 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(170 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$

(CDCl₃, 400MHz) δ 8.21 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.03 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.81 (d, 2H), 1.59-1.40 (m, 5H); MS (ESI) m/z = 372.1 (M+H)⁺

[2586] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민 포르메이트

[2587] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민(140 mg, 0.377 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.26 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (d, 2H), 8.25 (s, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (bs, 1H), 4.00 (d, 2H), 3.86 (s, 3H) 3.30-3.25 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 3H), 1.36-1.25 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 601.3 (M+H)⁺

[2588] 실시예 295. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2589] 단계 1. 1-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민

[2590] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 *N,N*-디메틸-1-(4-피페리딜)메탄아민 HCl(66 mg, 0.424 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(124 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.06 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.86 (t, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.18 (d, 2H), 1.88 (d, 2H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 358.2 (M+H)⁺

[2591] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2592] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민(135 mg, 0.377 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(17 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.34 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57-7.56 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 4.13 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.92-2.81 (m, 3H), 2.27-2.22 (m, 8H), 1.96 (d, 2H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.54-1.38 (m, 4H), 1.25-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 587.2 (M+H)⁺

[2593] 실시예 296. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2594] 단계 1. 1-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민

[2595] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 *N,N*-디메틸-1-(4-메틸-4-피페리딜)메탄아민 HCl(82 mg, 0.424 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(233 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.14 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.14 (s, 2H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.43-1.38 (m, 2H), 0.98 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 372.1 (M+H)⁺

[2596] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2597] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(1-(2-

클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민(140 mg, 0.377 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(12 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (brs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.22 (s, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 4H), 1.28-1.21 (m, 3H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 601.3 (M+H)⁺

[2598] 실시예 297. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(2-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민 포르메이트

[2599] 단계 1. 8-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데칸

[2600] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 대신 2-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데칸 HCl(81 mg, 0.424 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(140 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.46-3.30 (m, 7H), 2.63-2.55 (m, 4H), 2.41 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.77-1.66 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 370.2 (M+H)⁺

[2601] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(2-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민 포르메이트

[2602] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 8-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데칸(140 mg, 0.377 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(10 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 2H), 8.24 (s, 2H), 8.14 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (brs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (brs, 1H), 3.48-3.24 (m, 7H), 2.75-2.68 (m, 3H), 1.76-1.65 (m, 9H), 1.34-1.25 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 599.3 (M+H)⁺

[2603] 실시예 298. *N*-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민

[2604] 단계 1. 1-(1-(2-클로로-5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민

[2605] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 *N,N*-디메틸-1-(4-피페리딜)메탄아민 HCl(76 mg, 0.424 mmol) 및 참조예 51에서 제조한 2-클로로-5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(111 mg, 0.424 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(72 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.61-3.56 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.21 (d, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.38-1.23 (m, 2H), 1.15-1.00 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 384.1 (M+H)⁺

[2606] 단계 2. *N*-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민

[2607] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(1-(2-클로로-5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민(72 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.52 (brs, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.22 (s, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 4H), 1.28-1.21 (m, 3H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 601.3 (M+H)⁺

- [2608] 실시예 299. *N*-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민
- [2609] 단계 1. 1-(1-(2-클로로-5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민
- [2610] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 *N,N*-디메틸-1-(4-메틸-4-피페리딜)메탄아민 HCl(82 mg, 0.424 mmol) 및 참조예 51에서 제조한 2-클로로-5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(111 mg, 0.424 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(120 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.48-3.38 (m, 3H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 2H), 0.93-0.90 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 398.1 (M+H) $^+$
- [2611] 단계 2. *N*-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민
- [2612] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(1-(2-클로로-5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민(75 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45-8.42 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.40 (brs, 1H), 7.14 (d, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.29 (t, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.23 (s, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 4H), 1.26-1.04 (m, 11H); MS (ESI) m/z = 627.2 (M+H) $^+$
- [2613] 실시예 300. *N*-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민
- [2614] 단계 1. 1-(1-(2-클로로-5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민
- [2615] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 1-(4-플루오로-4-피페리딜)-*N,N*-디메틸-메탄아민 HCl(83 mg, 0.424 mmol) 및 참조예 51에서 제조한 2-클로로-5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(111 mg, 0.424 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(140 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.61 (d, 2H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.25 (d, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.79-1.50 (m, 2H), 0.99-0.79 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 402.1 (M+H) $^+$
- [2616] 단계 2. *N*-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민
- [2617] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(1-(2-클로로-5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민(76 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(7 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.82 (brs, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.43 (brs, 1H), 7.15 (brs, 1H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.27 (t, 2H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.52 (d, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.26-1.04 (m, 8H); MS (ESI) m/z = 632.2 (M+H) $^+$
- [2618] 실시예 301. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [2619] 단계 1. 1-(1-(2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민

- [2620] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 *N,N*-디메틸-1-(4-피페리딜)메탄아민 HCl(47 mg, 0.263 mmol) 및 참조예 52에서 제조한 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(75 mg, 0.263 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(75 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 408.2 (M+H)⁺
- [2621] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [2622] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(1-(2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민(75 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(25 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.27 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.55 (brs, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.12 (t, 1H), 4.53-4.46 (m, 2H), 4.12 (d, 2H), 2.93-2.82 (m, 3H), 2.26-2.21 (m, 8H), 2.09-1.95 (m, 4H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 637.3 (M+H)⁺
- [2623] 실시예 302. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [2624] 단계 1.
- 1-(1-(2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민
- [2625] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 *N,N*-디메틸-1-(4-메틸-4-피페리딜)메탄아민 HCl(51 mg, 0.263 mmol) 및 참조예 52에서 제조한 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(75 mg, 0.263 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(159 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 422.2 (M+H)⁺
- [2626] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [2627] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(1-(2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민(78 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(14 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.25-8.24 (m, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.46 (brs, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.10 (t, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.22 (s, 2H), 1.87 (brs, 1H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 4H), 1.23-1.21 (m, 2H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 651.2 (M+H)⁺
- [2628] 실시예 303. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [2629] 단계 1. 2-(1-(2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민
- [2630] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 *N,N*-디메틸-2-(4-피페리딜)에탄아민(41 mg, 0.263 mmol) 및 참조예 52에서 제조한 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(75 mg, 0.263 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(159 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 422.2 (M+H)⁺
- [2631] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [2632] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(2-

클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민 (78 mg, 0.188 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(9 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.54 (brs, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.12 (t, 1H), 4.55-4.47 (m, 2H), 4.10 (d, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.53-2.49 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.91 (d, 2H), 1.61-1.46 (m, 7H), 1.26-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 651.3 (M+H)⁺

[2633] 실시예 304. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-(히드록시메틸)시클로hexan-1-올

[2634] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)-1-(히드록시메틸)시클로hexan-1-올

[2635] DMA(8 mL) 중 2-클로로-4-플루오로-5-요오도피리딘(500 mg, 1.942 mmol), (1*s*,4*s*)-4-아미노-1-(히드록시메틸)시클로hexan-1-올(282 mg, 1.942 mmol), 및 DIPEA(0.68 mL, 3.885 mmol)의 현탁액을 60℃ 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후, EA로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-15%)로 정제하여 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)-1-(히드록시메틸)시클로hexan-1-올(580 mg)을 얻었다. MS (ESI) m/z = 383.2 (M+H)⁺

[2636] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-(히드록시메틸)시클로hexan-1-올

[2637] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)-1-(히드록시메틸)시클로hexan-1-올(215 mg, 0.563 mmol) 및 1-(디플루오로메틸)-4-에티닐-1*H*-피라졸(80 mg, 0.563 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(230 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 397.0 (M+H)⁺

[2638] 단계 3. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-(히드록시메틸)시클로hexan-1-올

[2639] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-(히드록시메틸)시클로hexan-1-올(165 mg, 0.415 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(80 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.71 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36-8.34 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.06-3.03 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 626.2 (M+H)⁺

[2640] 실시예 305. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2641] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2642] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸 대신 참조예 12에서 제조한 (1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(188 mg, 0.511 mmol) 및 1-(디플루오로메틸)-4-에티닐-1*H*-피라졸(80 mg, 0.563 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(130 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 381.0 (M+H)⁺

[2643] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2644] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(57 mg, 0.151 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3 mg)을 고체로서 제조하

였다. $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz) δ 8.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 4H), 1.29-1.23 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 610.2 (M+H)⁺

[2645] 실시예 306. (1*R*,3*S*)-3-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로펜탄-1-올

[2646] 단계 1. (1*R*,3*S*)-3-(((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로펜탄-1-올

[2647] (1*s*,4*s*)-4-아미노-1-(히드록시메틸)시클로헥산-1-올 대신 (1*R*,3*S*)-3-(아미노메틸)시클로펜탄-1-올(224 mg, 1.942 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 304의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(490 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 352.9 (M+H)⁺

[2648] 단계 2. (1*R*,3*S*)-3-(((2-클로로-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로펜탄-1-올

[2649] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸 대신 단계 1에서 제조한 (1*R*,3*S*)-3-(((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로펜탄-1-올(198 mg, 0.563 mmol) 및 1-(디플루오로메틸)-4-에티닐-1*H*-피라졸(80 mg, 0.563 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(220 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 367.0 (M+H)⁺

[2650] 단계 3. (1*R*,3*S*)-3-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로펜탄-1-올

[2651] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1*R*,3*S*)-3-(((2-클로로-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로펜탄-1-올(152 mg, 0.415 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.2 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz) δ 8.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.63 (brs, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.87-1.66 (m, 4H), 1.48-1.44 (m, 3H), 1.29-1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 596.2 (M+H)⁺

[2652] 실시예 307. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올

[2653] 단계 1. (1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올

[2654] (1*s*,4*s*)-4-아미노-1-(히드록시메틸)시클로헥산-1-올 대신 (1*r*,4*r*)-4-(아미노메틸)시클로헥산-1-올(224 mg, 1.942 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 304의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(510 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 366.9 (M+H)⁺

[2655] 단계 2. (1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올

[2656] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸 대신 단계 1에서 제조한 (1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올(206 mg, 0.563 mmol) 및 1-(디플루오로메틸)-4-에티닐-1*H*-피라졸(80 mg, 0.563 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(190 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 381.0 (M+H)⁺

[2657] 단계 3. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올

[2658] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올(158 mg, 0.415 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.3 mg)을 고체

로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50-8.44 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.04 (brs, 1H), 6.31-6.28 (m, 1H), 4.49-4.48 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 4H), 1.34-1.22 (m, 5H), 1.09-1.00 (m, 5H); MS (ESI) m/z = 610.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2659] 실시예 308. ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[2660] 단계 1. ((1s,4s)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[2661] (1s,4s)-4-아미노-1-(히드록시메틸)시클로헥산-1-올 대신 ((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)메탄올(251 mg, 1.942 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 304의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(470 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 366.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2662] 단계 2. ((1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[2663] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸 대신 단계 1에서 제조한 ((1s,4s)-4-((2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올(206 mg, 0.563 mmol) 및 1-(디플루오로메틸)-4-에티닐-1*H*-피라졸(80 mg, 0.563 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(180 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 381.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2664] 단계 3. ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[2665] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 ((1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올(158 mg, 0.415 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.3 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.40 (d, 2H), 5.50 (d, 1H), 3.73 (brs, 1H), 1.82-1.67 (m, 4H), 1.60-1.51 (m, 3H), 1.34-1.23 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 610.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2666] 실시예 309.

5-((1-(시클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-*N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-*N*⁴-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민

[2667] 단계 1. 2-클로로-*N*-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-요오도피리딘-4-아민

[2668] (1s,4s)-4-아미노-1-(히드록시메틸)시클로헥산-1-올 대신 (1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥산-1-아민(1.21 g, 7.769 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 304의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(590 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 393.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2669] 단계 2. 2-클로로-5-((1-(시클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-*N*-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-4-아민

[2670] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-*N*-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-요오도피리딘-4-아민(150 mg, 0.381 mmol) 및 1-(시클로프로필메틸)-4-에티닐-1*H*-피라졸(56 mg, 0.381 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(116 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 412.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2671] 단계 3. 5-((1-(시클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-*N*²-(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-*N*⁴-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민

[2672] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 2-클로로-5-((1-(시클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-*N*-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-4-

아민(116 mg, 0.283 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5.6 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (brs, 1H), 7.31 (brs, 1H), 5.45 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.76-1.60 (m, 7H), 1.36-1.23 (m, 7H), 0.56-0.54 (m, 2H), 0.41-0.37 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 641.3 (M+H) $^+$

[2673] 실시예 310. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민

[2674] 단계 1. 2-클로로-5-((1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)- N -((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-4-아민

[2675] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1H-피라졸 대신 실시예 309의 단계 1에서 제조한 2-클로로- N -((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-요오도피리딘-4-아민(150 mg, 0.381 mmol) 및 1-(디플루오로메틸)-4-에티닐-1H-피라졸(59 mg, 0.381 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(115 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 408.1 (M+H) $^+$

[2676] 단계 2. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민

[2677] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-5-((1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)- N -((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-4-아민(115 mg, 0.283 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5.2 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ 8.64 (d, 2H), 8.43 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 7.86 (t, 1H), 7.49 (brs, 1H), 7.30 (brs, 1H), 5.52 (d, 1H), 3.68 (brs, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.73-1.57 (m, 7H), 1.36-1.26 (m, 7H); MS (ESI) m/z = 637.3 (M+H) $^+$

[2678] 실시예 311. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민

[2679] 단계 1. 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)- N -((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-4-아민

[2680] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1H-피라졸 대신 실시예 309의 단계 1에서 제조한 2-클로로- N -((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-요오도피리딘-4-아민(150 mg, 0.381 mmol) 및 1-(2,2-디플루오로에틸)-4-에티닐-1H-피라졸(54 mg, 0.381 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(119 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 422.1 (M+H) $^+$

[2681] 단계 2. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)- N^4 -((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민

[2682] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)- N -((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-4-아민(119 mg, 0.283 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(8.9 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (brs, 1H), 7.30 (brs, 1H), 6.39 (t, 1H), 5.47 (d, 1H), 4.68 (t, 1H), 3.69 (brs, 1H), 2.10 (s, 8H), 1.76-1.59 (m, 8H), 1.34-1.24 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 651.3 (M+H) $^+$

[2683] 실시예 312. N^2 -(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-5-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민

- [2684] 단계 1. 2-클로로-N-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민
- [2685] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1H-피라졸 대신 실시예 309의 단계 1에서 제조한 2-클로로-N-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-요오도피리딘-4-아민(150 mg, 0.381 mmol) 및 4-에티닐-1-메틸-1H-피라졸(40 mg, 0.381 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(98 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 372.0 (M+H)⁺
- [2686] 단계 2. N²-(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-N⁴-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민
- [2687] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-N-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민(98 mg, 0.264 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.7 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 9H), 1.95-1.72 (m, 9H), 1.46-1.43 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 601.2 (M+H)⁺
- [2688] 실시예 313. 5-((1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)에티닐)-N²-(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-N⁴-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민
- [2689] 단계 1. 2-클로로-5-((1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)에티닐)-N-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-4-아민
- [2690] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1H-피라졸 대신 실시예 309의 단계 1에서 제조한 2-클로로-N-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-요오도피리딘-4-아민(150 mg, 0.381 mmol) 및 1-시클로프로필-4-에티닐-1H-피라졸(50 mg, 0.381 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(105 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 398.0 (M+H)⁺
- [2691] 단계 2. 5-((1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)에티닐)-N²-(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-N⁴-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-2,4-디아민
- [2692] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-5-((1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)에티닐)-N-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)피리딘-4-아민(105 mg, 0.264 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(12.1 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.27-7.26 (m, 2H), 3.84 (brs, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 9H), 1.93-1.70 (m, 8H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.29-1.09 (m, 8H); MS (ESI) m/z = 627.3 (M+H)⁺
- [2693] 실시예 314. N²-(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-N⁴-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민
- [2694] 단계 1. 2-클로로-N-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민
- [2695] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1H-피라졸 대신 실시예 309의 단계 1에서 제조한 2-클로로-N-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-요오도피리딘-4-아민(150 mg, 0.381 mmol) 및 4-에티닐-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸(61 mg, 0.381 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(112 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 426.1 (M+H)⁺
- [2696] 단계 2. N²-(2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-N⁴-((1s,4s)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민

- [2697] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-클로로-*N*-((1*s*,4*s*)-4-((디메틸아미노)메틸)시클로헥실)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-아민(112 mg, 0.264 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(12.1 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 3.85 (brs, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.94-1.72 (m, 8H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 5H); MS (ESI) *m/z* = 655.3 (M+H)⁺
- [2698] 실시예 315. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올
- [2699] 단계 1. 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올
- [2700] (1*s*,4*s*)-4-아미노-1-(히드록시메틸)시클로헥산-1-올 대신 4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올(922 mg, 5.827 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 304의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.17 g)을 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 395.9 (M+H)⁺
- [2701] 단계 2. 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올
- [2702] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올(151 mg, 0.381 mmol) 및 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸(40 mg, 0.381 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(100 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 374.0 (M+H)⁺
- [2703] 단계 3. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올
- [2704] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올(99 mg, 0.264 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.9 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.04 (brs, 1H), 2.42-2.37 (m, 8H), 1.80-1.78 (m, 4H), 1.45-1.27 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* = 603.3 (M+H)⁺
- [2705] 실시예 316. 1-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올
- [2706] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올
- [2707] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸 대신 실시예 315의 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올(151 mg, 0.381 mmol) 및 1-시클로프로필-4-에티닐-1*H*-피라졸(50 mg, 0.381 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(90 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* = 400.0 (M+H)⁺
- [2708] 단계 2. 1-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올
- [2709] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올(106 mg, 0.264 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4.8 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 3.86-3.68 (m, 4H), 3.05 (brs, 1H), 2.43-2.37 (m, 10H), 1.45-1.07 (m, 10H); MS (ESI) *m/z* = 629.3 (M+H)⁺

- [2710] 실시예 317. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올
- [2711] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올
- [2712] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸 대신 실시예 315의 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올(151 mg, 0.381 mmol) 및 4-에티닐-1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸(61 mg, 0.381 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(110 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 428.0 (M+H)⁺
- [2713] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올
- [2714] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-4-올(113 mg, 0.264 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.2 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.74 (s, 1H), 8.50-8.39 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 7H), 2.03 (s, 1H), 1.83-1.20 (m, 11H); MS (ESI) m/z = 657.2 (M+H)⁺
- [2715] 실시예 318. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [2716] 단계 1. 3-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸
- [2717] (1*s*,4*s*)-4-아미노-1-(히드록시메틸)시클로헥산-1-올 대신 3-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸(980 mg, 5.827 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 304의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.0 g)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 405.9 (M+H)⁺
- [2718] 단계 2. 3-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸
- [2719] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸 대신 단계 1에서 제조한 3-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸(150 mg, 0.37 mmol) 및 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸(39 mg, 0.37 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(101 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 384.0 (M+H)⁺
- [2720] 단계 3. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [2721] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 3-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸(101.3 mg, 0.264 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(10.2 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 613.2 (M+H)⁺
- [2722] 실시예 319. *N*-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민
- [2723] 단계 1. 3-(2-클로로-5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸
- [2724] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸 대신 실시예 318의 단계 1에서 제조한 3-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸(150 mg, 0.37 mmol) 및 1-시클로프로필-4-에티닐-1*H*-피라졸(49 mg, 0.37 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(108 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 410.0 (M+H)⁺
- [2725] 단계 2. *N*-(5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-

2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민

- [2726] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 3-(2-클로로-5-((1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸(113 mg, 0.264 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(11.8 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 639.3 (M+H)⁺
- [2727] 실시예 320. *N*-(5-((1-(시클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민
- [2728] 단계 1. 3-(2-클로로-5-((1-(시클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸
- [2729] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸 대신 실시예 318의 단계 1에서 제조한 3-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸(150 mg, 0.37 mmol) 및 1-(시클로프로필메틸)-4-에티닐-1*H*-피라졸(54 mg, 0.37 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(103 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 424.1 (M+H)⁺
- [2730] 단계 2. *N*-(5-((1-(시클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민
- [2731] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 3-(2-클로로-5-((1-(시클로프로필메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸(104 mg, 0.245 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(14.4 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 653.3 (M+H)⁺
- [2732] 실시예 321. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [2733] 단계 1. 3-(2-클로로-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸
- [2734] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸 대신 실시예 318의 단계 1에서 제조한 3-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸(150 mg, 0.37 mmol) 및 1-(디플루오로메틸)-4-에티닐-1*H*-피라졸(53 mg, 0.37 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(102 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 420.0 (M+H)⁺
- [2735] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [2736] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 3-(2-클로로-5-((1-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸(103 mg, 0.245 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(17.3 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 663.3 (M+H)⁺
- [2737] 실시예 322. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [2738] 단계 1. 3-(2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸
- [2739] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸-1*H*-피라졸 대신 실시예 318의 단계 1에서 제조한 3-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸(150 mg, 0.37 mmol) 및 1-(2,2-디플루오로에틸)-4-에티닐-1*H*-피라졸(58 mg, 0.37 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(106 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 434.1 (M+H)⁺
- [2740] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-

4-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

- [2741] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 3-(2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸(106 mg, 0.245 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(12.6 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 663.3 (M+H)⁺
- [2742] 실시예 323. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올
- [2743] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올
- [2744] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 *cis*-4-아미노-1-메틸시클로헥산올(45 mg, 0.35 mmol) 및 참조예 52에서 제조한 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(100 mg, 0.35 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(104 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 395.0 (M+H)⁺
- [2745] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올
- [2746] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올(104 mg, 0.264 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(16.3 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 624.2 (M+H)⁺
- [2747] 실시예 324. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [2748] 단계 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [2749] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 *cis*-(4-아미노시클로헥실)메탄올 HCl(58 mg, 0.35 mmol) 및 참조예 52에서 제조한 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(100 mg, 0.35 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(104 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 395.0 (M+H)⁺
- [2750] 단계 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [2751] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올(104 mg, 0.264 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(10.3 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 624.3 (M+H)⁺
- [2752] 실시예 325. 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올
- [2753] 단계 1. 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올
- [2754] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 2-((1*s*,4*s*)-4-아미노시클로헥실)프로판-2-올(55 mg, 0.35 mmol) 및 참조예 52에서 제조한 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(100 mg, 0.35 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(111 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 423.0 (M+H)⁺

- [2755] 단계 2. 2-((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올
- [2756] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-((1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올(112 mg, 0.264 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5.2 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 652.3 (M+H)⁺
- [2757] 실시예 326. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올
- [2758] 단계 1. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올
- [2759] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 *cis*-4-아미노-1-메틸시클로헥산올(43 mg, 0.336 mmol) 및 참조예 19에서 제조한 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(100 mg, 0.336 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(60 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 407.0 (M+H)⁺
- [2760] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올
- [2761] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올(58 mg, 0.143 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(14.1 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 3.47 (brs, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 4H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 4H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 636.2 (M+H)⁺
- [2762] 실시예 327. ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [2763] 단계 1. ((1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [2764] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 *cis*-(4-아미노시클로헥실)메탄올 HCl(56 mg, 0.336 mmol) 및 참조예 19에서 제조한 2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(100 mg, 0.336 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(51 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 407.0 (M+H)⁺
- [2765] 단계 2. ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [2766] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올(58 mg, 0.143 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(9.4 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 4.38-4.37 (m, 1H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.44-3.43 (d, 2H), 3.05-3.03 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 2H), 1.99-1.68 (m, 8H), 1.46-1.26 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 636.2 (M+H)⁺
- [2767] 실시예 328. 1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로

메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올

[2768] 단계 1. 1-(1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올

[2769] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 1-(피페리딘-4-일)에탄-1-올(36 mg, 0.276 mmol) 및 참조예 23에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(80 mg, 0.276 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(60 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 399.0 (M+H)⁺

[2770] 단계 2. 1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올

[2771] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올(105 mg, 0.264 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.2 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.46-8.43 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 3H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.61 (brs, 1H), 1.56-1.52 (m, 4H), 1.27-1.23 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 628.2 (M+H)⁺

[2772] 실시예 329. 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)프로판-2-올

[2773] 단계 1. 2-(1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)프로판-2-올

[2774] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 2-(피페리딘-4-일)프로판-2-올(40 mg, 0.276 mmol) 및 참조예 23에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(80 mg, 0.276 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(100 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 413.0 (M+H)⁺

[2775] 단계 2. 2-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)프로판-2-올

[2776] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)프로판-2-올(100 mg, 0.242 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4.2 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.46-8.43 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.21 (d, 2H), 2.92-2.82 (m, 3H), 2.00-1.98 (d, 1H), 1.64-1.51 (m, 7H), 1.26-1.24 (m, 8H); MS (ESI) m/z = 642.2 (M+H)⁺

[2777] 실시예 330. 1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)시클로프로판-1-올

[2778] 단계 1. 1-(1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)시클로프로판-1-올

[2779] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 1-(피페리딘-4-일)시클로프로판-1-올(39 mg, 0.276 mmol) 및 참조예 23에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(80 mg, 0.276 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(97 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 411.0 (M+H)⁺

[2780] 단계 2.

1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)시클로프로판-1-올

[2781] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)시클로프로판-1-올(108 mg, 0.264 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4.7 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45-8.42 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.22 (d, 2H), 2.94-2.82 (m, 3H), 1.95-1.52 (m, 11H), 1.28-1.22 (m, 3H), 0.82-0.79 (m, 1H), 0.57-0.54 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 640.2 (M+H)⁺

[2782] 실시예 331. ((1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올

[2783] 단계 1. ((1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올

[2784] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 ((1*R*,5*S*,6*r*)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올(31 mg, 0.276 mmol) 및 참조예 23에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(80 mg, 0.276 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(93 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 383.0 (M+H)⁺

[2785] 단계 2. ((1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올

[2786] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올(93 mg, 0.242 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.8 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.22 (d, 2H), 2.94-2.82 (m, 3H), 1.95-1.52 (m, 11H), 1.28-1.22 (m, 3H), 0.82-0.79 (m, 1H), 0.57-0.54 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 612.2 (M+H)⁺

[2787] 실시예 332. ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)메탄올

[2788] 단계 1. ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)메탄올

[2789] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)메탄올 HCl(49 mg, 0.276 mmol) 및 참조예 23에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(80 mg, 0.276 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(100 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 411.0 (M+H)⁺

[2790] 단계 2. ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)메탄올

[2791] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)메탄올(101 mg, 0.245 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.1 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.02 (brs, 2H), 3.47 (d, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.56-

1.52 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 5H), 1.03-1.00 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 640.2 (M+H)⁺

[2792] 실시예 333. ((1S,5S)-3-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-일)메탄올

[2793] 단계 1. ((1S,5S)-3-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-일)메탄올

[2794] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 ((1S,5S)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-일)메탄올(31 mg, 0.276 mmol) 및 참조예 23에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(80 mg, 0.276 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(93 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 383.0 (M+H)⁺

[2795] 단계 2. ((1S,5S)-3-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-일)메탄올

[2796] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1S,5S)-3-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-일)메탄올(94 mg, 0.245 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 4H), 2.87-2.86 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.35-1.24 (m, 9H), 1.03-0.91 (m, 4H), 0.67-0.65 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 612.2 (M+H)⁺

[2797] 실시예 334. 1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-온

[2798] 단계 1. 1-(1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-온

[2799] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 1-(4-피페리딜)에탄온(44 mg, 0.345 mmol) 및 참조예 23에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(80 mg, 0.276 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(121 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 397.0 (M+H)⁺

[2800] 단계 2. 1-(1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-온

[2801] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)에탄-1-온(97 mg, 0.245 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(7.5 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 626.2 (M+H)⁺

[2802] 실시예 335. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2803] 단계 1. 2-(1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민

[2804] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신

N,N-디메틸-2-(피페리딘-4-일)에탄-1-아민(27 mg, 0.173 mmol) 및 참조예 23에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(50 mg, 0.173 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(55 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 426.0 (M+H)⁺

[2805] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2806] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민(64 mg, 0.151 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4.1 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.09 (d, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.92 (d, 2H), 1.63-1.61 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 6H), 1.28-1.24 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 655.2 (M+H)⁺

[2807] 실시예 336. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[2808] 단계 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[2809] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 *cis*-(4-아미노시클로헥실)메탄올 HCl(29 mg, 0.173 mmol) 및 참조예 23에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(50 mg, 0.173 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(70 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 430.0 (M+H)⁺

[2810] 단계 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[2811] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올(65 mg, 0.151 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4.6 g)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.56 (d, 2H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 4H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 2H), 1.29-1.20 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 628.2 (M+H)⁺

[2812] 실시예 337. 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올

[2813] 단계 1. 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올

[2814] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 2-((1*s*,4*s*)-4-아미노시클로헥실)프로판-2-올(29 mg, 0.173 mmol) 및 참조예 23에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(50 mg, 0.173 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(64 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 430.0 (M+H)⁺

[2815] 단계 2. 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올

[2816] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올(64 mg, 0.151 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.8

mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (brs, 1H), 7.37 (brs, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 5H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.44-1.27 (m, 7H); MS (ESI) m/z = 656.3 (M+H)⁺

[2817] 실시예 338. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올

[2818] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올

[2819] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올 HCl(29 mg, 0.173 mmol) 및 참조예 23에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(50 mg, 0.173 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(69 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 430.0 (M+H)⁺

[2820] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올

[2821] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올(61 mg, 0.151 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4.8 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46-8.45 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.74-3.67 (m, 3H), 3.41-3.30 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 2H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 632.2 (M+H)⁺

[2822] 실시예 339. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2823] 단계 1. 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘

[2824] 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 4-에티닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸(2.03 g, 11.654 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물(890 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 304.2 (M+H)⁺

[2825] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2826] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (1*s*,4*s*)-4-아미노시클로헥산-1-올 HCl(50 mg, 0.329 mmol) 및 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(100 mg, 0.329 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(60 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 399.0 (M+H)⁺

[2827] 단계 3. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2828] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(83 mg, 0.207 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.2 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.19 (brs, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.74 (q, 2H), 3.97 (brs, 1H), 3.66-3.65 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 1.94-1.70 (m, 10H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.31-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 628.2

(M+H)⁺

- [2829] 실시예 340. ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [2830] 단계 1. ((1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [2831] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 ((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)메탄올 HCl(55 mg, 0.329 mmol) 및 실시예 339의 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(100 mg, 0.329 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(92 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 413.0 (M+H)⁺
- [2832] 단계 2. ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [2833] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올(86 mg, 0.207 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5.2 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.32 (brs, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 4.74 (q, 2H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.54 (d, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.00-1.67 (m, 8H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 642.3 (M+H)⁺
- [2834] 실시예 341. (1S,3S)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2835] 단계 1. (1S,3S)-3-((2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2836] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (1S,3S)-3-아미노시클로헥산-1-올 HCl(50 mg, 0.329 mmol) 및 실시예 339의 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(100 mg, 0.329 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(92 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 399.0 (M+H)⁺
- [2837] 단계 2. (1S,3S)-3-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2838] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1S,3S)-3-((2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(83 mg, 0.207 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.1 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 3H), 4.99 (d, 1H), 4.74 (q, 2H), 4.17-4.16 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 4H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 628.2 (M+H)⁺
- [2839] 실시예 342. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올
- [2840] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올
- [2841] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올(44 mg, 0.329 mmol) 및 실시예 339의 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-

((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(100 mg, 0.329 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(100 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 417.0 (M+H)⁺

[2842] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올

[2843] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올(86 mg, 0.207 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.2 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.74 (q, 2H), 3.96 (d, 2H), 3.73 (d, 2H), 3.32 (t, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.16 (t, 1H), 1.75-1.56 (m, 4H), 1.30-1.21 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 646.2 (M+H)⁺

[2844] 실시예 343. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올

[2845] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올

[2846] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 피페리딘-3-올(33 mg, 0.329 mmol) 및 실시예 339의 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(100 mg, 0.329 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(87 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 385.0 (M+H)⁺

[2847] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올

[2848] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올(80 mg, 0.207 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.4 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 4.73 (q, 2H), 4.04 (brs, 1H), 3.56-3.48 (m, 3H), 3.36-3.34 (m, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 4H), 1.29-1.21 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 614.1 (M+H)⁺

[2849] 실시예 344. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올

[2850] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올

[2851] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 *cis*-4-아미노-1-메틸시클로헥산올(43 mg, 0.329 mmol) 및 실시예 339의 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(100 mg, 0.329 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(155 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 413.0 (M+H)⁺

[2852] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올

[2853] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-메틸시클로헥산-1-올(155 mg, 0.377 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.7 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.20-7.18 (m, 2H), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.74 (q, 2H), 3.50 (brs, 1H), 2.84-2.79 (m,

1H), 1.87-1.83 (m, 3H), 1.75-1.53 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.28-1.21 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 642.2 (M+H)⁺

[2854] 실시예 345. N²-(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-N⁴-((1s,4s)-4-((2-플루오로에틸)아미노)시클로헥실)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민

[2855] 단계 1. (1s,4s)-N¹-(2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-N⁴-(2-플루오로에틸)시클로헥산-1,4-디아민

[2856] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (1s,4s)-N¹-(2-플루오로에틸)시클로헥산-1,4-디아민(53 mg, 0.329 mmol) 및 실시예 339의 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(100 mg, 0.329 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(167 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 444.0 (M+H)⁺

[2857] 단계 2. N²-(2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)-N⁴-((1s,4s)-4-((2-플루오로에틸)아미노)시클로헥실)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2,4-디아민

[2858] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-N¹-(2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-N⁴-(2-플루오로에틸)시클로헥산-1,4-디아민(167 mg, 0.377 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(8.1 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.59 (s, 1H), 8.46-8.43 (m, 2H), 8.30 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 4.80-4.61 (m, 3H), 3.93 (brs, 1H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.99 (brs, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 6H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.26-1.23 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 673.2 (M+H)⁺

[2859] 실시예 346. 2-((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올

[2860] 단계 1. 2-((1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올

[2861] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 2-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)프로판-2-올(52 mg, 0.329 mmol) 및 실시예 339의 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(100 mg, 0.329 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(166 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 441.0 (M+H)⁺

[2862] 단계 2. 2-((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올

[2863] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-((1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로판-2-올(166 mg, 0.377 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.8 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.54 (s, 1H), 8.37-8.35 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.94 (d, 1H), 4.74 (q, 2H), 3.98 (brs, 1H), 3.06-2.82 (m, 3H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 4H), 1.54-1.17 (m, 12H); MS (ESI) m/z = 670.2 (M+H)⁺

[2864] 실시예 347. 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올

[2865] 단계 1. 7-(2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피

로[3.5]노난-2-올

- [2866] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올(51 mg, 0.329 mmol) 및 실시예 339의 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(100 mg, 0.329 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(165 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 441.0 (M+H)⁺
- [2867] 단계 2. 7-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올
- [2868] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 7-(2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-2-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-올(165 mg, 0.377 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.4 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.74 (q, 2H), 3.50-3.47 (m, 4H), 3.06-2.83 (m, 3H), 2.06-1.80 (m, 8H), 1.54-1.23 (m, 7H); MS (ESI) m/z = 668.2 (M+H)⁺
- [2869] 실시예 348. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2870] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2871] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(43 mg, 0.329 mmol) 및 실시예 339의 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(100 mg, 0.329 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(155 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 413.0 (M+H)⁺
- [2872] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [2873] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(156 mg, 0.377 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.9 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.74 (q, 2H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.67-3.45 (m, 4H), 3.28-2.82 (m, 3H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.56-1.54 (m, 4H), 1.28-1.27 (m, 3H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 642.2 (M+H)⁺
- [2874] 실시예 349. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [2875] 단계 1. 2-(1-(2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민
- [2876] 4-(트리플루오로메틸)피페리딘 HCl 및 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘 대신 *N,N*-디메틸-2-(피페리딘-4-일)에탄-1-아민(51 mg, 0.329 mmol) 및 실시예 339의 단계 1에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(100 mg, 0.329 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(165 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 413.0 (M+H)⁺
- [2877] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-

(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

- [2878] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민(166 mg, 0.377 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.9 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.51 (brs, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 4.74 (q, 2H), 4.13 (d, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.94 (d, 2H), 1.78-1.43 (m, 6H), 1.31-1.27 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 669.3 (M+H)⁺
- [2879] 실시예 350. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-메틸옥세탄-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2880] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((3-메틸옥세탄-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2881] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 54에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((3-메틸옥세탄-3-일)에티닐)피리딘(0.20 g, 0.886 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(126 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.01 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.05-5.03 (d, 1H), 4.87-4.86 (d, 2H), 4.51-4.49 (d, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.43-3.40 (t, 1H), 1.79-1.75 (t, 4H), 1.72-1.71 (d, 7H)
- [2882] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-메틸옥세탄-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2883] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((3-메틸옥세탄-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(126 mg, 0.393 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.5 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.41-8.38 (t, 2H), 8.14-8.07 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 6.92-6.91 (d, 1H), 6.10-6.05 (m, 1H), 5.65-5.64 (d, 2H), 5.40-5.25 (m, 3H), 4.91-4.90 (d, 3H), 4.82-4.81 (d, 2H), 4.57-4.55 (d, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 1.93-1.92 (d, 7H), 1.87-1.84 (t, 6H)
- [2884] 실시예 351. 1-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로부탄-1-올
- [2885] 단계 1. 1-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로부탄-1-올
- [2886] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 55에서 제조한 1-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)시클로부탄-1-올(0.20 g, 0.886 mmol) 및 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(137 mg, 1.064 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(273 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.05 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.10-4.07 (t, 2H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.36-3.31 (q, 2H), 3.29-3.28 (d, 3H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.56-1.52 (q, 2H), 1.03 (d, 2H)
- [2887] 단계 2. 1-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로부탄-1-올
- [2888] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)시클로부탄-1-올(273 mg, 0.815 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.1 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.45-8.42 (t, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.93-6.92 (d, 1H), 4.91-4.90 (d, 1H), 3.82-3.77 (q, 2H), 3.55-3.44 (m, 4H), 2.54-2.53 (d, 2H), 2.50 (d, 2H), 1.92-1.90 (t, 4H), 1.88-1.77 (m, 4H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.26 (d, 3H)
- [2889] 실시예 352. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(옥세탄-3-일에티

닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2890] 단계 1. (1-(2-클로로-5-(옥세탄-3-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2891] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 56에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(옥세탄-3-일에티닐)피리딘(0.20 g, 0.886 mmol) 및 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(146 mg, 1.134 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(248 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.12 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.89-4.74 (q, 2H), 4.77-4.74 (q, 2H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.23-3.17 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.20-1.18 (q, 2H), 1.04 (s, 3H)

[2892] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(옥세탄-3-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2893] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-(옥세탄-3-일에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(248 mg, 0.773 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(17.1 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.63(s, 1H), 8.44-8.39 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.95-6.93 (d, 1H), 4.93-4.90 (q, 2H), 4.81-4.78 (q, 2H), 4.15-4.11 (q, 1H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.49-3.44 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 1.80-1.76 (q, 2H), 1.60-1.53 (m, 4H), 1.25-1.23 (t, 2H), 1.09-1.06 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 550.2 (M+H)⁺

[2894] 실시예 353. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(옥세탄-3-일에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2895] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-(옥세탄-3-일에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2896] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 56에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(옥세탄-3-일에티닐)피리딘(0.20 g, 0.886 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(241 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.98-7.95 (d, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.03-5.01 (d, 1H), 4.89-4.86 (q, 2H), 4.75-4.72 (t, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.39-3.38 (d, 1H), 1.74 (m, 4H), 1.70 (m, 4H)

[2897] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(옥세탄-3-일에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2898] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-(옥세탄-3-일에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(241 mg, 0.784 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.8 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.48-8.41 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.08-7.06 (d, 1H), 5.36-5.34 (d, 1H), 4.97-4.94 (q, 2H), 4.81-4.79 (d, 2H), 4.17-4.13 (t, 1H), 3.97-3.96 (d, 1H), 3.70-3.68 (d, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 4H), 1.82 (d, 2H), 1.71-1.67 (q, 2H), 1.56-1.53 (q, 2H), 1.25-1.19 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 536.1 (M+H)⁺

[2899] 실시예 354. 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)옥세탄-3-올

[2900] 단계 1. 3-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)옥세탄-3-올

[2901] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 57에서 제조한 3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)옥세탄-3-올(0.20 g, 0.879 mmol) 및 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(136 mg, 1.054 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(252 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.18 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.84 (s, 4H), 3.73-3.70 (d, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.43-1.40 (d, 2H),

1.26-1.23 (t, 1H), 1.01 (s, 3H)

[2902] 단계 2. 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)옥세탄-3-올

[2903] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 3-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)옥세탄-3-올(252 mg, 0.748 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(59.9 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.57(s, 1H), 8.38-8.30 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.28 (t, 1H), 4.87-4.80 (q, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.22-3.20 (d, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.48-1.44 (q, 4H), 1.21 (s, 2H), 0.99 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 566.1 (M+H)⁺

[2904] 실시예 355. 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로푸란-3-올

[2905] 단계 1. 3-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로푸란-3-올

[2906] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 58에서 제조한 3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로푸란-3-올(0.20 g, 0.828 mmol) 및 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(128 mg, 0.993 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(272 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.15 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.33-2.31 (m, 2H), 1.71-1.63(m, 2H), 1.44-1.40 (t, 2H), 0.99 (s, 3H)

[2907] 단계 2. 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로푸란-3-올

[2908] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 3-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로푸란-3-올(272 mg, 0.775 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.2 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.44-8.42 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 6.92-6.91 (d, 1H), 4.13-3.94 (m, 4H), 3.77-3.74 (m, 3H), 3.51-3.46 (m, 4H), 2.85-2.83 (t, 2H), 2.39-2.35 (q, 2H), 1.80-1.78 (t, 2H), 1.59-1.54 (q, 4H), 1.26-1.24 (q, 2H), 1.03 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 580.2 (M+H)⁺

[2909] 실시예 356. 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1s,4s)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로푸란-3-올

[2910] 단계 1. 3-((6-클로로-4-(((1s,4s)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로푸란-3-올

[2911] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 58에서 제조한 3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로푸란-3-올(0.20 g, 0.828 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(262 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.97-7.91 (d, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.24-5.15 (d, 2H), 4.04-3.85 (m, 6H), 3.45-3.39 (d, 2H), 2.31 (s, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.19-1.17 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 337.0 (M+H)⁺

[2912] 단계 2. 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1s,4s)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로푸란-3-올

[2913] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 3-((6-클로로-4-(((1s,4s)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로푸란-3-올(262 mg, 0.778 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.8 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.57 (s, 1H), 8.46-8.44 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (s, 1H),

7.00-6.98 (d, 1H), 5.66-5.65 (d, 1H), 4.15-3.97 (m, 8H), 3.91-3.89 (t, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.92-1.84 (q, 6H), 1.65-1.62 (t, 2H), 1.55-1.53 (q, 2H), 1.25 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 566.2 (M+H)⁺

[2914] 실시예 357. 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2*H*-피란-3-올

[2915] 단계 1. 3-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2*H*-피란-3-올

[2916] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 59에서 제조한 3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2*H*-피란-3-올(0.16 g, 0.606 mmol) 및 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(94 mg, 0.728 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(213 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.76-3.53 (m, 6H), 3.35 (s, 2H), 3.18-3.13 (t, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 3H), 1.39-1.35 (d, 2H), 0.97 (s, 3H)

[2917] 단계 2. 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2*H*-피란-3-올

[2918] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 3-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로-2*H*-피란-3-올(213 mg, 0.584 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4.4 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.42-8.37 (q, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.90-6.89 (d, 1H), 3.78-3.73 (t, 4H), 3.69-3.63 (q, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 4H), 2.87-2.83 (q, 1H), 2.07-2.02 (q, 2H), 1.92-1.90 (t, 1H), 1.83-1.82 (d, 2H), 1.79-1.72 (m, 4H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.05 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 594.2 (M+H)⁺

[2919] 실시예 358. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2920] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2921] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 60에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘(0.30 g, 1.431 mmol) 및 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(221 mg, 1.717 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(431 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.06 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.37 (s, 1H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.94-0.90 (t, 2H), 0.79-0.76 (t, 2H)

[2922] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[2923] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(300 mg, 1.01 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.9 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44-8.40 (t, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.46-3.44 (d, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.67 (brs, 4H), 1.77-1.75 (d, 1H), 1.58-1.53 (d, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.25-1.23 (d, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.00 (s, 2H), 0.73 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 548.2 (M+H)⁺

[2924] 실시예 359. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[2925] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

- [2926] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 60에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘(0.30 g, 1.431 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(390 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.95 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.09-5.07 (d, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.39-3.36 (t, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.77-1.76 (d, 4H), 1.74-1.73 (t, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.00-0.97 (q, 2H), 0.73-0.72 (t, 2H)
- [2927] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [2928] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(250 mg, 0.82 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4.4 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.44-8.42 (d, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.01-7.00 (d, 1H), 5.72-5.70 (d, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 1.93-1.92 (d, 4H), 1.87-1.83 (d, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.69-1.64 (q, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 2H), 1.24-1.22 (t, 2H), 0.79 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 534.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
- [2929] 실시예 360. ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [2930] 단계 1. ((1s,4s)-4-((2-클로로-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [2931] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 31에서 제조한 1-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)-4-메틸피페라진(95 mg, 0.276 mmol) 및 ((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)메탄올(46 mg, 0.359 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(91.9 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.06 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, 2H), 7.27-7.25 (d, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.38-5.36 (d, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.46-3.37 (q, 4H), 2.42 (brs, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.81-1.78 (d, 2H), 1.66-1.62 (d, 6H), 1.28-1.26 (d, 2H)
- [2932] 단계 2. ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [2933] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1s,4s)-4-((2-클로로-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올(91.9 mg, 0.203 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.4 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.44-8.41 (t, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52-7.48 (t, 1H), 7.35-7.33 (d, 1H), 7.02-7.00 (d, 1H), 5.81-5.79 (d, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.52-3.50 (d, 2H), 2.84-2.82 (t, 3H), 2.77-2.63 (q, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.06-2.03 (d, 4H), 1.93-1.86 (t, 4H), 1.80-1.76 (d, 2H), 1.71-1.70 (d, 2H), 1.54-1.52 (t, 2H), 1.33-1.29 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 683.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
- [2934] 실시예 361. (1r,4r)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올
- [2935] 단계 1. (1r,4r)-4-((2-클로로-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올
- [2936] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 31에서 제조한 1-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)-4-메틸피페라진(95 mg, 0.276 mmol) 및 *trans*-4-(아미노메틸)시클로헥산을 HCl(60 mg, 0.359 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(95.4 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.06 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, 2H), 7.29-7.27 (d, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.21-5.18 (t, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.47 (s,

3H), 3.04-3.00 (t, 2H), 2.43 (brs, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.99-1.96 (d, 2H), 1.83-1.80 (d, 2H), 1.56-1.54 (t, 1H), 1.27-1.21 (q, 2H), 1.08-1.05 (d, 2H)

[2937] 단계 2. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로hexan-1-올

[2938] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로hexan-1-올(95.4 mg, 0.211 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4.8 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45-8.42 (t, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.48-7.46 (d, 2H), 7.36-7.34 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.22-3.19 (t, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.52 (brs, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.06-2.04 (d, 2H), 1.94-1.91 (d, 2H), 1.54-1.53 (q, 2H), 1.33-1.30 (d, 2H), 1.23-1.20 (q, 4H); MS (ESI) m/z = 682.2 (M+H)⁺

[2939] 실시예 362. (5*s*,8*s*)-8-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-아자스피로[4.5]데칸-2-온

[2940] 단계 1. (5*s*,8*s*)-8-((2-클로로-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-아자스피로[4.5]데칸-2-온

[2941] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로hexan-1-올 대신 참조예 31에서 제조한 1-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)-4-메틸피페라진(95 mg, 0.276 mmol) 및 (5*s*,8*s*)-8-아미노-1-아자스피로[4.5]데칸-2-온 HCl(74 mg, 0.359 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(74.7 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.58 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.47-7.45 (d, 2H), 7.29-7.27 (d, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.25-5.23 (d, 1H), 3.48-3.47 (d, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.43 (brs, 6H), 2.26-2.21 (d, 4H), 2.19-2.17 (d, 2H), 2.00-1.97 (d, 2H), 1.83-1.75 (q, 4H), 1.62-1.56 (t, 4H)

[2942] 단계 2. (5*s*,8*s*)-8-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-아자스피로[4.5]데칸-2-온

[2943] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (5*s*,8*s*)-8-((2-클로로-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)-1-아자스피로[4.5]데칸-2-온(74.7 mg, 0.152 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.0 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.46-8.44 (t, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.53-7.48 (t, 2H), 7.37-7.35 (d, 2H), 7.01-7.00 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.44-5.42 (d, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.10-3.06 (t, 1H), 2.87-2.81 (m, 4H), 2.44-2.40 (t, 2H), 2.20-2.17 (d, 2H), 2.05-2.01 (t, 2H), 1.78-1.73 (t, 4H), 1.60-1.53 (m, 4H), 1.45-1.43 (t, 1H), 1.31-1.20 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 722.2 (M+H)⁺

[2944] 실시예 363. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸시클로hexan-1-올

[2945] 단계 1. (1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸시클로hexan-1-올

[2946] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로hexan-1-올 대신 참조예 31에서 제조한 1-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)-4-메틸피페라진(95 mg, 0.276 mmol) 및 *trans*-4-(아미노메틸)-1-메틸-시클로hexan-1-올 HCl(65 mg, 0.359 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(94.1 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, 2H), 7.30-7.28 (d, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.18-5.17 (d, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.08-3.05 (t, 2H), 2.42 (brs, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.79-1.76 (d, 2H), 1.71-1.64 (m, 3H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.15-1.12 (d, 2H)

- [2947] 단계 2. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸시클로헥산-1-올
- [2948] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸시클로헥산-1-올(94.1 mg, 0.201 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(0.9 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.48-7.46 (d, 2H), 7.36-7.34 (d, 2H), 7.14-7.13 (d, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.31-3.28 (t, 2H), 2.85-2.74 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 1.88-1.85 (d, 2H), 1.77-1.74 (t, 3H), 1.54-1.51 (m, 4H), 1.48 (s, 2H), 1.30-1.26 (d, 4H); MS (ESI) m/z = 697.2 (M+H)⁺
- [2949] 실시예 364. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올
- [2950] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올
- [2951] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 41에서 제조한 4-((2-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피리미딘-5-일)메틸)모르폴린(254 mg, 0.596 mmol) 및 4-메틸피페리딘-4-올(65 mg, 0.567 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(98.1 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.71 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.86-3.82 (q, 1H), 3.74-3.71 (t, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.49-3.41 (m, 2H), 2.49-2.47 (t, 4H), 1.87-1.84 (q, 2H), 1.75-1.72 (d, 2H), 1.34 (s, 3H)
- [2952] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올
- [2953] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올(98.1 mg, 0.229 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.9 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.72 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.45-8.44 (d, 2H), 8.26-8.22 (d, 3H), 6.93-6.91 (d, 1H), 4.04-4.01 (d, 2H), 3.75-3.73 (t, 4H), 3.60-3.50 (m, 6H), 2.84 (s, 1H), 2.50 (s, 4H), 1.96-1.92 (t, 2H), 1.88-1.85 (d, 2H), 1.56-1.55 (d, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.26-1.24 (d, 2H)
- [2954] 실시예 365. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메톡시피페리딘-4-올
- [2955] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메톡시피페리딘-4-올
- [2956] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 41에서 제조한 4-((2-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피리미딘-5-일)메틸)모르폴린(254 mg, 0.596 mmol) 및 4-메톡시피페리딘-4-올(73 mg, 0.567 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(99.3 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.71 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.85-3.81 (d, 2H), 3.74-3.71 (t, 5H), 3.53 (s, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.49-2.47 (t, 4H), 1.93-1.90 (d, 2H), 1.77-1.73 (t, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.26-1.22 (d, 3H)
- [2957] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메톡시피페리딘-4-올
- [2958] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메톡시피페리딘-4-올(99.3 mg, 0.224 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.4 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.71(s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.44-8.43 (d, 2H), 8.30-8.28 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.04-7.03 (d, 1H), 3.97-3.94 (d, 2H), 3.74-3.72 (t, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.49-3.44 (t, 2H), 3.26-3.25

(d, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.50-2.48 (t, 4H), 2.04-2.01 (d, 2H), 1.81 (t, 2H), 1.55-1.53 (t, 2H), 1.25-1.22 (t, 5H)

[2959] 실시예 366. 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)-4-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2960] 단계 1. 8-(2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸

[2961] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 41에서 제조한 4-((2-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피리미딘-5-일)메틸)모르폴린(254 mg, 0.596 mmol) 및 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(80 mg, 0.567 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(74.1 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.70 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.88-3.85 (t, 2H), 3.81-3.80 (d, 2H), 3.78-3.72 (m, 4H), 3.52-3.45 (m, 4H), 2.48-2.46 (t, 4H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 6H)

[2962] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)-4-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2963] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 8-(2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(74.1 mg, 0.163 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.8 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.71 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.45-8.44 (d, 2H), 8.20 (s, 2H), 6.96-6.95 (d, 1H), 3.96-3.89 (m, 4H), 3.75-3.67 (m, 6H), 2.85 (s, 1H), 2.51-2.49 (t, 4H), 2.02-1.98 (t, 2H), 1.94-1.91 (t, 4H), 1.83-1.80 (t, 2H), 1.55-1.53 (q, 2H), 1.25-1.24 (d, 2H)

[2964] 실시예 367. 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)-4-(1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2965] 단계 1. 7-(2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난

[2966] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 41에서 제조한 4-((2-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피리미딘-5-일)메틸)모르폴린(254 mg, 0.596 mmol) 및 1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난(72 mg, 0.567 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(95.9 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.71 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.59-4.55 (t, 2H), 3.74-3.71 (t, 4H), 3.64-3.59 (q, 2H), 3.58-3.50 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 6H), 2.18-2.13 (m, 2H), 2.06-2.02 (q, 2H)

[2967] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)-4-(1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2968] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 7-(2-클로로-5-((5-(모르폴리노메틸)피리미딘-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난(95.9 mg, 0.218 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.3 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.71 (d, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.49-8.44 (m, 2H), 8.29-8.24 (m, 2H), 7.97 (d, 1H), 6.99-6.97 (d, 1H), 4.63-4.59 (t, 1H), 4.12-4.11 (d, 1H), 3.98-3.95 (t, 1H), 3.80-3.79 (d, 5H), 3.74-3.73 (d, 1H), 3.67-3.63 (q, 3H), 2.87-2.85 (q, 1H), 2.54-2.49 (q, 4H), 2.23-2.22 (d, 1H), 2.17-2.15 (t, 2H), 1.98-1.88 (t, 2H), 1.55-1.54 (d, 2H), 1.25-1.23 (d, 2H); MS (ESI) *m/z* = 669.2 (M+H)⁺

[2969] 실시예 368. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올

[2970] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올

[2971] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 31에서 제조한 1-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)-4-메틸피페라진(205 mg, 0.596 mmol) 및

4-메틸피페리딘-4-올(65 mg, 0.567 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(107.6 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.28 (s, 1H), 7.45-7.43 (d, 2H), 7.34-7.37 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.80-3.77 (d, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.41-3.38 (t, 2H), 2.65 (brs, 6H), 2.46 (s, 3H), 1.84-1.80 (q, 2H), 1.76-1.72 (d, 2H), 1.35 (s, 3H)

[2972] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올

[2973] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올(107 mg, 0.245 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.6 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.45-8.41 (q, 4H), 8.16-8.13 (d, 2H), 7.46-7.44 (d, 2H), 7.33-7.31 (d, 2H), 6.94-6.92 (d, 1H), 3.98-3.94 (d, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.54-3.48 (q, 2H), 2.86-2.82 (q, 1H), 2.73 (s, 4H), 2.62 (s, 3H), 1.91-1.87 (t, 4H), 1.56-1.55 (q, 2H), 1.38-1.35 (d, 3H), 1.27-1.24 (t, 2H)

[2974] 실시예 369. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메톡시피페리딘-4-올

[2975] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메톡시피페리딘-4-올

[2976] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 31에서 제조한 1-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)-4-메틸피페라진(205 mg, 0.596 mmol) 및 4-메톡시피페리딘-4-올(74 mg, 0.567 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(105.1 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.26 (s, 1H), 7.44-7.42 (d, 2H), 7.34-7.32 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.77-3.74 (d, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.28-3.23 (m, 5H), 2.48 (brs, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.93-1.89 (d, 2H), 1.72-1.69 (d, 2H), 1.22 (s, 3H)

[2977] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메톡시피페리딘-4-올

[2978] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-4-메톡시피페리딘-4-올(105.1 mg, 0.231 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.0 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44-8.42 (t, 4H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46-7.44 (d, 2H), 7.33-7.31 (d, 2H), 7.02-7.00 (d, 1H), 3.96-3.93 (d, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.48-3.45 (d, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.85 (s, 2H), 2.73 (s, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.04-2.01 (d, 2H), 1.76 (d, 2H), 1.55-1.53 (d, 2H), 1.26-1.22 (m, 5H)

[2979] 실시예 370. 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)-4-(1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2980] 단계 1. 7-(2-클로로-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난

[2981] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 31에서 제조한 1-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)-4-메틸피페라진(205 mg, 0.596 mmol) 및 1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난(72 mg, 0.567 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(98.9 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.27 (s, 1H), 7.44-7.42 (d, 2H), 7.34-7.32 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.59-4.55 (t, 2H), 3.52-3.47 (m, 6H), 2.47-2.44 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.15-2.10 (q, 2H), 2.03-1.99 (d, 2H)

[2982] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰)-1H-피라졸-4-일)-N-(5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)-4-(1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2983] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 7-(2-클

로로-5-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에티닐)피리딘-4-일)-1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난(98.8 mg, 0.219 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.3 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.67-8.65 (d, 1H), 8.45-8.43 (d, 3H), 8.15-8.08 (m, 1H), 7.93-7.92 (d, 1H), 7.45-7.43 (t, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 6.99-6.94 (q, 1H), 4.61 (t, 1H), 4.01-3.96 (q, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.54-3.49 (t, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.40-2.38 (d, 1H), 2.01-1.97 (d, 2H), 1.88-1.83 (q, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.27-1.24 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 680.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[2984] 실시예 371. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메톡시피페리딘-4-올

[2985] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메톡시피페리딘-4-올

[2986] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 36에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘(127 mg, 0.536 mmol) 및 4-메톡시피페리딘-4-올(67 mg, 0.510 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(64.4 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.09 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.63-3.60 (d, 2H), 3.25-3.21 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.17-3.11 (q, 2H), 3.02-2.97 (t, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.31-2.25 (m, 1H), 1.96-1.93 (q, 1H), 1.87-1.79 (d, 2H), 1.62 (d, 2H), 1.13 (s, 3H)

[2987] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메톡시피페리딘-4-올

[2988] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메톡시피페리딘-4-올(64.4 mg, 0.184 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.8 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.44-8.43 (d, 2H), 8.32 (s, 3H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.96-6.94 (d, 1H), 3.90-3.86 (d, 2H), 3.77-3.75 (d, 1H), 3.58-3.52 (q, 4H), 3.44-3.38 (t, 2H), 3.15-3.12 (d, 2H), 2.98-2.96 (d, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.51 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.01-1.98 (d, 2H), 1.70-1.64 (q, 3H), 1.53 (s, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (d, 2H)

[2989] 실시예 372. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)-4-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2990] 단계 1. 8-(2-클로로-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸

[2991] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 36에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘(127 mg, 0.536 mmol) 및 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(72 mg, 0.510 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(65.2 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.07 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.83-3.80 (t, 2H), 3.54-3.51 (d, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.22-3.20 (d, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.98-2.94 (t, 1H), 2.71-2.68 (t, 1H), 2.53-2.42 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28-2.22 (q, 1H), 1.95-1.90 (q, 3H), 1.82-1.70 (2, 6H)

[2992] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)-4-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2993] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 8-(2-클로로-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(65.2 mg, 0.181 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.8 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.43-8.38 (t, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.99-6.97 (d, 1H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.73-3.70 (t, 2H), 3.59-3.54 (t, 5H), 2.86-2.82 (t, 2H), 2.69-2.67 (d, 3H), 2.59-

2.53 (d, 2H), 2.03-1.99 (q, 4H), 1.85-1.75 (m, 8H), 1.54-1.53 (q, 2H), 1.24-1.23 (d, 2H)

[2994] 실시예 373. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)-4-(1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2995] 단계 1. 7-(2-클로로-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난

[2996] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 36에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘(127 mg, 0.536 mmol) 및 1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난(65 mg, 0.510 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(64 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.10 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.55-4.51 (t, 2H), 3.39-3.36 (t, 4H), 3.24-3.20 (t, 1H), 3.00-2.96 (t, 1H), 2.73-2.72 (d, 1H), 2.54-2.52 (d, 1H), 2.49-2.37 (m, 6H), 2.30-2.27 (q, 1H), 2.06-2.02 (t, 2H), 1.94-1.91 (t, 3H)

[2997] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)-4-(1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[2998] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 7-(2-클로로-5-((1-메틸피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난(64 mg, 0.185 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(7.4 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.43-8.40 (t, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.00-6.98 (d, 1H), 4.70 (brs, 4H), 4.62-4.58 (t, 2H), 3.61-3.57 (q, 2H), 3.48-3.43 (q, 4H), 3.22 (m, 1H), 2.92-2.90 (d, 1H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.53-2.51 (d, 2H), 2.49-2.43 (d, 1H), 2.15-2.10 (m, 3H), 2.08-2.05 (q, 2H), 1.55-1.53 (m, 2H), 1.25-1.22 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 575.2 (M+H)⁺

[2999] 실시예 374. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[3000] 단계 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[3001] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 61에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘(130 mg, 0.576 mmol) 및 ((1*s*,4*s*)-4-아미노시클로헥실)메탄올(97 mg, 0.749 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(95 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.96 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.29-5.27 (d, 1H), 4.82-4.79 (q, 1H), 3.96-3.91 (q, 1H), 3.84-3.79 (q, 1H), 3.63-3.62 (d, 1H), 3.48-3.46 (d, 2H), 2.77 (brs, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 3H), 1.78-1.74 (q, 2H), 1.66-1.59 (q, 4H), 1.32-1.26 (t, 2H)

[3002] 단계 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[3003] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올(95 mg, 0.284 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4.3 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.46-8.42 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.00-6.99 (d, 1H), 5.85-5.83 (d, 1H), 4.90-4.87 (q, 1H), 4.02-3.98 (t, 2H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.56-3.55 (d, 2H), 2.85-2.83 (t, 1H), 2.12-2.10 (t, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.05-2.00 (t, 3H), 1.92-1.89 (t, 2H), 1.78-1.74 (t, 2H), 1.55-1.53 (q, 1H), 1.34-1.31 (d, 2H), 1.25-1.23 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 564.2 (M+H)⁺

[3004] 실시예 375. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올

[3005] 단계 1. (1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올

[3006] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예

61에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘(130 mg, 0.576 mmol) 및 *trans*-4-(아미노메틸)시클로헥산을 HCl(124 mg, 0.749 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(97.9 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.95 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.23-5.20 (t, 1H), 4.81-4.78 (q, 1H), 3.96-3.91 (q, 1H), 3.84-3.79 (q, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.00-2.96 (t, 2H), 2.63 (brs, 1H), 2.23-2.18 (t, 1H), 2.07-1.89 (m, 5H), 1.80-1.77 (d, 2H), 1.53-1.51 (t, 1H), 1.28-1.20 (q, 2H), 1.05-0.96 (q, 2H)

[3007] 단계 2. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올

[3008] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올(97.9 mg, 0.292 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.9 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.43-8.42 (t, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.11-7.09 (d, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.89-4.86 (q, 1H), 4.02-4.00 (d, 1H), 3.91-3.90 (d, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.23-3.20 (t, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.12-2.10 (d, 1H), 2.09-2.03 (m, 4H), 1.91-1.88 (d, 2H), 1.54-1.52 (q, 1H), 1.32-1.26 (t, 2H), 1.23-1.20 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 564.2 (M+H) $^+$

[3009] 실시예 376. (1*s*,4*s*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[3010] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[3011] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 61에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘(130 mg, 0.576 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(97.9 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.96-7.95 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.11-5.09 (d, 1H), 4.81-4.78 (q, 1H), 3.97-3.83 (m, 2H), 3.81-3.79 (d, 1H), 3.39-3.35 (q, 1H), 2.70 (brs, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.64 (d, 8H)

[3012] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[3013] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(98.7 mg, 0.308 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.4 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.47-8.41 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.21-7.20 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.90-4.87 (q, 1H), 4.02-4.01 (d, 1H), 3.90-3.89 (d, 1H), 3.22-3.19 (t, 2H), 2.84-2.81 (q, 1H), 2.10-2.08 (t, 2H), 1.86-1.74 (q, 4H), 1.55-1.46 (m, 4H), 1.29 (d, 6H); MS (ESI) m/z = 550.2 (M+H) $^+$

[3014] 실시예 377. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸시클로헥산-1-올

[3015] 단계 1. (1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸시클로헥산-1-올

[3016] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 61에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘(130 mg, 0.576 mmol) 및 *trans*-4-(아미노메틸)-1-메틸-시클로헥산을 HCl(134 mg, 0.749 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(116.4 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.94-7.92 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.18-5.15 (t, 1H), 4.79-4.76 (q, 1H), 3.92-3.88 (t, 1H), 3.82-3.79 (t, 1H), 3.02-2.99 (t, 2H), 2.21-2.19 (d, 1H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.74-1.68 (t, 1H), 1.64-1.60 (q, 4H), 1.59-1.56

(m, 1H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.17-1.12 (m, 2H)

[3017] 단계 2. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸시클로헥산-1-올

[3018] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸시클로헥산-1-올(116.4 mg, 0.334 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.6 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.48-8.43 (m, 2H), 8.30 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.01-7.00 (d, 1H), 5.73-5.72 (d, 1H), 4.88-4.85 (q, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.99-3.90 (s, 1H), 3.33-3.30 (t, 2H), 2.84-2.82 (t, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.11-2.08 (q, 3H), 1.86-1.74 (m, 4H), 1.55-1.47 (m, 4H), 1.29-1.22 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 578.2 (M+H)⁺

[3019] 실시예 378. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[3020] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[3021] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 61에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘(130 mg, 0.576 mmol) 및 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(113 mg, 0.749 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(83.9 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.10 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.82-4.79 (q, 1H), 3.96-3.91 (q, 1H), 3.85-3.81 (q, 1H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.21-3.15 (q, 2H), 2.21-2.16 (q, 1H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.43-1.39 (d, 2H), 1.23-1.20 (t, 3H)

[3022] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[3023] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((테트라히드로퓨란-2-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(83.9 mg, 0.251 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4.6 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66-8.62 (d, 1H), 8.48-8.40 (m, 3H), 8.05-7.98 (t, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.87-4.86 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.89-3.80 (d, 2H), 3.55-3.51 (m, 4H), 2.84 (d, 1H), 2.09-2.00 (m, 4H), 1.79 (d, 2H), 1.58-1.55 (t, 4H), 1.25 (d, 2H), 1.13-1.09 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 564.2 (M+H)⁺

[3024] 실시예 379. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[3025] 단계 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[3026] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 62에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(130 mg, 0.486 mmol) 및 ((1*s*,4*s*)-4-아미노시클로헥실)메탄올(82 mg, 0.631 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(177 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.30-5.28 (d, 1H), 4.75-4.73 (t, 1H), 4.64-4.61 (t, 1H), 4.39-4.36 (t, 1H), 4.32-4.30 (t, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.45-3.43 (d, 2H), 3.23 (brs, 1H), 1.75-1.73 (d, 2H), 1.64-1.60 (d, 4H), 1.32-1.26 (t, 2H)

[3027] 단계 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

- [3028] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올 (177 mg, 0.47 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.5 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.73-4.71 (t, 1H), 4.61-4.59 (t, 1H), 4.37-4.34 (t, 1H), 4.30-4.28 (t, 1H), 3.01-2.98 (t, 2H), 2.66 (s, 1H), 1.71-1.61 (m, 5H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.16-1.04 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 606.2 (M+H)⁺
- [3029] 실시예 380. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸시클로헥산-1-올
- [3030] 단계 1. (1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸시클로헥산-1-올
- [3031] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 62에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(130 mg, 0.486 mmol) 및 *trans*-4-(아미노메틸)-1-메틸-시클로헥산을 HCl(113 mg, 0.631 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(116.4 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.73-4.71 (t, 1H), 4.61-4.59 (t, 1H), 4.37-4.34 (t, 1H), 4.30-4.28 (t, 1H), 3.01-2.98 (t, 2H), 2.66 (s, 1H), 1.71-1.61 (m, 5H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.16-1.04 (m, 6H)
- [3032] 단계 2. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸시클로헥산-1-올
- [3033] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸시클로헥산-1-올(189 mg, 0.485 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.2 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45-8.43 (t, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.72-7.71 (d, 3H), 7.07-7.06 (d, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.87-4.84 (t, 1H), 4.75-4.73 (t, 1H), 4.50-4.48 (t, 1H), 4.43-4.41 (t, 1H), 3.33-3.30 (t, 2H), 2.82 (s, 1H), 1.86-1.82 (d, 2H), 1.76-1.72 (d, 2H), 1.54-1.49 (q, 4H), 1.28-1.22 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 620.2 (M+H)⁺
- [3034] 실시예 381. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올
- [3035] 단계 1. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올
- [3036] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 62에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(130 mg, 0.486 mmol) 및 *trans*-4-(아미노메틸)시클로헥산메탄올 HCl(113 mg, 0.631 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(163 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.69-7.68 (d, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.21-5.18 (t, 1H), 4.85-4.82 (t, 1H), 4.73-4.71 (t, 1H), 4.48-4.45 (t, 1H), 4.41-4.39 (t, 1H), 3.48-3.46 (d, 2H), 3.09-3.06 (t, 2H), 1.89-1.87 (d, 4H), 1.61-1.60 (d, 2H), 1.49-1.48 (t, 1H), 1.07-0.98 (m, 4H)
- [3037] 단계 2. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올
- [3038] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올(163 mg, 0.419 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.1 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.44-8.42 (d, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.72-7.71

(d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.16-7.15 (d, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.87-4.85 (t, 1H), 4.75-4.73 (t, 1H), 4.50-4.48 (t, 1H), 4.43-4.41 (t, 1H), 3.48-3.46 (d, 2H), 3.26-3.23 (t, 2H), 2.83 (s, 1H), 1.93-1.86 (t, 4H), 1.54-1.51 (m, 4H), 1.23-1.21 (q, 2H), 1.15-1.06 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 620.2 (M+H)⁺

[3039] 실시예 382. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-플루오로-4-((메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[3040] 단계 1. *tert*-부틸 ((1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트

[3041] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 18에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(0.80 g, 3.395 mmol) 및 *tert*-부틸 (4-플루오로피페리딘-4-일)메틸카르바메이트(960 mg, 4.074 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(1340 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.61-7.59 (d, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86-3.83 (d, 2H), 3.41-3.34 (q, 2H), 3.23-3.18 (t, 2H), 1.97-1.94 (d, 4H), 1.46 (s, 9H)

[3042] 단계 2. *tert*-부틸 ((1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트

[3043] DMF(4 mL)/THF(4 mL) 중 단계 1에서 제조한 *tert*-부틸 ((1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트(445 mg, 0.993 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소 가스로 충전하였다. NaH(48 mg, 1.192 mmol) 및 요오도메탄(0.07 mL, 1.192 mmol)을 가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-10%)로 정제하여 *tert*-부틸 ((1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트(456 mg)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 462.1 (M+H)⁺

[3044] 단계 3. *tert*-부틸 ((1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트

[3045] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 2에서 제조한 *tert*-부틸 ((1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트(456 mg, 0.988 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(89 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 691.2 (M+H)⁺

[3046] 단계 4. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-플루오로-4-((메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[3047] EA(1 mL) 중 단계 3에서 제조한 *tert*-부틸 ((1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트(89 mg, 0.13 mmol)의 혼합물에 1,4-디옥산 중 4M HCl(0.1 mL, 0.39 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM = 0-30%)로 정제하여 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-플루오로-4-((메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민(4.1 mg)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.43-8.42 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62-7.60 (d, 2H), 7.07-6.97 (d, 1H), 4.06-4.03 (d, 2H), 3.95(s, 2H), 3.50-3.32 (t, 2H), 3.02-2.96 (t, 2H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.35-2.32 (m, 6H), 1.95-1.92 (d, 2H), 1.54 (d, 2H) ; MS (ESI) m/z = 591.2 (M+H)⁺

[3048] 실시예 383. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-플루오로-4-((2-플루오로에틸)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

- [3049] 단계 1. *tert*-부틸 ((1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)(2-플루오로에틸)카르바메이트
- [3050] 요오도메탄 대신 1-브로모-2-플루오로에탄(154 mg, 1.192 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 382의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(466 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 494.2 (M+H)⁺
- [3051] 단계 2. *tert*-부틸 ((1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)(2-플루오로에틸)카르바메이트
- [3052] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 *tert*-부틸 ((1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)(2-플루오로에틸)카르바메이트(466 mg, 0.943 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(39 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 723.2 (M+H)⁺
- [3053] 단계 3. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-플루오로-4-((메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [3054] *tert*-부틸 ((1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트 대신 단계 2에서 제조한 *tert*-부틸 ((1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)(2-플루오로에틸)카르바메이트(39 mg, 0.055 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 382의 단계 4와 동일한 방법으로 표제 화합물(1.2 mg)을 백색 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44-8.43 (d, 1H), 8.15-8.13 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55-7.53 (d, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 4.63-4.62 (d, 1H), 4.51-4.50 (d, 1H), 4.04-4.01 (d, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.03-2.92 (m, 3H), 2.86-2.85 (d, 2H), 2.21-2.18 (q, 2H), 1.74 (brs, 6H), 1.57-1.53 (q, 2H), 1.25-1.22 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 623.2 (M+H)⁺
- [3055] 실시예 384. (S)-2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(3-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [3056] 단계 1. (S)-1-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)-*N,N*-디메틸메탄아민
- [3057] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 참조예 63에서 제조한 (S)-1-(1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-3-일)-*N,N*-디메틸메탄아민(246 mg, 0.649 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(203 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 358.1 (M+H)⁺
- [3058] 단계 2. (S)-2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(3-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [3059] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (S)-1-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)-*N,N*-디메틸메탄아민(203 mg, 0.567 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(10.2 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.44-8.37 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.04-7.03 (d, 1H), 4.06-4.03 (d, 1H), 3.96-3.93 (d, 4H), 3.05-2.99 (t, 1H), 2.90-2.83 (q, 4H), 2.61 (s, 6H), 2.21 (s, 1H), 2.09-2.06 (d, 1H), 1.95-1.92 (d, 1H), 1.82-1.79 (d, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.42-1.39 (d, 1H), 1.24-1.23 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 587.2 (M+H)⁺
- [3060] 실시예 385. (S)-2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(3-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [3061] 단계 1. (S)-1-(1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)-*N,N*-디메틸메탄아민
- [3062] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 참조예 63에서 제조한 (S)-

1-(1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-3-일)-*N,N*-디메틸메탄아민(246 mg, 0.649 mmol) 및 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(85 mg, 0.618 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(214 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 390.2 (M+H)⁺

[3063] 단계 2. (S)-2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(3-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[3064] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (S)-1-(1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)-*N,N*-디메틸메탄아민(214 mg, 0.549 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(13.6 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46-8.45 (t, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.96-6.94 (d, 1H), 4.86-4.84 (t, 1H), 4.75-4.72 (t, 1H), 4.51-4.49 (t, 1H), 4.44-4.42 (t, 1H), 4.09-3.98 (q, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.88-2.84 (q, 1H), 2.73 (s, 5H), 2.13 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.54 (d, 2H), 1.52-1.49 (d, 4H), 1.27-1.25 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 619.2 (M+H)⁺

[3065] 실시예 386. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[3066] 단계 1. 2-(1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민

[3067] 1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 4-에티닐-1-메틸피라졸 대신 참조예 64에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-요오도피리딘-4-일)피페리딘-3-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민(243 mg, 0.618 mmol) 및 4-에티닐-1-(2-플루오로에틸)피라졸(85 mg, 0.618 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물(180 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.17 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.02-3.99 (d, 1H), 3.82-3.79 (d, 1H), 3.39-3.36 (t, 2H), 2.81-2.76 (q, 1H), 2.68-2.62 (q, 1H), 2.51-2.46 (t, 2H), 2.37-2.32 (t, 2H), 1.88-1.85 (d, 2H), 1.77-1.71 (t, 4H), 1.69-1.63 (t, 2H), 1.23-1.18 (d, 2H)

[3068] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[3069] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민(180 mg, 0.446 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(10.7 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.46-8.45 (d, 2H), 8.25-8.21 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.95-6.94 (d, 1H), 4.88-4.85 (t, 1H), 4.76-4.74 (t, 1H), 4.51-4.49 (t, 1H), 4.44-4.42 (t, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.02-3.00 (m, 4H), 2.87 (s, 1H), 2.70 (s, 6H), 1.98 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 4H), 1.54-1.52 (q, 2H), 1.26-1.24 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 633.2 (M+H)⁺

[3070] 실시예 387. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[3071] 단계 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[3072] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 65에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘(155 mg, 0.486 mmol) 및 ((1*s*,4*s*)-4-아미노시클로헥실)메탄올(82 mg, 0.636 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(174 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 426.1 (M+H)⁺

[3073] 단계 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

- [3074] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올(174 mg, 0.41 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.5 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.59 (s, 1H), 8.47-8.45 (d, 1H), 8.41(s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.01-7.00 (d, 1H), 5.96-5.94 (d, 1H), 3.61-3.55 (m, 4H), 3.14-3.12 (t, 2H), 3.09 (d, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.11-2.06 (m, 4H), 2.04-2.00 (m, 4H), 1.95-1.87 (m, 3H), 1.79-1.75 (q, 2H), 1.55-1.53 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 655.2 (M+H)⁺
- [3075] 실시예 388. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올
- [3076] 단계 1. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올
- [3077] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 65에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘(155 mg, 0.49 mmol) 및 *trans*-4-(아미노메틸)시클로헥산메탄올 HCl(105 mg, 0.64 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(207 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 441.2 (M+H)⁺
- [3078] 단계 2. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올
- [3079] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올(207 mg, 0.47 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.8 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.49-8.47 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.01-7.00 (d, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.61-3.57 (q, 2H), 3.50-3.48 (d, 2H), 3.32-3.29 (t, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 6H), 1.55-1.52 (q, 1H), 1.25-1.23 (d, 3H), 1.19-1.16 (t, 2H), 1.05-1.02 (d, 4H); MS (ESI) m/z = 669.2 (M+H)⁺
- [3080] 실시예 389. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [3081] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [3082] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 65에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘(155 mg, 0.49 mmol) 및 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(96 mg, 0.64 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(184 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 426.1 (M+H)⁺
- [3083] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [3084] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(184 mg, 0.43 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(9.0 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.44-8.43 (d, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.94-6.92 (d, 1H), 3.89-3.83 (m, 3H), 3.58-3.51 (m, 6H), 3.13-3.11 (t, 2H), 2.87-2.84 (m, 5H), 2.05-2.03 (q, 2H), 1.87-1.83 (m, 4H), 1.81-1.79 (t, 4H), 1.58-1.55 (t, 2H), 1.05 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 655.2 (M+H)⁺
- [3085] 실시예 390. ((1*s*,4*s*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

- [3086] 단계 1. ((1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(시클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [3087] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 66에서 제조한 2-클로로-5-((1-(시클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(173 mg, 0.505 mmol) 및 ((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)메탄올(85 mg, 0.66 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(214 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.98 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.24-5.22 (d, 1H), 3.60-3.48 (m, 5H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.87-2.85 (d, 4H), 2.27 (s, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 4H), 1.69-1.62 (m, 4H), 1.28-1.25 (d, 2H), 1.15-1.13 (q, 2H), 0.99-0.96 (q, 2H)
- [3088] 단계 2. ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [3089] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(시클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올(214 mg, 0.47 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(13.5 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.49-8.47 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.01-7.00 (d, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.61-3.57 (q, 2H), 3.50-3.48 (d, 2H), 3.32-3.29 (t, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 6H), 1.55-1.52 (q, 1H), 1.25-1.23 (d, 3H), 1.19-1.16 (t, 2H), 1.05-1.02 (d, 4H); MS (ESI) m/z = 681.2 (M+H)⁺
- [3090] 실시예 391. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [3091] 단계 1. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(시클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [3092] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 66에서 제조한 2-클로로-5-((1-(시클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(173 mg, 0.505 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(212 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.98 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.03-5.01 (d, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.93-2.85 (q, 3H), 2.29-2.25 (q, 1H), 2.04-1.99 (m, 3H), 1.84-1.71 (m, 10H), 1.15-1.13 (q, 2H), 0.99-0.96 (q, 2H)
- [3093] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올
- [3094] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(시클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(212 mg, 0.48 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(10 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.44-8.43 (d, 2H), 7.84-7.82 (d, 2H), 7.01-7.00 (d, 1H), 5.63-5.62 (d, 1H), 4.00-3.98 (q, 1H), 3.62-3.60 (t, 2H), 3.23-3.22 (d, 2H), 2.83 (d, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 8H), 1.66 (s, 2H), 1.54-1.53 (q, 2H), 1.24-1.19 (m, 4H), 1.03-1.01 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 667.2 (M+H)⁺
- [3095] 실시예 392. ((1r,4r)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올
- [3096] 단계 1. ((1r,4r)-4-(((2-클로로-5-((1-(시클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올
- [3097] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 66에서 제조한 2-클로로-5-((1-(시클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(173 mg, 0.505

mmol) 및 *trans*-4-(아미노메틸)시클로헥산메탄올 HCl(117.8 mg, 0.66 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(217 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.98 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.46-3.44 (d, 2H), 3.19-3.13 (m, 2H), 3.05-3.02 (t, 2H), 2.86-2.84 (d, 2H), 2.27-2.24 (q, 1H), 2.05-2.00 (m, 4H), 1.88-1.79 (m, 6H), 1.60-1.52 (d, 2H), 1.16-1.14 (q, 2H), 1.06-0.97 (m, 6H)

[3098] 단계 2. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올

[3099] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((1-(시클로프로필설폰닐)피페리딘-4-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올(217 mg, 0.47 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.8 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44-8.43 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.05-7.04 (d, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.65-3.63 (d, 2H), 3.49-3.48 (d, 2H), 3.28-3.19 (m, 4H), 2.89-2.81 (q, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.08-2.06 (q, 2H), 1.91-1.83 (m, 6H), 1.54-1.52 (q, 3H), 1.24-1.16 (m, 6H), 1.04-1.00 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* = 695.2 (M+H)⁺

[3100] 실시예 393. ((1*s*,4*s*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[3101] 단계 1. ((1*s*,4*s*)-4-(((2-클로로-5-((1-(시클로프로필설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[3102] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산올 HCl 대신 참조예 67에서 제조한 2-클로로-5-((1-(시클로프로필설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(160 mg, 0.49 mmol) 및 ((1*s*,4*s*)-4-아미노시클로헥실)메탄올(82 mg, 0.63 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(145 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.00-7.99 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.26-5.24 (d, 1H), 3.73-3.69 (q, 2H), 3.61-3.48 (m, 5H), 3.38-3.35 (t, 1H), 2.38-2.30 (q, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.84-1.81 (t, 2H), 1.70-1.65 (m, 5H), 1.35-1.32 (t, 2H), 1.20 (d, 2H), 1.09-1.02 (d, 2H)

[3103] 단계 2. ((1*s*,4*s*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[3104] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1*s*,4*s*)-4-(((2-클로로-5-((1-(시클로프로필설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올(145 mg, 0.33 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.8 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.59 (s, 1H), 8.44-8.42 (t, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.99-6.98 (d, 1H), 5.86-5.85 (d, 1H), 3.76-3.72 (q, 1H), 3.66-3.64 (d, 1H), 3.57-3.50 (m, 4H), 3.42-3.41 (d, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.04-2.01 (d, 2H), 1.92-1.89 (d, 2H), 1.75-1.72 (d, 2H), 1.55-1.53 (q, 3H), 1.37-1.34 (d, 2H), 1.27-1.22 (m, 6H), 1.03-1.01 (t, 2H); MS (ESI) *m/z* = 667.2 (M+H)⁺

[3105] 실시예 394. (1*s*,4*s*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[3106] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-(((2-클로로-5-((1-(시클로프로필설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[3107] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 67에서 제조한 2-클로로-5-((1-(시클로프로필설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(160 mg, 0.49 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(105 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.96-7.94 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.06-5.04 (d, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.69-3.64 (q, 1H), 3.59-3.57 (t,

1H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.67 (brs, 1H), 2.38-2.28 (m, 2H), 2.13-2.10 (t, 1H), 1.73-1.70 (q, 8H), 1.16-1.13 (m, 2H), 0.98-0.95 (m, 2H)

[3108] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[3109] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(시클로프로필설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(105 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.3 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.43-8.41 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.18-7.12 (d, 2H), 5.17-5.15 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.75-3.53 (m, 5H), 3.40-3.39 (d, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.42-2.35 (d, 2H), 2.21-2.19 (d, 2H), 1.70-1.66 (q, 2H), 1.53-1.52 (q, 2H), 1.31-1.21 (m, 8H), 1.02-1.00 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 653.2 (M+H)⁺

[3110] 실시예 395. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[3111] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(시클로프로필설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[3112] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 67에서 제조한 2-클로로-5-((1-(시클로프로필설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)-4-플루오로피리딘(160 mg, 0.49 mmol) 및 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(96 mg, 0.63 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(142 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.05 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.67-3.52 (m, 4H), 3.47-3.41 (q, 4H), 3.36-3.29 (q, 2H), 3.14-3.11 (t, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.10-2.06 (t, 1H), 1.70-1.64 (q, 2H), 1.40-1.37 (q, 2H), 1.20-1.18 (q, 2H), 1.14-1.13 (d, 2H), 0.97-0.94 (t, 5H)

[3113] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(시클로프로필설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[3114] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(시클로프로필설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(142 mg, 0.32 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(24.1 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42-8.40 (t, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.98-6.97 (d, 1H), 3.74-3.63 (m, 4H), 3.53-3.47 (m, 4H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.58 (brs, 1H), 2.42-2.32 (q, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.81-1.78 (t, 2H), 1.55-1.51 (m, 4H), 1.24-1.20 (q, 4H), 1.07 (s, 3H), 1.05-0.99 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 667.2 (M+H)⁺

[3115] 실시예 396. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[3116] 단계 1. 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민

[3117] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 18에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(500 mg, 2.12 mmol) 및 N,N-디메틸-2-(3-피페리딘일)-1-에탄아민(397 mg, 2.55 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(252 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.18 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.99-3.91 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.83-2.78 (q, 1H), 2.53-2.45 (q, 3H), 2.27-2.23 (t, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.90-1.87 (d, 1H), 1.75-1.65 (m, 3H), 1.42-1.40 (d, 2H), 1.38-1.23 (t, 2H), 0.83-0.80 (d, 1H)

[3118] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)-N-(4-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메

틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

- [3119] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민(252 mg, 0.68 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(9.0 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45-8.42 (t, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.65-7.62 (d, 2H), 6.96-6.94 (d, 1H), 4.14-4.11 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.99-2.96 (d, 2H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.74-2.69 (t, 2H), 2.65-2.63 (d, 8H), 1.96-1.92 (d, 2H), 1.80-1.72 (q, 4H), 1.52-1.51 (d, 2H), 1.28-1.23 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 601.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
- [3120] 실시예 397. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [3121] 단계 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(메틸설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [3122] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 68에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(메틸설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘(180 mg, 0.59 mmol) 및 ((1*s*, 4*s*)-4-아미노시클로헥실)메탄올(100 mg, 0.77 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(161 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.98-7.96 (t, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.24-5.22 (d, 1H), 3.66-3.62 (q, 2H), 3.57-3.52 (m, 3H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.87-2.86 (d, 4H), 2.33-2.29 (q, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.83-1.80 (q, 2H), 1.66-1.63 (d, 5H), 1.37-1.31 (t, 2H)
- [3123] 단계 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [3124] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((1-(메틸설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올(161 mg, 0.39 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(11.7 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.59 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.85-7.84 (d, 1H), 7.01-7.00 (d, 1H), 5.97-5.95 (d, 1H), 4.01 (brs, 1H), 3.68-3.57 (m, 4H), 3.55-3.40 (m, 3H), 2.93-2.91 (d, 3H), 2.85-2.83 (d, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.35 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.04-2.01 (d, 2H), 1.93-1.90 (d, 2H), 1.75-1.72 (d, 3H), 1.55-1.53 (q, 2H), 1.37-1.35 (d, 2H), 1.26-1.24 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 641.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
- [3125] 실시예 398. (1*r*,4*r*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올
- [3126] 단계 1. (1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((1-(메틸설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올
- [3127] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 68에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(메틸설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘(180 mg, 0.59 mmol) 및 *trans*-4-(아미노메틸)시클로헥산을 HCl(128 mg, 0.77 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(179 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.96-7.94 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.23-5.20 (t, 1H), 3.61-3.58 (t, 3H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.49-3.30 (m, 2H), 3.03-2.99 (t, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.87-2.84 (d, 3H), 2.30-2.26 (q, 2H), 2.16-2.12 (q, 2H), 2.01-1.99 (d, 2H), 1.81-1.78 (d, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.08-1.01 (q, 2H)
- [3128] 단계 2. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올
- [3129] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*r*,4*r*)-

4-((2-클로로-5-((1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올(179 mg, 0.43 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(17.2 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.41-8.38 (t, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.19-7.17 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.66-3.57 (m, 4H), 3.53-3.34 (m, 2H), 3.17-3.14 (t, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.81 (s, 1H), 2.61 (s, 8H), 2.32 (s, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.03-2.01 (d, 2H), 1.87-1.84 (d, 2H), 1.51-1.49 (q, 1H), 1.30-1.27 (d, 2H), 1.23-1.21 (d, 2H), 1.19-1.10 (q, 4H); MS (ESI) m/z = 641.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[3130] 실시예 399. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[3131] 단계 1. (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[3132] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 68에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘(180 mg, 0.59 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(169 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.97-7.96 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.04-5.02 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.66-3.61 (q, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.46-3.32 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.52 (brs, 1H), 2.33-2.28 (q, 1H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.79-1.57 (m, 8H)

[3133] 단계 2. (1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[3134] 1-(2-클로로-5-((1-(메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(169 mg, 0.42 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(18.7 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38-8.37 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10-7.09 (d, 1H), 5.13-5.11 (d, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.70-3.56 (m, 3H), 3.50-3.47 (q, 2H), 3.39-3.36 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.61 (s, 6H), 2.57-2.52 (q, 1H), 2.20-2.15 (q, 1H), 1.87-1.84 (t, 6H), 1.79 (s, 2H), 1.69-1.66 (t, 2H), 1.21-1.19 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 627.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[3135] 실시예 400. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올

[3136] 단계 1. ((1*r*,4*r*)-4-((2-클로로-5-((1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올

[3137] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 68에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘(180 mg, 0.59 mmol) 및 *trans*-4-(아미노메틸)시클로헥산메탄올 HCl(139 mg, 0.77 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(175 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.94 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.21-5.18 (t, 1H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.47-3.30 (m, 5H), 3.04-3.00 (t, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.32-2.27 (q, 1H), 2.15-2.11 (t, 3H), 1.85-1.80 (t, 4H), 1.54-1.45 (d, 2H), 1.03-0.95 (q, 4H)

[3138] 단계 2. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올

[3139] 1-(2-클로로-5-((1-(메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1*r*,4*r*)-4-((2-클로로-5-((1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올(175 mg, 0.41 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.3 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.42-8.39 (t, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16-7.15 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 4H), 3.38-3.35 (t, 1H), 3.21-3.18 (t, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.83-2.81 (t, 1H), 2.34-2.31 (t, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.88-1.86 (d, 4H), 1.52 (d,

1H), 1.51-1.49 (t, 3H), 1.24-1.21 (t, 2H), 1.07-0.93 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 655.2 (M+H)⁺

[3140] 실시예 401. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[3141] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((1-(메틸설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[3142] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 68에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(메틸설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘(180 mg, 0.59 mmol) 및 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(117.1 mg, 0.77 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(156 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.07 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.66-3.58 (m, 3H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.44-3.32 (m, 5H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.85 (s, 5H), 2.60 (s, 1H), 2.28-2.25 (t, 1H), 2.14-2.11 (t, 2H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.42-1.38 (d, 2H), 0.99 (s, 3H)

[3143] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(메틸설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[3144] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(메틸설폰닐)피롤리딘-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(156 mg, 0.38 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(13.5 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.44-8.38 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.96-6.95 (d, 1H), 3.78-3.74 (q, 2H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 4H), 3.39-3.35 (q, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.85-2.83 (t, 1H), 2.32-2.29 (t, 1H), 2.19-2.16 (q, 1H), 1.84-1.78 (q, 2H), 1.56-1.51 (m, 4H), 1.25-1.23 (d, 2H), 1.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 641.2 (M+H)⁺

[3145] 실시예 402. ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[3146] 단계 1. ((1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[3147] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 60에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘(180 mg, 0.86 mmol) 및 ((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)메탄올(144 mg, 1.12 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(191 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.91 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.28-5.26 (d, 1H), 3.66-3.63 (q, 1H), 3.49-3.45 (t, 2H), 2.83-2.81 (d, 1H), 1.81-1.77 (q, 2H), 1.71-1.56 (m, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.30-1.21 (m, 3H), 0.97-0.94 (t, 2H), 0.79-0.76 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 319.1 (M+H)⁺

[3148] 단계 2. ((1s,4s)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[3149] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1s,4s)-4-((2-클로로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올(191 mg, 0.60 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(12.2 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.42-8.38 (t, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.00-6.98 (d, 1H), 5.68-5.66 (d, 1H), 3.95-3.94 (t, 1H), 3.55-3.53 (t, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.02-2.01 (d, 2H), 1.99-1.98 (d, 2H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.54-1.51 (q, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.30-1.22 (m, 4H), 1.04-1.01 (q, 2H), 0.79-0.76 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 548.2 (M+H)⁺

[3150] 실시예 403. (1r,4r)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올

[3151] 단계 1. (1r,4r)-4-(((2-클로로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올

- [3152] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 60에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘(180 mg, 0.86 mmol) 및 *trans*-4-(아미노메틸)시클로헥산을 HCl(185 mg, 1.12 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(153 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 319.1 (M+H)⁺
- [3153] 단계 2. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올
- [3154] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올(153 mg, 0.48 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.9 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.40-8.39 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.03-7.02 (d, 1H), 5.47-5.45 (t, 1H), 3.61-3.59 (t, 1H), 3.24-3.21 (t, 2H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.06-2.04 (d, 2H), 1.90-1.87 (d, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.33-1.30 (d, 2H), 1.27-1.24 (t, 4H), 1.22-1.17 (q, 2H), 0.79-0.73 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 548.2 (M+H)⁺
- [3155] 실시예 404. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올
- [3156] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올
- [3157] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 60에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘(180 mg, 0.86 mmol) 및 4-메틸피페리딘-4-올(221 mg, 1.12 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(169 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.06 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.65-3.62 (q, 2H), 3.29-3.21 (m, 3H), 2.03-2.02 (d, 2H), 1.78-1.67 (m, 4H), 1.33-1.30 (t, 7H), 1.25-1.21 (t, 2H), 0.97-0.96 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 305.1 (M+H)⁺
- [3158] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올
- [3159] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올(169 mg, 0.55 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(8.5 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.44-8.38 (t, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.91-6.90 (d, 1H), 3.85-3.82 (d, 2H), 3.41-3.35 (m, 3H), 2.83 (s, 1H), 1.85-1.82 (t, 4H), 1.55-1.53 (q, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.01-1.00 (q, 2H), 0.74 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 534.2 (M+H)⁺
- [3160] 실시예 405. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올
- [3161] 단계 1. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올
- [3162] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 60에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘(180 mg, 0.86 mmol) 및 *trans*-4-(아미노메틸)시클로헥산메탄올 HCl(200 mg, 1.12 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(182 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.96 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.48-3.47 (d, 2H), 3.05-3.02 (t, 2H), 1.89-1.86 (d, 4H), 1.67 (s, 1H), 1.58-1.50 (d, 1H), 1.49-1.48 (d, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.07-0.98 (m, 6H), 0.75 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 333.1 (M+H)⁺
- [3163] 단계 2. ((1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-메틸시클

로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올

- [3164] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올(182 mg, 0.55 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(12.8 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.43-8.39 (t, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.12-7.10 (d, 1H), 5.34-5.30 (d, 1H), 3.50-3.48 (d, 2H), 2.84-2.82 (t, 2H), 1.92-1.89 (t, 4H), 1.53 (d, 1H), 1.52-1.50 (t, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.23-1.02 (m, 8H), 0.74 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* = 562.2 (M+H)⁺
- [3165] 실시예 406. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [3166] 단계 1. 1-(1-(2-클로로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민
- [3167] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 60에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘(180 mg, 0.86 mmol) 및 *N,N*-디메틸-1-(4-메틸피페리딘-4-일)메탄아민 2HCl(254 mg, 1.12 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(203 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.08 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.32-2.31 (d, 7H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.03-1.00 (m, 5H), 0.74-0.70 (t, 2H); MS (ESI) *m/z* = 346.1 (M+H)⁺
- [3168] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [3169] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(1-(2-클로로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민(203 mg, 0.59 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(23.1 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.58 (s, 1H), 8.40-8.38 (t, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.91-6.89 (s, 1H), 3.89-3.86 (d, 2H), 3.38-3.36 (s, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.69 (s, 6H), 1.78-1.74 (q, 5H), 1.53-1.51 (t, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.27-1.23 (d, 6H), 0.99-0.97 (q, 2H), 0.74-0.72 (t, 2H); MS (ESI) *m/z* = 575.3 (M+H)⁺
- [3170] 실시예 407. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [3171] 단계 1. 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민
- [3172] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 60에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘(180 mg, 0.86 mmol) 및 *N,N*-디메틸-2-(피페리딘-4-일)에탄아민(174 mg, 1.12 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(202 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.09 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.98-3.95 (d, 2H), 2.77-2.68 (q, 2H), 2.33-2.30 (t, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.80-1.77 (d, 2H), 1.54-1.43 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 5H), 1.05 (s, 2H), 0.70 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* = 346.1 (M+H)⁺
- [3173] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [3174] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-((1-메틸시클로프로필)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민(202 mg, 0.58 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(18.2 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.42-8.38 (t, 2H), 7.95 (d, 2H), 6.92-6.91 (d, 1H), 4.19-4.16 (d, 2H), 2.99-2.82 (m, 5H), 2.71-2.68 (d, 6H), 1.92-1.89 (d, 2H), 1.77-1.72 (q, 3H), 1.53-

1.44 (m, 5H), 1.36 (s, 3H), 1.25-1.23 (t, 2H), 1.00 (s, 2H), 0.75 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 548.2 (M+H)⁺

[3175] 실시예 408. 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온

[3176] 단계 1. 1-(3-((6-클로로-4-(((1*s*,4*s*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온

[3177] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 69에서 제조한 1-(3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온 (150 mg, 0.47 mmol) 및 ((1*s*,4*s*)-4-아미노시클로헥실)메탄올(78 mg, 0.61 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(116 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 430.1 (M+H)⁺

[3178] 단계 2. 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온

[3179] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(3-((6-클로로-4-(((1*s*,4*s*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온(116 mg, 0.27 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(17.8 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.42-8.40 (d, 1H), 7.96-7.94 (d, 1H), 7.62-7.58 (d, 1H), 6.98-6.97 (d, 1H), 5.49-5.39 (d, 1H), 3.99-3.82 (m, 3H), 3.80-3.64 (m, 3H), 3.51-3.22 (m, 4H), 2.82 (d, 2H), 2.41-2.18 (m, 3H), 1.99-1.92 (d, 2H), 1.87-1.80 (d, 2H), 1.73-1.63 (m, 4H), 1.60 (s, 2H), 1.42-1.23 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 659.2 (M+H)⁺

[3180] 실시예 409. 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*r*,4*r*)-4-(히드록시시클로헥실)메틸)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온

[3181] 단계 1. 1-(3-((6-클로로-4-(((1*r*,4*r*)-4-(히드록시시클로헥실)메틸)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온

[3182] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 69에서 제조한 1-(3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온 (150 mg, 0.47 mmol) 및 *trans*-4-(아미노메틸)시클로헥산을 HCl(100 mg, 0.61 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(134 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.96 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.00-4.99 (d, 1H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.77-3.52 (m, 4H), 3.39-3.33 (d, 1H), 3.02-3.01 (d, 2H), 2.43-2.41 (d, 1H), 2.39-2.31 (q, 2H), 2.29-2.19 (d, 3H), 1.80-1.77 (d, 2H), 1.53 (s, 1H), 1.31-1.22 (q, 2H), 1.07-1.01 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 430.1 (M+H)⁺

[3183] 단계 2. 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*r*,4*r*)-4-(히드록시시클로헥실)메틸)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온

[3184] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(3-((6-클로로-4-(((1*r*,4*r*)-4-(히드록시시클로헥실)메틸)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온(134 mg, 0.31 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.2 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44-8.42 (d, 2H), 7.92(s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.10-7.09 (d, 1H), 5.16-5.13 (t, 1H), 4.13-4.12 (d, 1H), 4.01-3.92 (q, 2H), 3.75-3.59 (m, 4H), 3.45-3.39 (d, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.83-2.81 (t, 1H), 2.14-2.05 (d, 2H), 1.89-1.86 (d, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.35-1.15 (m, 7H); MS (ESI) m/z = 659.2 (M+H)⁺

[3185] 실시예 410. 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온

[3186] 단계 1. 1-(3-((6-클로로-4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플

루오로에탄-1-온

- [3187] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 69에서 제조한 1-(3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온 (150 mg, 0.47 mmol) 및 4-메틸피페리딘-4-올(70 mg, 0.61 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(146 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.09 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.89-3.84 (q, 1H), 3.75-3.73 (d, 1H), 3.68-3.60 (m, 4H), 3.34-3.24 (m, 2H), 2.34-2.32 (d, 1H), 2.20-2.16 (q, 2H), 1.67-1.66 (d, 4H), 1.22 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 416.1 (M+H)⁺
- [3188] 단계 2. 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온
- [3189] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(3-((6-클로로-4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온(146 mg, 0.35 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5.8 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 645.2 (M+H)⁺
- [3190] 실시예 411. 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*r*,4*r*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온
- [3191] 단계 1. 1-(3-((6-클로로-4-(((1*r*,4*r*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온
- [3192] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 69에서 제조한 1-(3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온 (150 mg, 0.47 mmol) 및 *trans*-4-(아미노메틸)시클로헥산메탄올 HCl(109 mg, 0.61 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(113 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.99 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.04-5.01 (t, 1H), 3.94-3.59 (m, 4H), 3.43-3.41 (d, 2H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.01-2.99 (t, 2H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.20-2.08 (t, 1H), 1.85-1.78 (t, 4H), 1.53-1.44 (t, 2H), 1.01-0.93 (q, 4H)
- [3193] 단계 2. 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*r*,4*r*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온
- [3194] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(3-((6-클로로-4-(((1*r*,4*r*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온(113 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.0 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 673.2 (M+H)⁺
- [3195] 실시예 412. 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온
- [3196] 단계 1. 1-(3-((6-클로로-4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온
- [3197] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 69에서 제조한 1-(3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온 (150 mg, 0.47 mmol) 및 *N,N*-디메틸-1-(4-메틸피페리딘-4-일)메탄아민 2HCl(139 mg, 0.61 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(140 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.05 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.93-3.83 (q, 2H), 3.74-3.52 (m, 3H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.15-3.09 (q, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.30-2.25 (t, 3H), 1.62-1.61 (d, 2H), 1.43-1.40 (d, 2H), 0.97 (s, 3H)
- [3198] 단계 2. 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-((디메틸아미노)메

틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온

- [3199] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(3-((6-클로로-4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온(140 mg, 0.31 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.2 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 686.2 (M+H)⁺
- [3200] 실시예 413. 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온
- [3201] 단계 1. 1-(3-((6-클로로-4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온
- [3202] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 69에서 제조한 1-(3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온(150 mg, 0.47 mmol) 및 *N,N*-디메틸-2-(피페리딘-4-일)에탄아민(95 mg, 0.61 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(124 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.03 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.92-3.79 (m, 3H), 3.72-3.55 (m, 2H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.74-2.68 (t, 2H), 2.32-2.21 (m, 2H), 2.17-2.11 (q, 6H), 2.04-2.01 (t, 1H), 1.73-1.70 (d, 2H), 1.47-1.46 (d, 1H), 1.41-1.36 (q, 2H), 1.26-1.18 (q, 2H)
- [3203] 단계 2. 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온
- [3204] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(3-((6-클로로-4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온(124 mg, 0.27 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.4 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 686.2 (M+H)⁺
- [3205] 실시예 414. 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*s*,4*s*)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온
- [3206] 단계 1. 1-(3-((6-클로로-4-(((1*s*,4*s*)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온
- [3207] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 69에서 제조한 1-(3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온(150 mg, 0.47 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(129 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.00 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.97-4.92 (q, 1H), 4.12-3.98 (m, 3H), 3.93-3.66 (m, 3H), 3.43-3.40 (t, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.25-2.22 (t, 1H), 2.14-2.06 (m, 3H), 1.76-1.72 (t, 8H); MS (ESI) m/z = 416.1 (M+H)⁺
- [3208] 단계 2. 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설포닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*s*,4*s*)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온
- [3209] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(3-((6-클로로-4-(((1*s*,4*s*)-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온(129 mg, 0.31 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.7 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45-8.42 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.97-3.75 (m, 6H), 3.72-3.60 (q, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.48-3.33 (m, 2H), 2.93-2.92 (d, 1H), 2.37-2.19 (m, 4H), 1.59-1.52 (d, 4H), 1.34-1.22 (m, 5H), 1.09 (s, 2H); MS (ESI) m/z = 645.2 (M+H)⁺

- [3210] 실시예 415. 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온
- [3211] 단계 1. 1-(3-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온
- [3212] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 69에서 제조한 1-(3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온 (150 mg, 0.47 mmol) 및 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(92 mg, 0.61 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(131 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.07 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.91-3.80 (m, 4H), 3.75-3.55 (m, 3H), 3.41-3.31 (m, 3H), 3.15-3.10 (q, 2H), 2.33-2.17 (m, 2H), 1.65-1.61 (q, 2H), 1.40-1.34 (q, 2H), 0.98 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 430.1 (M+H)⁺
- [3213] 단계 2. 1-(3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온
- [3214] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(3-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온(131 mg, 0.30 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.0 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.45-8.44 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10-7.08 (d, 1H), 5.09-5.07 (d, 1H), 4.07-3.92 (m, 3H), 3.90-3.62 (m, 4H), 3.47-3.45 (d, 1H), 2.88-2.83 (d, 1H), 2.43-2.02 (m, 3H), 1.97-1.89 (m, 4H), 1.85-1.52 (m, 2H), 1.32-1.15 (m, 5H); MS (ESI) m/z = 659.2 (M+H)⁺
- [3215] 실시예 416. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [3216] 단계 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [3217] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 70에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘(150 mg, 0.48 mmol) 및 ((1*s*,4*s*)-4-아미노시클로헥실)메탄올(104 mg, 0.63 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(156 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.96-7.95 (d, 1H), 6.40-6.36 (d, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.47-3.43 (d, 3H), 2.80 (brs, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.24 (s, 3H)
- [3218] 단계 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [3219] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올(156 mg, 0.39 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(7.7 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.43-8.40 (t, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.01-7.00 (d, 1H), 5.39-5.37 (d, 1H), 4.37-4.34 (t, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.08-4.06 (d, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.55-3.49 (m, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.25-2.23 (d, 2H), 1.99-1.95 (t, 2H), 1.87-1.84 (d, 2H), 1.76-1.72 (q, 3H), 1.54-1.52 (q, 2H), 1.30-1.27 (d, 2H), 1.24 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 632.2 (M+H)⁺
- [3220] 실시예 417. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올

- [3221] 단계 1. 1-(2-클로로-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올
- [3222] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 70에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘(150 mg, 0.47 mmol) 및 4-메틸피페리딘-4-올(72.5 mg, 0.63 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(174 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.09 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.10-4.00 (m, 3H), 3.64-3.62 (d, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.69 (s, 5H), 1.29 (s, 3H), 1.22 (s, 1H)
- [3223] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올
- [3224] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올(174 mg, 0.45 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(14.3 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.44-8.39 (t, 2H), 8.14 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 6.94-6.92 (d, 1H), 4.36-4.33 (t, 1H), 4.17-4.15 (d, 1H), 4.09-4.05 (t, 1H), 3.74-3.71 (d, 2H), 3.49-3.48 (d, 1H), 3.38-3.34 (t, 2H), 2.85-2.82 (q, 1H), 2.47-2.45 (d, 1H), 2.23-2.18 (q, 1H), 1.82-1.79 (q, 4H), 1.55-1.53 (q, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.24 (d, 2H); MS (ESI) *m/z* = 618.2 (M+H)⁺
- [3225] 실시예 418. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [3226] 단계 1. 1-(1-(2-클로로-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민
- [3227] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 70에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘(150 mg, 0.47 mmol) 및 *N,N*-디메틸-1-(4-메틸피페리딘-4-일)메탄아민 2HCl(144 mg, 0.63 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(134 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.12 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.13-4.04 (d, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.45 (s, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.31 (s, 7H), 2.17 (s, 3H), 1.65 (s, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.02 (s, 3H)
- [3228] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [3229] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(1-(2-클로로-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸메탄아민(134 mg, 0.31 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(12.2 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.43-8.40 (t, 2H), 8.01 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 6.98-6.97 (d, 1H), 4.36-4.32 (t, 1H), 4.16-4.15 (d, 1H), 4.08-4.05 (t, 1H), 3.83-3.80 (t, 1H), 3.48-3.46 (d, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.85-2.83 (t, 1H), 2.52 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.48-2.45 (t, 1H), 2.22-2.20 (d, 1H), 1.77-1.73 (q, 2H), 1.64-1.60 (d, 2H), 1.54-1.52 (q, 2H), 1.25-1.22 (q, 2H), 1.17-1.13 (d, 3H); MS (ESI) *m/z* = 659.3 (M+H)⁺
- [3230] 실시예 419. 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민
- [3231] 단계 1. 2-(1-(2-클로로-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민
- [3232] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 70에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘(150

mg, 0.47 mmol) 및 *N,N*-디메틸-2-(피페리딘-4-일)에탄아민(98 mg, 0.63 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(144 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.32-4.31 (d, 1H), 4.14-4.04 (d, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.52-3.45 (d, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.48-2.45 (d, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.26 (s, 7H), 1.81 (s, 2H), 1.54-1.46 (d, 4H), 1.33 (s, 2H)

[3233] 단계 2. 2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민

[3234] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(2-클로로-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민(144 mg, 0.34 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.9 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.44-8.41 (t, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.00-6.98 (d, 1H), 4.36-4.33 (t, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.05-4.02 (t, 3H), 3.49-3.48 (d, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.88-2.84 (q, 3H), 2.65-2.62 (d, 5H), 2.47-2.44 (d, 5H), 1.63-1.60 (t, 2H), 1.54-1.52 (q, 4H), 1.25-1.22 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 660.2 (M+H) $^+$

[3235] 실시예 420. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올

[3236] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올

[3237] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 70에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘(150 mg, 0.48 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(157 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.02 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.32-4.31 (d, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.10-4.06 (d, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.46-3.41 (q, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.22-2.21 (d, 1H), 1.75 (s, 12H), 1.26-1.25 (d, 1H)

[3238] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올

[3239] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hexan-1-올(157 mg, 0.40 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(5.1 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.43-8.41 (d, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39-7.33 (q, 2H), 7.05-7.03 (d, 1H), 5.32-5.30 (d, 1H), 4.36-4.32 (t, 1H), 4.18-4.17 (d, 1H), 4.09-4.07 (t, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.83-2.81 (d, 1H), 2.49 (s, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.89-1.80 (m, 3H), 1.68 (s, 2H), 1.54-1.52 (q, 2H), 1.24-1.21 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 618.2 (M+H) $^+$

[3240] 실시예 421. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[3241] 단계 1. (1-(2-클로로-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[3242] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로hexan-1-올 대신 참조예 70에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-(((2*R*)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘(150 mg, 0.48 mmol) 및 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(95 mg, 0.63 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(152.9 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.14 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.15-4.05 (d, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.45 (s,

1H), 2.21-2.19 (d, 1H), 1.68 (s, 4H), 1.47 (s, 2H), 1.27-1.26 (d, 1H), 1.05 (s, 3H)

[3243] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(((2R)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[3244] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-(((2R)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(152 mg, 0.38 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.5 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45-8.41 (t, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.98-6.97 (d, 1H), 4.37-4.33 (t, 1H), 4.17-4.16 (d, 1H), 4.07-4.05 (d, 1H), 3.64-3.60 (q, 2H), 3.50-3.46 (t, 3H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.85-2.84 (d, 1H), 2.47-2.45 (d, 1H), 2.23-2.20 (t, 1H), 1.79-1.72 (m, 3H), 1.67 (s, 9H), 1.56-1.52 (m, 4H), 1.25-1.23 (t, 2H), 1.08-1.06 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 632.2 (M+H)⁺

[3245] 실시예 422. ((1s,4s)-4-((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[3246] 단계 1. ((1s,4s)-4-((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[3247] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 71에서 제조한 5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로-4-플루오로피리딘(150 mg, 0.60 mmol) 및 ((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)메탄올(128 mg, 0.77 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(206 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.98 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.71-4.64 (d, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.32-2.23 (t, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.72-1.64 (d, 8H), 1.49-1.42 (t, 3H), 1.27 (s, 2H)

[3248] 단계 2. ((1s,4s)-4-((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[3249] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1s,4s)-4-((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올(206 mg, 0.55 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(9.1 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.01-6.98 (t, 1H), 6.02-6.00 (d, 1H), 4.75-4.73 (t, 1H), 4.67-4.66 (d, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.57-3.52 (q, 2H), 2.85-2.82 (q, 2H), 2.08-2.01 (q, 2H), 1.91-1.85 (q, 3H), 1.80-1.77 (t, 2H), 1.72-1.62 (m, 3H), 1.54-1.51 (t, 4H), 1.49-1.47 (d, 2H), 1.29-1.23 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 590.2 (M+H)⁺

[3250] 실시예 423. (1r,4r)-4-(((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올

[3251] 단계 1. (1r,4r)-4-(((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올

[3252] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 71에서 제조한 5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로-4-플루오로피리딘(150 mg, 0.60 mmol) 및 *trans*-4-(아미노메틸)시클로헥산을 HCl(128 mg, 0.77 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(196 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.99 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.69-4.63 (d, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.11-3.03 (d, 2H), 2.88-2.80 (d, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.85-1.77 (d, 7H), 1.57-1.50 (d, 3H), 1.30 (s, 2H), 1.09 (s, 2H)

[3253] 단계 2. (1r,4r)-4-(((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올

- [3254] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올(196 mg, 0.52 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(11.5 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.41-8.40 (t, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.07-7.05 (d, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.72-4.63 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.23-3.19 (q, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.07-2.01 (q, 3H), 1.91-1.88 (q, 3H), 1.77 (d, 2H), 1.54-1.49 (m, 4H), 1.33-1.30 (t, 2H), 1.24-1.17 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 590.2 (M+H)⁺
- [3255] 실시예 424. 1-(5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올
- [3256] 단계 1. 1-(5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올
- [3257] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 71에서 제조한 5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로-4-플루오로피리딘(150 mg, 0.60 mmol) 및 4-메틸피페리딘-4-올(89 mg, 0.77 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(169 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.15 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.71-4.65 (d, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.00-1.89 (d, 2H), 1.75-1.69 (d, 8H), 1.50 (s, 2H), 1.33 (s, 4H)
- [3258] 단계 2. 1-(5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올
- [3259] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올(169 mg, 0.49 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(9.7 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.65-8.64 (d, 1H), 8.43-8.41 (d, 2H), 8.29-8.28 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.93-6.91 (t, 1H), 4.73-4.71 (t, 1H), 4.65-4.63 (t, 2H), 4.00-3.96 (q, 2H), 3.51-3.48 (t, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.00-1.98 (d, 1H), 1.89-1.83 (d, 5H), 1.78-1.76 (t, 2H), 1.55-1.48 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.30-1.28 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 576.2 (M+H)⁺
- [3260] 실시예 425. ((1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올
- [3261] 단계 1. ((1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올
- [3262] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 71에서 제조한 5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로-4-플루오로피리딘(150 mg, 0.60 mmol) 및 *trans*-4-(아미노메틸)시클로헥산메탄올 HCl(139 mg, 0.77 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(162 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.00-7.99 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.70-4.64 (d, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.89 (s, 5H), 1.76 (s, 2H), 1.66-1.60 (d, 4H), 1.51 (s, 4H), 1.26 (s, 2H), 1.04 (s, 4H), 0.85 (s, 1H)
- [3263] 단계 2. ((1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올
- [3264] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1*r*,4*r*)-4-(((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)메탄올(162 mg, 0.43 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(7.6 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.42-8.41 (t, 2H), 7.80-7.79 (d, 1H), 7.07-7.05 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.72-4.63 (q, 2H), 4.02-4.01 (d, 1H), 3.49-3.47 (d, 2H), 3.24-3.22 (t,

2H), 2.84-2.80 (q, 2H), 2.05-2.02 (t, 1H), 1.93-1.87 (t, 5H), 1.78-1.77 (d, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.53-1.49 (m, 5H), 1.22-1.15 (m, 4H), 1.04-1.01 (t, 3H); MS (ESI) m/z = 604.2 (M+H)⁺

[3265] 실시예 426. *N*-(5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민

[3266] 단계 1. 2-(1-(5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민

[3267] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 71에서 제조한 5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로-4-플루오로피리딘(150 mg, 0.60 mmol) 및 *N,N*-디메틸-2-(피페리딘-4-일)에탄아민(121 mg, 0.77 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(176 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.11 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.70-4.63 (d, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.52-3.46 (d, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.16 (s, 7H), 1.98 (s, 1H), 1.87-1.78 (d, 5H), 1.48 (s, 6H), 1.36 (s, 2H)

[3268] 단계 2. *N*-(5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민

[3269] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 2-(1-(5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로피리딘-4-일)피페리딘-4-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민(176 mg, 0.44 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(13.0 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.43-8.37 (t, 1H), 8.14-8.12 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.72-4.65 (t, 2H), 4.08-4.05 (d, 2H), 2.86-2.81 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.55-2.52 (t, 2H), 2.39-2.37 (d, 2H), 2.00-1.98 (d, 1H), 1.89-1.86 (d, 3H), 1.76-1.75 (d, 2H), 1.57-1.48 (m, 10H), 1.28-1.24 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 576.2 (M+H)⁺

[3270] 실시예 427. (1*s*,4*s*)-4-((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[3271] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[3272] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 71에서 제조한 5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로-4-플루오로피리딘(150 mg, 0.60 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(138 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.96 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.88 (s, 10H), 1.49 (s, 2H), 1.24 (s, 1H)

[3273] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올

[3274] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((5-((7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에티닐)-2-클로로피리딘-4-일)아미노)시클로헥산-1-올(138 mg, 0.38 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(7.8 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.61-8.60 (d, 1H), 8.42-8.39 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.04-7.02 (d, 1H), 5.75-5.73 (d, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.69-4.68 (d, 2H), 2.86-2.81(m, 3H), 2.62 (s, 6H), 2.06-2.04 (d, 1H), 1.92-1.77 (m, 12H), 1.54-1.49 (m, 8H), 1.23-1.21 (q, 2H)

[3275] 실시예 428. 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드

[3276] 단계 1. 3-((6-클로로-4-(((1*s*,4*s*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드

- [3277] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 72에서 제조한 3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드(140 mg, 0.51 mmol) 및 ((1*s*,4*s*)-4-아미노시클로헥실)메탄올(110 mg, 0.66 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(194 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.96 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.30-5.29 (d, 1H), 3.62-3.60 (q, 2H), 3.54-3.53 (d, 2H), 3.36-3.35 (d, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.21-3.20 (d, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.41-2.40 (d, 2H), 1.77-1.75 (d, 2H), 1.67-1.60 (m, 6H), 1.47-1.40 (m, 2H)
- [3278] 단계 2. 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-((1*s*,4*s*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드
- [3279] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 3-((6-클로로-4-((1*s*,4*s*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드(194 mg, 0.51 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(7.8 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.43-8.39 (t, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.05-7.03 (d, 2H), 5.33-5.31 (d, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.59-3.58 (d, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.30-3.24 (q, 2H), 3.18-3.14 (d, 1H), 2.83-2.82 (d, 1H), 2.64-2.59 (t, 7H), 2.47-2.45 (d, 1H), 1.96-1.94 (d, 2H), 1.84-1.78 (t, 2H), 1.62-1.66 (d, 3H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.23-1.21 (q, 2H); MS (ESI) *m/z* = 612.2 (M+H)⁺
- [3280] 실시예 429. 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드
- [3281] 단계 1. 3-((6-클로로-4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드
- [3282] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 72에서 제조한 3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드(140 mg, 0.51 mmol) 및 4-메틸피페리딘-4-올(77 mg, 0.66 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(170 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.11-8.10 (d, 1H), 6.69-6.68 (d, 1H), 3.65-3.56 (m, 4H), 3.42-3.38 (q, 1H), 3.32-3.28 (m, 4H), 3.13-3.09 (m, 4H), 2.59-2.57 (t, 1H), 2.35-2.33 (t, 1H), 1.88 (s, 6H), 1.28 (s, 3H)
- [3283] 단계 2. 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드
- [3284] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 3-((6-클로로-4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드(170 mg, 0.46 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.6 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.44-8.41 (t, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.94-6.92 (d, 1H), 3.77-3.73 (q, 2H), 3.62-3.60 (d, 1H), 3.49-3.43 (q, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.84-2.82 (d, 1H), 2.64-2.61 (t, 1H), 2.38-2.34 (t, 2H), 1.82-1.80 (q, 4H), 1.56-1.55 (d, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.25-1.23 (d, 2H); MS (ESI) *m/z* = 598.2 (M+H)⁺
- [3285] 실시예 430. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [3286] 단계 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올
- [3287] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 73에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘(148 mg, 0.62 mmol) 및 ((1*s*,4*s*)-4-아미노시클로헥실)메탄올(132 mg, 0.77 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동

일한 방법으로 표제 화합물(162 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.99 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.23-5.22 (d, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.68-3.66 (q, 1H), 3.51-3.50 (t, 2H), 2.72-2.71 (d, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.09-2.07 (t, 1H), 1.93 (brs, 2H), 1.81-1.80 (d, 2H), 1.70-1.65 (q, 6H), 1.37-1.35 (t, 4H), 1.28-1.26 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 349.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[3288] 단계 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올

[3289] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로헥실)메탄올(162 mg, 0.46 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(7.2 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.43-8.39 (t, 2H), 7.93-7.92 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.02-3.95 (q, 3H), 3.93-3.91 (t, 4H), 3.55-3.53 (t, 2H), 2.79-2.75 (t, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.25-2.17 (m, 2H), 1.98-1.97 (d, 2H), 1.88-1.85 (q, 3H), 1.77-1.70 (t, 6H), 1.54-1.52 (q, 2H), 1.43-1.38 (m, 6H), 1.24-1.22 (q, 4H); MS (ESI) m/z = 578.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[3290] 실시예 431. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올

[3291] 단계 1. (1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올

[3292] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 73에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘(148 mg, 0.62 mmol) 및 *trans*-4-(아미노메틸)시클로헥산을 HCl(132 mg, 0.77 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(196 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.00 (d, 1H), 6.40-6.39 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.03-4.02 (d, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.83-3.82 (d, 1H), 3.04-3.01 (q, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.06-2.04 (q, 1H), 2.03-2.02 (t, 2H), 1.86-1.83 (d, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.57-1.56 (t, 3H), 1.37-1.35 (q, 3H), 1.30-1.28 (d, 2H), 1.09-1.06 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 349.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[3293] 단계 2. (1*r*,4*r*)-4-(((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올

[3294] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*r*,4*r*)-4-(((2-클로로-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥산-1-올(196 mg, 0.56 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(12.5 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.42-8.41 (t, 2H), 7.87-7.85 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.05-7.04 (d, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.07-4.01 (m, 3H), 3.99-3.84 (m, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.24-3.22 (t, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.75-2.73 (d, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.91-1.87 (d, 2H), 1.53-1.51 (q, 2H), 1.40-1.39 (d, 3H), 1.33-1.26 (t, 2H), 1.23-1.17 (q, 4H); MS (ESI) m/z = 578.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[3295] 실시예 432. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올

[3296] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올

[3297] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 73에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘(148 mg, 0.62 mmol) 및 4-메틸피페리딘-4-올(92 mg, 0.77 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(147 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.05-4.04 (d, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.91-3.89 (q, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.28 (d, 3H), 2.70-2.68 (d, 1H), 2.09-2.07 (t, 1H), 1.75-1.72 (q, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.36-1.35 (d, 4H), 1.32-1.31

(d, 4H); MS (ESI) $m/z = 335.1$ (M+H)⁺

- [3298] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올
- [3299] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올(147 mg, 0.44 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(11.8 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.44-8.39 (q, 2H), 8.04-8.00 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.93-6.91 (d, 1H), 4.10-4.07 (t, 1H), 4.01-3.99 (d, 1H), 3.93-3.92 (d, 1H), 3.88-3.82 (m, 4H), 3.32-3.27 (q, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.73-2.71 (d, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.08-2.06 (t, 1H), 1.84-1.78 (q, 4H), 1.55-1.53 (q, 2H), 1.40-1.33 (m, 8H), 1.24-1.22 (d, 2H); MS (ESI) $m/z = 564.2$ (M+H)⁺
- [3300] 실시예 433. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올
- [3301] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올
- [3302] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 73에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘(148 mg, 0.62 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(173 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 335.1$ (M+H)⁺
- [3303] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올
- [3304] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올(173 mg, 0.52 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.1 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.42-8.41 (m, 2H), 7.90-7.88 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.05-7.04 (d, 1H), 5.45-5.43 (d, 1H), 4.03-3.88 (m, 5H), 3.75 (s, 2H), 2.82-2.74 (t, 2H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 7H), 1.69-1.66 (q, 2H), 1.54-1.52 (q, 2H), 1.42-1.39 (t, 4H), 1.23-1.21 (d, 2H); MS (ESI) $m/z = 564.2$ (M+H)⁺
- [3305] 실시예 434. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex실)메탄올
- [3306] 단계 1. ((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex실)메탄올
- [3307] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로hex산을 HCl 대신 참조예 74에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘(130 mg, 0.53 mmol) 및 ((1*s*,4*s*)-4-아미노시클로hex실)메탄올(114 mg, 0.69 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(71 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 353.1$ (M+H)⁺
- [3308] 단계 2. ((1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex실)메탄올
- [3309] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 ((1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex실)메탄올(71 mg, 0.20 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.3 mg)을 제조하였다. MS (ESI) $m/z = 582.2$ (M+H)⁺
- [3310] 실시예 435. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올

- [3311] 단계 1. 1-(2-클로로-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올
- [3312] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로hex산을 HCl 대신 참조예 74에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘(130 mg, 0.53 mmol) 및 4-메틸피페리딘-4-올(80 mg, 0.69 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(71 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 339.1 (M+H)⁺
- [3313] 단계 2. 1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올
- [3314] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 1-(2-클로로-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-올(71 mg, 0.21 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.0 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 568.2 (M+H)⁺
- [3315] 실시예 436. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올
- [3316] 단계 1. (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올
- [3317] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 대신 참조예 74에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘(130 mg, 0.53 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(62 mg)을 고체로서 제조하였다. MS (ESI) m/z = 339.1 (M+H)⁺
- [3318] 단계 2. (1*s*,4*s*)-4-((2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올
- [3319] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1*s*,4*s*)-4-((2-클로로-5-((3-플루오로테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)아미노)시클로hex산-1-올(62 mg, 0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.1 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 568.2 (M+H)⁺
- [3320] 실시예 437. 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드
- [3321] 단계 1. 3-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드
- [3322] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로hex산을 HCl 대신 참조예 72에서 제조한 3-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드(152 mg, 0.95 mmol) 및 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(85 mg, 0.66 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(242 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.11 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.65-3.57 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.41-3.39 (t, 1H), 3.34-3.07 (m, 4H), 2.62-2.57 (q, 1H), 2.37-2.32 (q, 1H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.44-1.41 (d, 2H), 1.02 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 383.1 (M+H)⁺
- [3323] 단계 2. 3-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드
- [3324] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 3-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드(242 mg, 0.63 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(7.5 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 612.2 (M+H)⁺
- [3325] 실시예 438. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

- [3326] 단계 1. (1-(2-클로로-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [3327] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 73에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘(148 mg, 0.62 mmol) 및 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(85 mg, 0.66 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(124 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.14 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.15-4.09 (q, 2H), 3.99-3.83 (m, 3H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.23-3.20 (t, 2H), 2.71-2.69 (d, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.11-2.04 (t, 4H), 1.71-1.66 (m, 4H), 1.49-1.45 (q, 2H), 1.38-1.36 (d, 3H), 1.27-1.24 (t, 4H), 1.05 (s, 3H), 0.90-0.86 (t, 1H); MS (ESI) m/z = 349.1 (M+H) $^+$
- [3328] 단계 2. (1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올
- [3329] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((2-메틸테트라히드로퓨란-3-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(124 mg, 0.36 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.8 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 578.2 (M+H) $^+$
- [3330] 실시예 439. (S)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올
- [3331] 단계 1. (S)-1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올
- [3332] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 23에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(280 mg, 0.97 mmol) 및 (S)-3-히드록시피페리딘 HCl(126 mg, 0.71 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(128 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.02-4.01(d, 1H), 3.65-3.64 (d, 1H), 3.53-3.52 (d, 1H), 3.25-3.24 (d, 1H), 2.36 (brs, 1H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.67-1.59 (q, 3H)
- [3333] 단계 2. (S)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올
- [3334] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (S)-1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올(112 mg, 0.30 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.9 mg)을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.46-8.42 (t, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.95-6.94 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.64-3.61 (d, 1H), 3.54-3.51 (t, 2H), 3.38-3.36 (d, 1H), 2.86-2.85 (d, 1H), 2.02-1.96 (t, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.55-1.54 (d, 2H), 1.25-1.23 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 600.1 (M+H) $^+$
- [3335] 실시예 440. (R)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올
- [3336] 단계 1. (R)-1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올
- [3337] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 62에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(200 mg, 0.75 mmol) 및 (R)-피페리딘-3-올 HCl(98 mg, 0.71 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(231 mg)을 고체로서 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.18 (s, 1H), 7.70-7.67 (d, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.35-4.34 (d, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.67-3.64 (d, 1H), 3.47-3.44 (d, 1H), 3.27-3.22 (q, 1H), 3.18-3.13 (t, 1H), 1.92-1.89 (d, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H)

- [3338] 단계 2.
(*R*)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올
- [3339] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (*R*)-1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)피페리딘-3-올(231 mg, 0.66 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(8.0 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.43-8.34 (t, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74-7.72 (d, 2H), 6.96-6.95 (d, 1H), 4.85-4.83 (t, 1H), 4.74-4.71 (t, 1H), 4.48-4.46 (t, 1H), 4.41-4.39 (t, 1H), 4.05-4.03 (t, 1H), 3.65-3.50 (m, 3H), 3.36 (s, 1H), 2.86-2.81 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.85-1.80 (m, 2), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.25-1.22 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 578.2 (M+H)⁺
- [3340] 실시예 441. (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온
- [3341] 단계 1. (4-((6-클로로-4-(((1*s*,4*s*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온
- [3342] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 75에서 제조한 (4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온(100 mg, 0.28 mmol) 및 ((1*s*,4*s*)-4-아미노시클로헥실)메탄올(44 mg, 0.26 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(107 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.11 (s, 1H), 7.53-7.51 (d, 2H), 7.39-7.37 (d, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.38-5.36 (d, 1H), 4.13-4.11 (d, 1H), 4.09-3.93 (m, 1H), 3.71-3.70 (d, 2H), 3.49-3.38 (q, 6H), 3.21 (s, 1H), 1.85-1.81 (t, 3H), 1.72-1.69 (q, 4H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.36-1.31 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 468.2 (M+H)⁺
- [3343] 단계 2. (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*s*,4*s*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온
- [3344] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (4-((6-클로로-4-(((1*s*,4*s*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)아미노)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온(107 mg, 0.23 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4.4 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41-8.40 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56-7.54 (d, 2H), 7.43-7.41 (d, 2H), 7.05-7.04 (d, 1H), 5.43-5.41 (d, 1H), 4.02-4.00 (t, 1H), 3.94-3.92 (t, 2H), 3.54-3.52 (d, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.62 (s, 7H), 2.02-1.99 (d, 3H), 1.87-1.80 (q, 3H), 1.56-1.51 (m, 4H), 1.36-1.33 (d, 4H), 1.25-1.22 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 697.3 (M+H)⁺
- [3345] 실시예 442. (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온
- [3346] 단계 1.
(4-((6-클로로-4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온
- [3347] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 75에서 제조한 (4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온(100 mg, 0.28 mmol) 및 4-메틸피페리딘-4-올(31 mg, 0.26 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(104 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.24 (s, 1H), 7.51-7.49 (d, 2H), 7.39-7.37 (d, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.13-4.10 (t, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.45 (s, 4H), 3.42-3.35 (m, 3H), 3.22 (s, 1H), 1.82-1.71 (m, 3H), 1.67-1.61 (m, 6H), 1.52-1.47 (d, 3H), 1.32 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 454.1 (M+H)⁺
- [3348] 단계 2. (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온

리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온

- [3349] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (4-((6-클로로-4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온(104 mg, 0.23 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(7.8 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.45-8.41 (t, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53-7.51 (d, 2H), 7.42-7.40 (d, 2H), 6.97-6.96 (d, 2H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.87-3.84 (d, 2H), 3.47-3.42 (q, 3H), 3.25 (s, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.93-1.82 (m, 6H), 1.62-1.60 (t, 1H), 1.57-1.53 (m, 3H), 1.37-1.34 (d, 3H), 1.26-1.21 (q, 2H); MS (ESI) m/z = 683.2 (M+H)⁺
- [3350] 실시예 443. (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*r*,4*r*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸)아미노)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온
- [3351] 단계 1. (4-((6-클로로-4-(((1*r*,4*r*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸)아미노)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온
- [3352] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 75에서 제조한 (4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온(100 mg, 0.28 mmol) 및 *trans*-4-(아미노메틸)시클로헥산메탄올 HCl(48 mg, 0.26 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(118 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 7.54-7.52 (d, 2H), 7.41-7.37 (d, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.24-5.22 (d, 1H), 4.15 (brs, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.47-3.45 (q, 7H), 3.24 (s, 1H), 3.11-3.08 (t, 2H), 1.89-1.87 (d, 6H), 1.62-1.61 (t, 3H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 482.2 (M+H)⁺
- [3353] 단계 2. (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(((1*r*,4*r*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸)아미노)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온
- [3354] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (4-((6-클로로-4-(((1*r*,4*r*)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸)아미노)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온(118 mg, 0.24 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(4.9 mg)을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 711.3 (M+H)⁺
- [3355] 실시예 444. (*R*)-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온
- [3356] 단계 1. (*R*)-(4-((6-클로로-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온
- [3357] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 75에서 제조한 (4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온(100 mg, 0.28 mmol) 및 (*R*)-피페리딘-3-올 HCl(36 mg, 0.26 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(106 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.26 (s, 1H), 7.56-7.54 (d, 2H), 7.38-7.36 (d, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.13-4.10 (t, 1H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.75-3.71 (q, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.45 (s, 4H), 3.37 (s, 1H), 3.29-3.20 (m, 3H), 1.96-1.94 (d, 4H), 1.87-1.82 (d, 1H), 1.73-1.60 (m, 4H), 1.50 (s, 1H); MS (ESI) m/z = 440.1 (M+H)⁺
- [3358] 단계 2. (*R*)-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온
- [3359] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (*R*)-(4-((6-클로로-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에티닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온(106 mg, 0.24 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(8.6 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41-8.40 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.76 (s,

1H), 7.58-7.56 (d, 2H), 7.40-7.68 (d, 2H), 6.97-6.96 (d, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.72-3.69 (d, 2H), 3.59-3.58 (d, 1H), 3.44-3.34 (m, 4H), 2.86-2.84 (t, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.04-1.96 (q, 3H), 1.85-1.80 (q, 2H), 1.71-1.69 (d, 2H), 1.57-1.52 (m, 3H), 1.26-1.22 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 669.2 (M+H)⁺

[3360] 실시예 445. (S)-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에틸닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온

[3361] 단계 1. (S)-(4-((6-클로로-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에틸닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온

[3362] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에틸닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 75에서 제조한 (4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에틸닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온(100 mg, 0.28 mmol) 및 (S)-3-히드록시피페리딘 HCl(36 mg, 0.26 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(116 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.54-7.52 (d, 2H), 7.35-7.33 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.78-3.75 (q, 1H), 3.55-3.52 (t, 2H), 3.42 (s, 5H), 3.22-3.17 (q, 4H), 1.96-1.91 (t, 4H), 1.70-1.67 (d, 1H), 1.63-1.60 (d, 1H), 1.58-1.56 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 440.1 (M+H)⁺

[3363] 단계 2. (S)-(4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에틸닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온

[3364] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (S)-(4-((6-클로로-4-(3-히드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에틸닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온(116 mg, 0.26 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(7.1 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41-8.40 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 2H), 7.40-7.38 (d, 2H), 6.96-6.95 (d, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.74-3.71 (d, 2H), 3.63-3.60 (t, 1H), 3.45-3.40 (q, 3H), 3.37-3.35 (d, 1H), 2.86-2.84 (t, 1H), 2.63 (s, 6H), 2.04-1.97 (q, 3H), 1.83-1.80 (t, 2H), 1.71-1.69 (d, 2H), 1.57-1.54 (t, 3H), 1.23-1.20 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 669.2 (M+H)⁺

[3365] 실시예 446. (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에틸닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온

[3366] 단계 1. (4-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에틸닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온

[3367] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에틸닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 75에서 제조한 (4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에틸닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온(100 mg, 0.28 mmol) 및 (4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(34 mg, 0.26 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(123 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.50-7.48 (d, 2H), 7.38-7.36 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.95-3.94 (t, 1H), 3.75-3.70 (m, 3H), 3.44-3.41 (d, 7H), 3.31-3.24 (m, 3H), 1.75-1.69 (m, 4H), 1.49-1.45 (t, 4H); MS (ESI) m/z = 468.2 (M+H)⁺

[3368] 단계 2. (4-((6-((2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에틸닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온

[3369] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (4-((6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)에틸닐)페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메탄온(123 mg, 0.26 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(8.5 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42-8.40 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53-7.51 (d, 2H), 7.41-7.39 (d, 2H), 7.00-6.99 (d, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.01-3.99

(t, 2H), 3.77-3.71 (m, 3H), 3.51-3.40 (m, 3H), 2.85-2.82 (q, 1H), 2.62 (s, 7H), 1.81 (s, 1H), 1.61-1.57 (t, 3H), 1.54-1.51 (m, 3H), 1.26-1.22 (t, 2H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 697.2 (M+H)⁺

[3370] 실시예 447. (S)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[3371] 단계 1. (S)-1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[3372] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 62에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(200 mg, 0.75 mmol) 및 (3S)-3-메틸피페리딘-3-올 HCl(107 mg, 0.71 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(199 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.76-7.71 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.80-4.78 (t, 1H), 4.69-4.66 (t, 1H), 4.43-4.41 (t, 1H), 4.36-4.34 (t, 1H), 4.09-4.08 (d, 1H), 3.80-3.77 (d, 1H), 3.60-3.57 (d, 1H), 2.86-2.83 (q, 1H), 2.80-2.74 (t, 2H), 2.01-1.94 (t, 2H), 1.77-1.69 (q, 2H), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.26 (s, 3H)

[3373] 단계 2. (S)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[3374] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (S)-1-(2-클로로-5-((1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(199 mg, 0.55 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(37.6 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.44-8.39 (t, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79-7.74 (d, 2H), 6.96-6.94 (d, 1H), 4.84-4.82 (t, 1H), 4.72-4.70 (t, 1H), 4.47-4.44 (t, 1H), 4.40-4.38 (t, 1H), 3.98-3.95 (d, 1H), 3.74-3.71 (d, 1H), 3.07-3.02 (t, 1H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.04-2.01 (d, 1H), 1.87-1.80 (t, 2H), 1.59-1.53 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.25-1.23 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 592.2 (M+H)⁺

[3375] 실시예 448. (S)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[3376] 단계 1. (S)-1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[3377] 4-(4-((6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일)에티닐)벤질)모르폴린 및 *cis*-4-아미노시클로헥산을 HCl 대신 참조예 23에서 제조한 2-클로로-4-플루오로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘(300 mg, 1.03 mmol) 및 (3S)-3-메틸피페리딘-3-올 HCl(156 mg, 1.03 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 157의 단계 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(109 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.89-3.86 (d, 1H), 3.59-3.56 (d, 1H), 2.85-2.84 (t, 2H), 2.77-2.73 (d, 1H), 1.99-1.95 (d, 1H), 1.82-1.76 (q, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.27-1.24 (t, 6H), 0.90-0.88 (d, 1H); MS (ESI) m/z = 385.1 (M+H)⁺

[3378] 단계 2. (S)-1-(2-((2-(1-(시클로프로필설폰일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올

[3379] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 대신 단계 1에서 제조한 (S)-1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-3-올(109 mg, 0.28 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.8 mg)을 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.05-7.04 (d, 1H), 3.94-3.91 (d, 1H), 3.65-3.62 (d, 1H), 3.02-2.78 (m, 2H), 2.03-2.00 (d, 2H), 1.89-1.81 (t, 2H), 1.56-1.51 (t, 3H), 1.30 (s, 4H), 1.24-1.22 (d, 3H); MS (ESI) m/z = 614.1 (M+H)⁺

[3380] 실시예 449.

(1-(2-((2-(4-(시클로프로필설폰닐)피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[3381] 단계 1. *tert*-부틸 4-(시클로프로필설폰닐)피페라진-1-카르복실레이트

[3382] DCM(10 mL) 중 1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페라진(1.00 g, 5.37 mmol) 및 TEA(1.12 mL, 8.05 mmol)의 혼합물에 시클로프로판설폰닐 클로라이드(0.55 mL, 5.37 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-40%)로 정제하여 *tert*-부틸 4-(시클로프로필설폰닐)피페라진-1-카르복실레이트(1.20 g)를 회백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.53-3.51 (t, 4H), 3.26-3.25 (d, 4H), 2.24 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.17-1.16 (d, 2H), 1.00-0.98 (d, 2H)

[3383] 단계 2. 1-(시클로프로필설폰닐)피페라진 염산염

[3384] 단계 1에서 제조한 *tert*-부틸 4-(시클로프로필설폰닐)피페라진-1-카르복실레이트(1.20 g, 4.15 mmol)의 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 충전하였다. DCM(10 mL) 및 1,4-디옥산 중 4M HCl(11.3 mL, 8.05 mmol)을 가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 1-(시클로프로필설폰닐)피페라진 염산염(806 mg)을 무색의 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.28-3.27 (t, 2H), 3.13-3.10 (t, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.60-1.59 (t, 4H), 1.47-1.36 (m, 4H)

[3385] 단계 3. 2-(4-(시클로프로필설폰닐)피페라진-1-일)피리미딘-4-아민

[3386] 단계 2에서 제조한 1-(시클로프로필설폰닐)피페라진 염산염(806 mg, 3.55 mmol) 및 2-브로모-4-피리미딘아민(1.00 g, 5.75 mmol)의 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 충전하였다. DMF(10 mL) 및 DIPEA(1.50 mL, 8.62 mmol)을 가한 후, 반응 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, EA로 희석하고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조한 후, 농축하였다. 조(crude) 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hex = 0-100%)로 정제하여 2-(4-(시클로프로필설폰닐)피페라진-1-일)피리미딘-4-아민(681 mg)을 회백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92-7.91 (d, 1H), 5.80-5.79 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 3.87 (s, 4H), 3.31 (s, 4H), 2.24 (s, 1H), 1.16 (s, 2H), 1.02-0.96 (t, 2H); MS (ESI) m/z = 284.1 (M+H)⁺

[3387] 단계 4. (1-(2-((2-(4-(시클로프로필설폰닐)피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올

[3388] 1-(2-클로로-5-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페라진 및 2-(1-(시클로프로필설폰닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 대신 참조예 53에서 제조한 (1-(2-클로로-5-((1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)에티닐)피리딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일)메탄올(90 mg, 0.23 mmol) 및 단계 3에서 제조한 2-(4-(시클로프로필설폰닐)피페라진-1-일)피리미딘-4-아민(63 mg, 0.23 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물(7.7 mg)을 고체로서 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.20 (s, 1H), 8.10-8.09 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.37-6.36 (d, 1H), 3.98-3.96 (t, 4H), 3.68-3.65 (d, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.38-3.35 (t, 4H), 3.30-3.27 (t, 2H), 2.27 (s, 1H), 1.80-1.73 (m, 6H), 1.51-1.48 (t, 2H), 1.21-1.20 (d, 2H), 1.19 (d, 3H), 1.07-1.01 (d, 2H); MS (ESI) m/z = 646.2 (M+H)⁺

[3389] 생물학적 분석

[3390] 1. 생화학적 EGFR 억제 분석

[3391] Perkin-Elmer의 Lance Ultra 시간-분해 형광 공명 에너지 전달(time-resolved fluorescence resonance energy transfer, TR-FRET) 기술을 사용하여 생화학적 EGFR 키나아제 분석을 수행하였다. 본 발명의 화합물을 저장을 위해 100% DMSO에 20 mM로 먼저 희석하고, 키나아제 완충 용액으로 제조하여 0.003 μM 내지 10 μM 범위의 화합물 농도를 생성하였다.

[3392] 간단하게는, 각 EGFR 효소 야생형, 이중 돌연변이[del119/C797S 및 L858R/C797S], 삼중 돌연변이[del119/T790M/C797S 및 L858R/T790M/C797S], 연속 희석 EGFR 억제제, ULIGHT-poly-GT 펩타이드의 기질

(PerkinElmer; TRF0100-M) 및 상이한 농도의 ATP(Km 및 100 μ M 최종 분석 농도)를 키나아제 분석 완충액(50 mM HEPES pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 2 mM DTT 및 0.01% Tween-20) 중에서 혼합하고, 384-웰 플레이트 (Optiplate™ 384, white, PerkinElmer; 6007290)에 가하였다.

[3393] 각각의 키나아제 반응을 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, 4 μ L의 정지 용액(10 mM EDTA)을 첨가하여 중단시켰다. 이후, LANCE 검출 완충액에 희석시킨 특이적 유로퓸-표지 항-포스포펩티드 항체(Europium-labeled-anti-phosphopeptide antibody)(PerkinElmer, AD0069)를 최종 농도 2 nM이 되도록 첨가하였다. 실온에서 60분 간 인큐베이션한 후 LANCE 신호를 EnVision Multilabel Reader(Perkin-Elmer) 상에서 측정하였다. 여기 파장은 320 nm로 설정하였고, 발광은 615 nm(도너) 및 665 nm(억셉터)에서 모니터링하였다. IC₅₀ 값은 GraphPad 프리즘 소프트웨어(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA)를 사용하여 결정하였다.

[3394] 상기와 같이 평가된 각 EGFR 키나아제 활성에 대한 화학식 (I)의 화합물의 IC₅₀ 값을 하기 표 3 내지 표 17에 나타낸다.

[3395] 표 3

EX. NO.	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100 μ M ATP	Km ATP	100 μ M ATP	Km ATP	100 μ M ATP	Km ATP	100 μ M ATP	Km ATP	100 μ M ATP
1	1.3		5.4		71.3		34.6		230.4	
2	5.7		11.2		111.9		142.6		880.6	
3	6.6				240.3				3829.0	
4		1.1		12.6		38.6		103.2		>10000
5		3.8		44.3		403.9		417.8		>10000
6		0.5		4.2		5.1		24.1		6015.0
7		4.5		5.0		24.2		143.4		>10000
8		3.1		2.2		9.5		33.2		>10000
9	0.7	1.9	0.4	1.1	2.8	3.8	2.2	27.5	52.8	>10000
10	1.1	0.9	0.5	0.7	3.0	4.4	2.8	12.9	31.9	>10000
11		1.6		1.2		9.1		28.5		>10000
12	0.7	0.8	0.3	0.6	1.1	1.9	0.7	5.1	6.0	1102.0
13		1.4		1.1		3.3		9.2		3090.0
14		3.9		3.0		21.7		41.0		>10000
15		2.6		1.6		6.4		25.5		661.0
16	4.5	3.3		10.1	68.6	165.4			144.9	>10000
17		2.0		6.1		10.3		53.3		>10000
18	2.2	1.6	3.3	1.1	35.5	47.3			212.9	>10000
19	4.4	5.4	2.3	3.7	41.8	139.7			1681.0	>10000
20	1.2	2.4	1.3	1.6	23.1	61.5	20.4		517.1	>10000
21	0.8		1.8		34.3				374.2	
22	2.8		5.4		121.9				629.8	
23	1.6		7.1		77.7		92.5		906.5	
24	2.7		4.4		32.9				462.5	
25	6.9		6.5		104.7				915.2	
26	3.1		3.6		58.1				545.4	
27	0.6	0.6		1.5	4.0	4.1	3.6	27.8	22.0	>10000
28		0.7		2.3		4.9		28.1		>10000
29		1.8		2.3		2.7		28.1		7996.0
30	0.9	1.3		1.4	3.0	2.8	4.4	22.3	8.2	>10000

[3396]

[3397] 표 4

EX. NO.	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
31		0.7		1.4		6.5		52.3		>10000
32	1.5	1.1		4.8		11.8	12.0	96.9	29.4	>10000
33		1.9		3.7		10.2		151.9		>10000
34	2.1	1.8		6.8		11.5		236.1	27.9	>10000
35	0.9	1.9	2.4	2.4	28.0	27.3	34.2	53.0	99.6	>10000
36		2.1		3.0		25.5		100.1		>10000
37	20.2					869.7			435.4	>10000
38	17.6					464.2			367.6	>10000
39		2.6		8.8		53.6	32.3	203.0		>10000
40		4.8		13.1		49.1		278.4		>10000
41	0.5	0.6	0.2	0.8	1.3	2.8	1.5	10.0	23.8	>10000
42		1.1		1.2		3.2		11.5		>10000
43	0.5	0.6	0.2	0.7	1.4	1.7	1.1	8.9	20.3	>10000
44		1.2		1.4		2.6		12.7		2306.0
45		0.9		2.3		7.3		46.2		>10000
46		1.3		2.9		8.6		59.3		>10000
47	2.1	2.8	1.4	3.5	2.6	1.6	3.3	7.8	19.6	1741.0
48	4.0	5.3	2.3	9.1	4.3	2.2	7.2	15.9	38.2	2915.0
49	1.8	1.8	1.1	2.9	2.1	0.9	2.8	7.2	14.3	1262.0
50	0.9		4.5		128.5		130.5		362.3	
51	0.9		3.2		68.6		49.1		262.3	
52	1.4		3.8		76.9		65.6		304.2	
53	0.4		0.3		5.9		141.4		141.6	
54	6.1		13.2		137.9				2578.0	
55	7.0		19.1		397.6				2626.0	
56	7.6		24.2		290.8				>10000	
57	13.9		26.1		492.6					
58	0.3	1.1	0.1	0.5	0.6	2.8	4.7	24.7	15.1	>10000
59	0.6	1.4	0.1	0.7	1.1	2.6	1.7		19.2	>10000
60	0.5		0.1		0.4		2.6		8.8	

[3398]

[3399] 표 5

EX. NO.	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
61	0.5		0.1		0.5		3.1		4.2	
62	0.2		0.1		0.4		4.9		7.9	
63		1.2		2.4		23.1		83.4		>10000
64		1.0		2.0		88.3		305.6		>10000
65		8.2		39.2		338.3		603.8		>10000
66		9.0		31.1		114.0		350.5		>10000
67		13.3		27.7		181.3		208.6		>10000
68		1.3		8.9		31.0		129.9		>10000
69		1.7		13.2		43.8		179.4		>10000
70		1.6		10.4		24.7		172.5		>10000
71		15.7		52.6		127.4		751.3		>10000
72		2.8		16.9		50.3		169.9		>10000
73		0.4		1.2		2.8		6.6		7552.0
74		4.7		13.6		123.0		181.0		>10000
75	1.8	1.6	0.8	1.8	3.8	5.7	2.6	103.6	45.6	>10000
76	3.7	4.0	2.2	8.8	51.9	80.7	22.1	2775.0	667.0	>10000
77	0.9	0.6	0.5	3.6	5.0	6.3	14.1	356.5	97.0	>10000
78	1.6	1.3	0.7	5.9	10.4	12.4	22.1	562.6	163.4	>10000
79	0.2	0.3	0.1	0.8	1.3	1.3	1.2	17.8	6.1	7190.0
80	0.5	0.6	0.5	1.9	12.3	16.1	16.4	137.3	80.1	>10000
81	0.3	0.3	0.2	0.4	7.7	5.8	5.3	79.1	61.6	>10000
82		0.6		1.8		3.5		22.8		>10000
83		1.3		2.5		4.0		24.4		>10000
84		3.3		6.7		7.2		33.0		>10000
85	1.8	1.8	1.0	3.5	3.5	7.0	3.1	50.8	114.1	>10000
86		1.4		6.4		23.9		73.9		>10000
87		2.3		6.2		26.3		40.5		>10000
88		1.6		3.9		15.6		65.0		>10000
89		4.3		19.6		63.8		183.1		>10000
90		3.6		11.8		28.5		37.2		>10000

[3400]

[3401] 표 6

EX. NO.	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
91		5.6		13.9		76.8		165.7		>10000
92		5.5		11.3		67.5		80.7		>10000
93	1.9	2.2	2.5	18.2	43.0	64.8	18.3	371.8	260.2	>10000
94	2.0	2.1	1.4	3.6	6.7	8.8	4.3	30.5	32.3	>10000
95	1.5	1.6	0.9	2.0	2.7	2.3	1.4	4.1	5.0	1036.0
96	1.0	1.0	0.6	2.1	3.0	3.1	1.5	8.1	12.8	>10000
97	1.8	1.8	1.7	5.9	18.3	25.1	9.2	162.1	86.5	>10000
98	2.3	2.1	2.3	9.9	15.5	21.1	7.5	100.9	72.0	>10000
99	0.7	0.7	0.8	3.0	10.4	14.0	4.2	58.1	41.7	>10000
100	1.7	1.6	1.3	5.6	10.7	12.9	7.1	73.9	62.0	>10000
101	3.5	3.2	2.4	4.8	4.3	7.9	3.0	103.7	32.0	>10000
102	2.8	2.7	2.1	7.6	13.9	26.6	15.7	1030.0	185.9	>10000
103	2.7	3.5	2.8	8.5	66.8	87.3	103.8	1226.0	1070.0	>10000
104	3.1	4.1	1.1	3.0	9.7	12.4	32.3	119.3	89.4	>10000
105	2.3	3.2	1.5	6.5	48.7	64.2	100.2	2200.0	2520.0	>10000
106	1.0	1.1	0.6	1.6	12.5	15.1	6.1	274.3	95.5	>10000
107	1.2	1.2	0.6	1.3	3.2	4.6	1.9	85.6	24.1	>10000
108	1.1	1.2	1.6	7.8	25.5	29.8	8.4	154.4	126.4	>10000
109	0.9	1.0	0.7	1.4	2.3	3.0	1.6	9.1	10.4	>10000
110	1.1	1.2	0.6	1.3	1.8	1.7	0.8	2.7	2.8	295.7
111	0.8	0.9	0.5	1.3	2.0	2.0	1.2	4.7	6.0	4382.0
112	1.5	1.5	1.1	2.8	4.6	5.2	2.8	17.1	21.3	>10000
113	1.3	1.3	0.8	2.9	3.2	4.0	2.6	11.3	12.0	7554.0
114	0.5	0.5	0.6	1.7	5.4	9.5	2.6	13.7	17.4	>10000
115	0.9	1.2	0.9	2.3	5.4	8.1	2.9	15.6	19.6	>10000
116	0.3	0.4	0.2	0.3	0.3	0.6	0.2	1.0	1.0	143.2
117	0.3	0.4	0.2	0.3	0.4	0.7	0.3	3.4	3.7	1018.0
118	0.5	0.6	0.2	0.5	0.7	0.8	0.6	8.5	10.2	2687.0
119	0.4	0.5	0.2	0.4	0.4	0.8	0.4	3.5	4.2	859.5
120	0.7	0.7	0.3	0.5	0.5	0.8	0.3	1.3	1.6	211.7

[3402]

[3403] 표 7

EX. NO.	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
121	0.3	0.3	0.1	0.3	0.3	0.5	0.3	4.1	3.1	782.8
122	0.4	0.5	0.2	0.5	0.6	0.8	0.5	11.8	7.8	2776.0
123	0.4	0.4	0.1	0.4	0.3	0.6	0.3	4.3	3.6	1085.0
124		3.0		2.6		26.3		153.7		>10000
125		5.6		5.6		34.2		329.7		>10000
126	0.6	1.7	0.3	0.9	1.4	1.6	1.8	11.5	35.0	>10000
127		2.8		1.8		6.9		45.7		>10000
128		7.1		4.8		29.5		73.0		>10000
129		0.5		0.8		4.4		23.8		>10000
130		1.4		5.1		107.1		68.7		>10000
131		0.7		2.6		50.8		35.6		>10000
132		1.3		4.2		131.1		46.4		>10000
133		0.3		0.4		2.4		3.5		3839.0
134	0.4	0.4	0.1	0.9	1.5	2.3	5.6	121.0	40.5	>10000
135	0.7	2.6	0.6	5.2	1.6	3.0	4.1	40.6	28.7	>10000
136	0.3	0.3	0.3	1.2	3.3	4.9	2.7	30.5	60.2	>10000
137	0.4	0.4	0.4	2.0	8.8	11.7	5.0	74.2	173.9	>10000
138	0.3	0.3	0.1	0.4	1.0	1.3	0.9	8.7	7.8	2943.0
139	0.4	0.4	0.1	0.4	0.9	1.4	0.9	8.2	5.4	1579.0
140	1.3	1.8	1.3	6.4	114.5	175.5	23.2	887.4	621.6	>10000
141	0.7	0.9	0.7	3.4	48.7	49.1	13.7	1900.0	256.4	>10000
142	0.4	0.4	0.2	0.9	5.9	8.4	3.9	175.9	31.3	>10000
143	0.5	0.5	0.3	0.9	1.2	1.9	1.8	83.5	14.3	>10000
144	0.3	0.3	0.1	0.4	0.8	0.9	0.8	34.3	23.8	>10000
145	0.2	0.2	0.1	0.3	0.6	0.7	0.5	23.4	14.2	5555.0
146	0.1	0.2	0.04	0.1	0.2	0.5	0.3	1.5	0.8	348.4
147	0.2	0.4	0.1	0.2	0.2	0.4	0.2	0.7	0.4	43.3
148	0.2	0.3	0.1	0.2	0.2	0.3	0.2	0.6	0.4	47.0
149	0.2	0.4	0.1	0.2	0.2	0.4	0.3	3.4	1.6	853.5
150	0.5	0.5	0.2	0.5	0.8	0.7	2.2	8.9	4.9	3758.0

[3404]

[3405] 표 8

EX. NO.	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
151	2.4	2.6	1.1	3.0	4.2	3.5	8.6	57.8	29.4	>10000
152	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1	0.4	0.2	0.8	0.6	195.6
153	0.1	0.1	0.04	0.1	0.3	0.3	1.8	5.1	1.9	821.6
154	0.4	1.4	0.3	4.3	6.0	12.0	6.4	145.4	44.4	6717.0
155	0.6	0.6	0.5	1.9	20.8	34.3	19.4	309.0	90.6	>10000
156	0.1	0.1	0.04	0.1	0.3	0.4	1.2	9.0	2.6	2096.0
157	3.3	3.6	1.7	4.6	3.7	10.6	3.3	40.8	126.8	>10000
158	6.2	6.8	2.5	8.4	18.3	131.1	15.3	809.1	522.8	>10000
159	8.3	10.6	3.4	9.6	7.7	21.7	7.4	98.5	85.5	>10000
160	5.7	7.3	2.5	6.2	4.1	10.1	3.8	65.6	64.8	>10000
161	5.5	8.8	3.2	10.6	25.5	38.2	21.6	547.2	650.2	>10000
162	27.6	22.9	12.2	26.3	44.8	58.4	39.9	618.9	540.0	>10000
163	1.3	1.5	3.4	20.0	141.5	327.8	37.3	>1000	271.7	>10000
164	0.7	0.6	0.2	0.5	0.9	1.6	0.6	2.2	1.5	236.2
165	0.5	0.6	0.5	1.7	8.5	7.4	7.1	140.3	74.7	>10000
166	1.4	1.9	0.9	3.8	66.5	51.1	21.9	193.5	410.6	>10000
167	3.7	3.4	3.5	15.4	81.8	88.8	24.0	531.7	278.6	>10000
168	11.0	11.8	9.1	71.2	67.9	391.3	783.5	8374.0	6251.0	>10000
169	7.1	3.1	2.6	6.8	4.7	10.5	30.6	391.2	237.6	>10000
170	0.9	1.0	0.6	5.7	4.4	19.9	23.8	316.2	285.7	>10000
171	0.3	1.2	0.2	2.5	7.5	20.4	13.6	175.0	49.6	>10000
172	4.6	6.9	4.8	14.5	14.1	32.4	11.5	124.2	68.4	>10000
173	2.9	9.9	1.3	10.5	6.2	8.5	7.8	100.3	22.9	>10000
174	0.5	0.9	1.2	2.1	11.0	10.8	30.5	283.5	149.6	>10000
175	1.2	1.4	3.6	3.6	13.3	17.2	33.5	332.9	131.2	>10000
176	0.5	0.4	0.3	0.8	3.0	3.6	14.2	103.9	40.1	>10000
177	0.6	0.5	0.4	0.7	2.0	2.5	7.5	66.5	17.7	4873.0
178	0.3	0.3	0.2	0.3	1.1	2.3	3.0	27.0	9.5	8010.0
179	0.4	0.5	0.2	0.3	0.8	1.9	1.5	13.4	6.2	3877.0
180	0.2	0.1	0.1	0.1	0.5	0.3	0.4	2.7	2.8	1098.0

[3406]

[3407] 표 9

EX. NO.	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
181	0.1	0.1	0.05	0.1	0.7	0.6	0.6	6.0	6.1	2921.0
182	0.1	0.1	0.04	0.1	0.4	0.3	0.4	1.7	1.8	648.4
183	2.0	1.9	0.9	4.1	11.7	43.9	26.9	400.0	146.4	>10000
184	0.4	1.5	0.2	2.1	2.3	3.5	3.2	94.1	11.7	>10000
185	0.4	1.2	0.2	1.1	0.5	0.8	0.9	6.8	1.7	>10000
186	0.7	0.6	0.7	1.0	2.1	1.6	3.4	70.5	16.1	>10000
187	0.9	0.5	1.2	0.8	1.6	0.9	2.0	8.2	3.9	932.1
188	2.2	2.0	4.5	4.2	14.4	10.9	45.9	591.9	126.3	>10000
189	0.7	0.7	0.6	0.9	2.1	1.8	2.8	40.4	8.4	>10000
190	1.8	5.1	1.0	6.7	3.3	4.6	8.9	71.5	19.7	>10000
191	3.0	7.0	1.5	9.8	2.2	4.3	3.2	21.7	8.1	3584.0
192	1.0	1.5	0.4	1.3	1.1	1.8	2.1	4.5	6.1	1478.0
193	0.5	0.6	0.2	0.5	0.4	0.7	0.9	6.6	2.2	1266.0
194	0.5	0.5	0.2	0.7	2.2	3.3	3.4	169.4	26.1	>10000
195	0.3	0.4	0.1	0.4	2.4	2.7	2.3	14.8	19.6	8537.0
196	0.7	0.6	0.3	1.1	6.0	9.8	6.8	50.6	68.0	>10000
197	0.3	0.3	0.1	0.3	0.6	0.8	0.8	8.9	5.6	1559.0
198	0.4	0.5	0.2	0.6	2.1	3.6	2.5	50.8	25.1	5984.0
199	5.7		3.4		82.0		414.1			
200	12.6	11.3		29.8	349.7	1003.0			4104.0	>10000
201	1.7		1.2		36.7		140.7		292.1	
202	2.2		1.6		43.4		92.7		311.9	
203	2.2		1.4		68.1		110.3		437.2	
204	22.7					186.7			263.7	>10000
205	18.3				265.0				587.0	
206	3.5				69.1				201.4	
207	2.1	2.9			29.1	76.4		119.9	56.0	>10000
208	5.1	3.5		8.1	56.0	120.3			106.8	>10000
209		2.6		4.4		119.5		112.4		>10000
210		3.4				143.2		157.2		>10000

[3408]

[3409] 표 10

EX. NO.	Dcl19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Dcl19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
211		1.4		6.9		32.3		66.2		>10000
212		1.5		8.9		44.8		97.6		>10000
213		0.7		1.4		8.8		37.5		>10000
214		1.4		4.0		108.9		274.3		>10000
215		2.9		11.4		46.9		213.1		>10000
216		0.7		0.8		4.9		28.0		>10000
217		2.6		14.5		28.3		237.9		>10000
218	1.3	1.2	0.6	2.1	2.1	3.4	1.7	8.0	18.9	>10000
219	0.8	0.9	0.3	1.4	1.2	2.2	1.3	4.4	12.5	8119.0
220	2.1	2.2	0.8	4.4	5.6	12.0	3.9	32.9	126.8	>10000
221	2.9	2.0	0.8	2.2	6.3	8.4	3.8	33.0	65.0	>10000
222		5.2		12.2		196.6				>10000
223		0.5		0.8		6.7		44.7		>10000
224		1.8		26.1		37.7		285.7		>10000
225		6.4		12.3		87.8		309.5		>10000
226		1.1		1.1		5.1		43.4		>10000
227		4.6		18.3		94.7		293.8		>10000
228		6.2		21.8		273.9		494.3		>10000
229		8.9		26.9		174.8		368.0		>10000
230		5.9		18.2		1721.0		813.3		>10000
231	1.7	1.6	0.9	1.5	1.3	3.0	1.1	4.6	6.1	967.8
232	0.8	1.3	0.5	1.3	0.4	1.1	0.2	5.9	0.9	718.5
233	4.5		15.5		299.3				1343.0	
234	4.1		16.1		213.6				1006.0	
235	4.7		13.2		310.8				2225.0	
236	11.3		45.3		359.0					
237	5.5		16.5		232.5				2715.0	
238	0.3	1.2	0.7	0.8	9.4	8.1	5.4		17.2	>10000
239	0.5		5.4		44.2		7.5		79.6	
240	0.7		2.0		168.3		19.0		193.7	

[3410]

[3411] 표 11

EX. NO.	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
241	2.1	2.5	0.8	3.9	1.2	1.7	2.3	17.5	9.1	4183.0
242	0.8	1.0	0.4	1.6	0.7	0.6	1.0	13.8	4.6	2607.0
243	0.9	1.4	0.4	1.8	0.8	0.7	0.9	14.7	4.7	2166.0
244	0.8	1.3	0.5	1.5	0.6	0.5	1.0	3.1	6.0	417.8
245	0.8	1.4	0.5	1.3	0.6	0.5	1.1	2.8	6.7	473.7
246	7.4	6.4	3.8	15.4	34.0	54.6	105.5	957.3	257.9	>10000
247	0.1	0.1	0.1	0.5	1.3	1.7	8.1	42.3	18.7	8668.0
248	8.3	13.8	3.9	11.4	9.9	8.6	16.6	39.4	30.1	6598.0
249	3.1	2.6	1.1	1.9	6.9	7.5	4.7	29.7	23.9	>10000
250	0.7	0.7	0.4	0.9	2.0	2.8	6.6	74.7	15.0	>10000
251	3.0	3.3	1.4	5.3	8.7	15.9	41.5	397.1	72.6	>10000
252	8.5	7.9	4.3	15.9	35.9	39.9	100.4	2078.0	234.6	>10000
253	5.3	3.3	3.1	4.4	4.2	7.1	9.8	81.2	23.9	>10000
254	0.1	0.2	0.1	0.2	0.3	0.4	2.1	1.3	0.9	247.8
255	1.3	0.2	0.1	0.3	0.3	0.4	1.4	1.2	1.0	375.8
256		20.6		17.7		7.6		67.3		>10000
257		19.4		23.1		10.7		143.3		>10000
258	0.3	0.5	0.1	0.5	0.7	0.5	1.8	7.7	5.0	5307.0
259	0.6	0.5	0.3	0.5	0.5	1.2	1.2	36.0	5.3	3403.0
260	0.5	0.4	0.2	0.3	0.3	0.5	1.0	10.8	2.1	832.3
261	1.2	0.6	0.5	0.6	1.3	1.0	1.3	4.2	6.2	2498.0
262	1.2	1.4	0.4	1.3	0.8	1.1	0.9	5.7	4.4	>10000
263	1.1	1.5	0.4	1.2	0.8	1.3	0.7	3.2	3.0	>10000
264	0.7	0.9	0.3	0.8	1.0	1.8	1.3	14.1	9.9	>10000
265	0.8	0.9	0.3	0.8	0.8	1.1	0.9	9.1	7.6	6519.0
266	1.0	0.8	0.4	0.4	1.1	2.1	0.9	5.4	7.2	1225.0
267	1.6	1.9	0.8	3.1	24.2	12.4	4.1	129.8	252.4	>10000
268	2.4	6.2	1.0	2.9	26.6	59.6	41.8	116.4	105.4	>10000
269		128.9		159.8		1951.0		1348.0	>10000	>10000
270	0.7	1.2	1.6	4.8	27.9	28.0	72.8	2804.0	111.1	>10000

[3412]

[3413] 표 12

EX. NO.	Dcl19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Dcl19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
271	1.8	3.0	6.7	9.2	68.5	110.9	439.2	>10000	411.5	>10000
272	4.0	7.1	2.2	3.1	51.2	81.9	18.9	2121.0	108.2	>10000
273	5.6	2.9	0.3	1.5	35.8	97.4	16.6	198.3	46.1	>10000
274	0.1	0.2	0.1	0.2	0.4	0.6	1.0	10.8	4.4	1886.0
275	1.0	1.7	0.8	3.6	4.5	10.4	12.3	117.7	62.3	>10000
276	0.3	0.7	0.1	0.5	0.8	1.3	1.5	16.5	7.5	5287.0
277	0.6	0.8	0.3	1.8	1.4	3.3	2.5	33.7	11.4	>10000
278	0.3	0.6	0.1	0.3	0.2	0.6	0.5	0.5	0.7	107.9
279	0.6	0.7	0.1	0.5	0.2	0.6	0.6	0.6	0.6	111.1
280	0.5	0.3	0.4	0.6	0.3	0.5	0.6	6.3	3.5	>10000
281	10.2	82.1		22.0	17.0	88.5	6.3	287.2	192.1	>10000
282	5.5	23.8		7.1	8.3	28.6	4.2	39.2	50.7	>10000
283	2.0	9.5		3.0	3.1	7.9	1.9	11.2	16.2	>10000
284	1.1	4.4		1.7	2.8	6.8	1.7	15.9	12.6	7268.0
285	0.8	1.0	0.4	0.6	0.4	1.1	0.1	1.3	2.5	1253.0
286		0.1		0.4		2.2		13.5		4295.0
287		0.1		0.3		1.6		8.9		3194.0
288		0.2		0.2		3.6		21.6		7822.0
289		0.2		0.9		3.0		23.1		8442.0
290		5.7		8.6		26.2		>10000		>10000
291	4.5	7.4	3.6	14.9	8.9	22.5	36.7	382.7	615.3	>10000
292	4.9	2.2	2.4	4.2	12.2	10.4	38.7	145.8	101.4	>10000
293	0.1	0.4	0.03	1.3	2.3	6.5	4.2	34.1	8.6	>10000
294	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	1.6	0.6	351.5
295		0.8		2.4		9.9		68.2		>10000
296	0.1	0.1	0.1	0.3	0.6	0.6	1.4	9.0	4.4	3254.0
297	0.1	0.1	0.1	0.2	1.2	3.2	1.0	38.1	4.1	4182.0
298	0.3	0.4	0.4	1.5	5.3	12.0	18.5	140.2	23.0	>10000
299	0.2	0.2	0.1	0.2	1.1	1.0	1.4	17.2	4.7	7513.0
300	0.9	0.9	1.1	1.5	3.3	10.3	13.5	288.1	26.8	>10000

[3414]

[3415] 표 13

EX. NO.	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
301	0.6	0.7	0.6	1.4	7.2	4.9	11.2	137.8	22.9	>10000
302	0.1	0.3	0.1	0.3	0.8	0.7	1.5	11.5	5.0	2688.0
303	0.1	0.3	0.1	0.2	0.4	0.3	0.6	3.4	1.4	205.7
304		2.7		5.3		64.0		103.1		>10000
305	1.3	1.0	0.5	0.9	0.6	2.4	0.8	5.4		1516.0
306	1.0	1.6	0.4	3.9	3.4	4.6	4.3	6.8	14.6	>10000
307	14.7	29.6	0.3	35.1	17.2	37.3	21.3	44.2	87.7	>10000
308	4.8	3.5	3.2	2.3	1.6	2.8	3.7	75.0	39.4	>10000
309		1.0		1.1	2.4	3.1	1.0	43.8	24.3	7632.0
310		0.8		1.3	2.9	4.2	1.9	56.3	44.0	8836.0
311		0.5		0.7	1.6	1.8	0.7	26.0	17.5	8554.0
312	0.3	0.3	0.1	0.4	1.1	2.4	1.1	12.2	9.6	6180.0
313	0.3	0.4	0.1	0.3	1.2	2.0	0.9	9.0	10.7	4691.0
314	0.7	0.9	0.2	0.2	5.4	9.9	3.4	78.4	52.6	>10000
315		3.7		6.8		52.2		78.6		>10000
316		4.7		5.8		56.7		72.8		>10000
317		16.2		35.1		244.9		333.9		>10000
318		0.3		0.4		4.2		18.4		5993.0
319		0.3		0.3		3.2		17.1		4536.0
320		1.0		0.8		10.5		44.0		5672.0
321		0.7		1.2		8.0		45.2		5846.0
322		0.5		0.4		6.0		18.0		4537.0
323	0.3	0.6	0.2	0.8	4.5	7.4	14.3	184.5	145.5	>10000
324	0.3	0.3	0.2	0.5	1.3	2.0	3.7	20.9	16.5	>10000
325	0.9	1.1	0.8	2.1	6.2	6.9	16.3	89.8	114.6	>10000
326	1.9	1.9	0.6	2.1	10.3	19.2	5.3	145.1	17.6	>10000
327	2.2	2.5	0.8	1.5	1.6	4.8	2.1	39.3	11.9	>10000
328	5.3	3.1	1.0	22.7	36.6	648.0	25.8	47.4	161.7	>10000
329	21.2	5.9	1.7	3.0	81.8	1085.0	47.6	124.8	700.5	>10000
330	1.9	5.2	2.2	6.2	55.5	770.7	17.6	45.5	272.0	>10000

[3416]

[3417] 표 14

EX. NO.	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
331	6.1	10.3	5.0	13.9	87.5	244.6	173.2	9132.0	309.4	>10000
332	18.9	23.9	7.8	21.6	800.0	1731.0	844.5	>10000	800.9	>10000
333	6.8	17.8	3.5	13.0	133.0	255.3	245.4	>10000	240.4	>10000
334	5.6	8.0	3.3	14.8	238.7	1836.0	136.0	7534.0	275.9	>10000
335	0.4	0.4	0.2	0.4	2.1	2.3	4.3	53.4	9.2	4971.0
336	2.0	3.9	1.3	2.4	26.1	38.2	50.1	1750.0	295.4	>10000
337	6.0	8.0	3.3	10.9	197.1	325.3		>10000		>10000
338	0.3	0.4	0.2	0.5	10.8	17.1	42.8	9583.0	148.6	>10000
339	1.0	0.9	0.5	1.0	3.8	7.5	4.9	29.7	18.2	>10000
340	1.6	2.0	0.7	1.6	5.0	7.3	10.5	40.8	26.0	>10000
341	2.5	3.1	0.9	4.0	21.4	34.2	42.4	128.2	163.3	>10000
342	0.8	0.9	0.2	0.8	2.3	3.6	4.5	11.8	11.0	>10000
343	2.6	1.9	0.7	3.1	11.9	19.2	19.8	68.1	55.5	>10000
344	7.9	11.5	3.1	5.0	31.3	50.6	24.1	112.2	200.4	>10000
345	1.5	2.7	1.3	2.2	11.0	27.6	9.3	45.3	138.4	7834.0
346		17.4		5.8		45.3		249.1		>10000
347	5.4	6.0	3.2	1.7	9.2	8.4	5.9	11.7	74.3	7138.0
348	4.2	2.1	1.4	0.8	4.7	4.9	1.1	14.3	14.1	650.8
349	1.5	1.5	0.5	1.0	2.6	4.8	1.4	9.4	9.1	844.4
350		2.8		13.9		81.4		953.9		>10000
351	1.6	1.2	0.8	1.6	4.9	3.7	12.8	77.8	44.2	7622.0
352	0.3	0.3	0.1	0.2	0.6	0.5	1.6	9.5	5.5	820.0
353	0.2	0.2	0.1	0.2	1.0	0.6	3.3	16.6	11.3	>10000
354	0.2	0.2	0.1	0.2	0.3	0.5	0.8	8.6	5.1	1633.0
355	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.4	0.5	7.4	4.8	1739.0
356	0.2	0.2	0.1	0.3	0.6	0.9	2.0	24.5	20.1	5311.0
357	0.2	0.3	0.1	0.4	1.4	1.5	1.5	14.0	9.2	4709.0
358	1.2	1.7	0.7	1.6	1.9	3.7	3.8	30.2	22.9	6284.0
359	0.9	1.6	0.4	1.5	2.2	2.6	3.6	55.1	26.7	>10000
360	0.8	1.1	0.3	0.9	2.3	2.7	2.5	7.7	3.8	1134.0

[3418]

[3419] 표 15

EX. NO.	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
361		0.7		1.5		4.3		468.3		>10000
362	0.5	0.7	0.1	0.6	1.1	1.7	0.9	3.2	10.7	4897.0
363		1.2		2.4		8.2		94.9		>10000
364	0.2	0.3	0.1	0.6	1.4	1.3	2.1	12.9	7.5	2530.0
365	0.4	0.7	0.1	1.3	3.3	3.5	3.9	46.6	10.5	>10000
366	0.3	0.5	0.1	1.1	2.5	4.4	2.9	16.7	7.2	>10000
367	0.3	0.4	0.1	1.2	1.6	3.5	3.9	25.6	7.6	>10000
368	0.4	0.4	0.1	0.2	0.6	0.7	0.7	1.4	0.8	197.0
369	0.9	0.4	0.3	0.4	1.9	2.0	2.4	6.4	3.1	1198.0
370	0.3	0.3	0.1	0.8	0.9	0.9	1.4	5.1	1.9	>10000
371	0.3	0.3	0.1	0.4	1.5	2.5	3.3	53.2	9.4	3732.0
372	0.2	0.3	0.1	0.3	0.8	1.6	1.0	22.9	5.5	5114.0
373	0.2	0.2	0.1	0.4	1.6	1.8	2.5	41.6	10.8	9540.0
374	0.3	0.3	0.3	0.6	1.3	2.4	4.1	75.1	10.4	9814.0
375	2.5	3.2	1.3	8.0	13.1	34.8	82.0	1918.0	121.6	>10000
376	0.3	0.5	3.4	1.1	1.4	2.5	7.8	102.0	15.1	>10000
377	3.0	4.1	1.2	10.6	20.3	34.6	52.2	1554.0	131.7	>10000
378	0.1	0.3	0.1	0.4	0.5	1.0	1.3	34.0	3.9	2899.0
379	0.6	0.7	0.4	0.8	1.9	3.9	1.9	30.1	9.7	>10000
380	2.4	1.5	2.6	5.4	32.5	58.7	32.6	1168.0	114.1	>10000
381	2.9	3.1	3.4	7.9	33.3	75.5	37.9	1288.0	226.0	>10000
382	0.2	0.2	0.2	0.4	2.1	2.9	5.5	32.4	10.4	5004.0
383	1.0	1.2	0.6	1.2	3.7	8.2	14.5	86.8	40.8	>10000
384		1.3		3.1		10.9		49.6		>10000
385		0.7		2.1		11.2		37.6		>10000
386	0.1	0.3	0.1	0.4	0.9	1.4	0.9	7.6	3.0	1794.0
387	0.3	0.6	0.2	0.7	1.2	4.4	2.7	36.7	9.5	>10000
388	2.7	6.6	2.0	19.3	33.3	127.1	38.6	624.2	311.9	>10000
389	0.3	0.5	0.1	0.7	0.4	2.1	1.6	14.5	4.6	5195.0
390	2.5	5.3	1.1	8.3	7.3	11.6	30.1	192.2	47.7	>10000

[3420]

[3421] 표 16

EX. NO.	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
391	0.6	1.3	0.4	2.1	3.0	5.1	19.2	63.4	25.6	>10000
392		22.0		60.1		211.7		4297.0		>10000
393	0.5	0.6	0.4	1.2	7.3	7.9	3.4	50.0	21.3	>10000
394	0.5	0.6	0.2	1.5	7.5	12.3	4.3	52.5	15.7	>10000
395	0.6	0.7	0.3	1.3	6.6	8.3	2.7	51.2	16.9	9219.0
396	1.0	0.5	0.1	0.7	0.5	1.0	0.6	12.2	6.5	3386.0
397	1.5	0.9	0.5	1.3	0.7	1.5	1.5	31.3	16.9	>10000
398	26.7	14.9	24.7	29.3	16.6	44.3	17.8	971.1	294.5	>10000
399	1.3	5.7	0.8	1.2	0.6	1.4	1.6	28.2	10.2	>10000
400	34.0	19.3	26.1	22.5	12.8	35.6	17.9	1568.0	310.2	>10000
401	0.7	0.4	0.4	0.5	0.3	0.6	0.8	11.9	3.9	3015.0
402		2.6		3.9	7.9	8.4	3.9	104.4	62.7	>10000
403		16.2		50.3		140.0		1924.0		>10000
404		1.7		2.9	5.3	3.6	2.7	55.6	45.8	9350.0
405		46.5		94.2		248.6		3899.0		>10000
406		0.9		1.3	3.3	4.3	2.7	58.2	35.2	>10000
407		0.3		0.4	0.6	0.7	0.8	13.0	4.4	1264.0
408		0.1		0.2		2.1		26.0		6567.0
409		4.3		10.5		81.3		648.3		>10000
410		0.2		0.6		3.1		29.4		7425.0
411		7.3		35.9		59.8		978.6		>10000
412		0.3		2.7		3.3		21.5		>10000
413		0.1		1.4		0.8		10.3		2913.0
414		0.4		3.9		1.8		24.1		5187.0
415		0.2		1.7		1.2		21.6		5056.0
416	2.6	2.7	0.9	2.8	7.2	8.2	33.6	165.1	84.5	>10000
417	1.5	1.6	0.8	2.6	7.0	7.9	30.7	156.9	96.1	>10000
418		1.1		2.3		10.1		235.3		>10000
419	1.1	1.0	0.4	1.5	3.9	4.8	7.1	97.5	31.0	>10000
420	1.6	1.3	0.5	2.3	6.4	6.9	12.6	119.2	52.7	>10000

[3422]

[3423] 표 17

EX. NO.	Del19/T790M/C797S (nM)		L858R/T790M/C797S (nM)		Del19/C797S (nM)		L858R/C797S (nM)		WT (nM)	
	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP	Km ATP	100μM ATP
421	1.5	1.8	0.8	2.3	4.0	5.8	17.2	116.7	35.1	>10000
422	0.9	0.4	0.4	0.5	2.6	2.6	3.2	59.4	10.5	6514.0
423		1.2		3.2		104.8		1767.0		>10000
424	0.3	0.2	0.2	0.3	2.0	2.4	1.9	47.7	8.8	5451.0
425		2.5		5.4		120.2		1820.0		>10000
426	0.2	0.2	0.1	0.2	1.0	0.8	1.3	31.7	4.2	1618.0
427	0.3	0.2	0.2	0.3	2.7	2.4	3.2	80.1	12.0	>10000
428	0.1	0.5	0.1	0.2	4.0	1.9	4.9	28.5	18.6	>10000
429	0.2	0.5	0.2	0.3	4.9	3.4	4.8	39.7	38.9	6021.0
430	0.6	1.0	0.3	0.9	1.3	3.8	4.3	107.1	6.9	7476.0
431	1.2	2.7	1.0	4.7		78.1		2090.0		>10000
432	0.4	0.6	0.3	0.7	3.1	5.2	5.3	141.3	11.4	>10000
433	0.4	0.5	0.2	0.7	1.0	3.2	4.0	90.8	7.7	8717.0
434	0.4	0.3	0.2	0.5	2.3	5.2	2.4	125.4	21.2	8893.0
435	0.2	0.2	0.1	0.3	1.3	2.9	2.0	66.6	14.2	8716.0
436	0.1	0.2	0.1	0.3	1.7	3.1	2.5	110.9	12.5	>10000
437	0.1	0.1	0.1	0.1	0.6	1.3	0.8	39.3	3.7	>10000
438	0.3	0.3	0.2	0.7	1.7	3.3	1.9	85.5	5.8	6423.0
439	2.1	1.7	1.3	3.7	12.5	24.5	11.1	62.7	122.3	>10000
440	0.5	0.5	0.5	1.3	7.6	9.7	10.3	61.5	48.4	>10000
441	2.1	2.2	0.5	0.8		2.3		47.1		>10000
442	0.7	0.9	0.1	0.3		1.3		20.3		9928.0
443	4.3	7.7	1.2	4.0		53.5		4608.0		>10000
444	0.9	1.5	0.3	1.5		10.2		549.3		>10000
445	0.5	0.9	0.1	0.4		2.0		104.2		>10000
446	1.0	1.2	0.2	0.4		1.3		18.9		2674.0
447	0.3	0.4	0.2	0.5	1.5	2.1	3.5	59.8	16.9	>10000
448	1.0	1.7	1.2	6.1	27.7	44.7	5.8	503.1	299.9	>10000
449	165.4		51.7		268.1		69.3		563.6	

[3424]