



등록특허 10-2796209



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월16일  
(11) 등록번호 10-2796209  
(24) 등록일자 2025년04월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 487/04* (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*C07D 487/14* (2006.01)

(52) CPC특허분류  
*C07D 487/04* (2022.08)  
*A61K 31/519* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7010704

(22) 출원일자(국제) 2018년09월20일  
심사청구일자 2021년09월17일

(85) 번역문제출일자 2020년04월13일

(65) 공개번호 10-2020-0055034

(43) 공개일자 2020년05월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/052047

(87) 국제공개번호 WO 2019/060611  
국제공개일자 2019년03월28일

(30) 우선권주장  
62/561,142 2017년09월20일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현  
JP2013545768 A  
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 49 항

심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 키나아제 억제제로서의 시클릭 이미노피리미딘 유도체

**(57) 요 약**

본원에 따라 시클릭 이미노피리미딘 화합물s 및 이들의 바이시클릭 유도체, 이를 화합물을 포함하는 의약 조성물, 및 이들 화합물 또는 조성물을 이용하는 방법, 예컨대 암 또는 종양과 같은 증식성 장애 또는 일부 구체 예에서 비제한적인 예로서 B-Raf V600E 키나아제와 같은 키나아제의 조절부전과 관련된 질병 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

*A61P 25/28* (2018.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07D 487/14* (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

US20150158854 A1

WO2012118492 A1

WO2014047648 A1

WO2016010662 A1

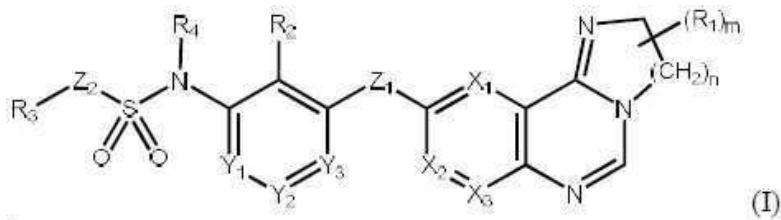
---

## 명세서

## 청구범위

## 청구항 1

화학식 (I)의 화합물:



또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체  
식 중,

X<sub>1</sub> 및 X<sub>3</sub>는 각각 CR<sup>a</sup>;X<sub>2</sub>는 N 또는 CR<sup>a</sup>;Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>b</sup>;Y<sub>2</sub>는 CR<sup>b</sup>;Z<sub>1</sub>은 0, 또는 NR<sup>c</sup>;Z<sub>2</sub>는 결합 또는 NR<sup>f</sup>;

m은 0, 1, 또는 2;

n은 1, 2 또는 3;

R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>에 의해 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;R<sub>2</sub>는 수소, 할로겐, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> 및 -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되고;

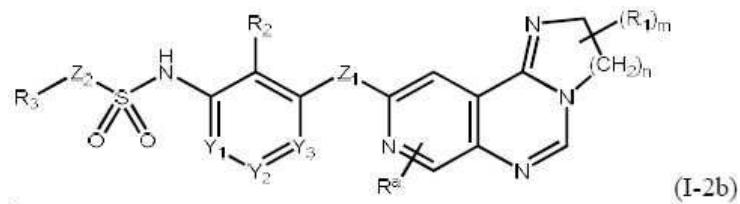
R<sub>3</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; 할로겐으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; OH로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; 1 내지 10개의 고리상 탄소 원자 및 질소, 황, 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 고리상 헤테로원자를 갖는 헤테로시클릴; 할로겐으로 치환된 헤�테로시클릴로서, 여기서 헤�테로시클릴은 1 내지 10개의 고리상 탄소 원자 및 질소, 황, 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 고리상 헤�테로원자를 갖는 것인 헤�테로시클릴; 6 내지 14개의 고리상 탄소 원자를 갖는 아릴; 할로겐으로 치환된 아릴로서, 여기서 아릴은 6 내지 14개의 고리상 탄소 원자를 갖는 것인 아릴; 1 내지 10개의 고리상 탄소 원자 및 질소, 황 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 고리상 헤테로원자를 갖는 헤�테로아릴; 및 할로겐으로 치환된 헤�테로아릴로서, 여기서 헤�테로아릴은 1 내지 10개의 고리상 탄소 원자 및 질소, 황 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 고리상 헤테로원자를 갖는 것인 헤�테로아릴;

R<sub>4</sub>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며;R<sup>a</sup>는 H,R<sup>b</sup>는 H, 할로겐, -NH<sub>2</sub>, 또는 -NO<sub>2</sub>; 및

$R^c$ ,  $R^f$ ,  $R^h$  및  $R^i$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 화합물은 다음 화학식 (I-2b)를 갖는 것인 화합물:

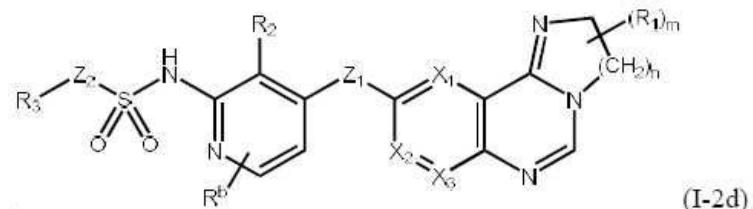


또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체,

식 중,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$ , 및  $R^a$ 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 화합물은 다음 화학식 (I-2d)를 갖는 것인 화합물:

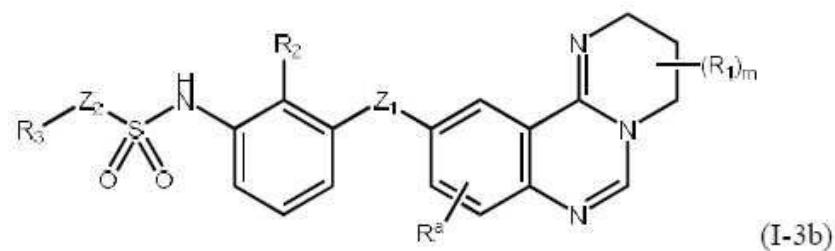
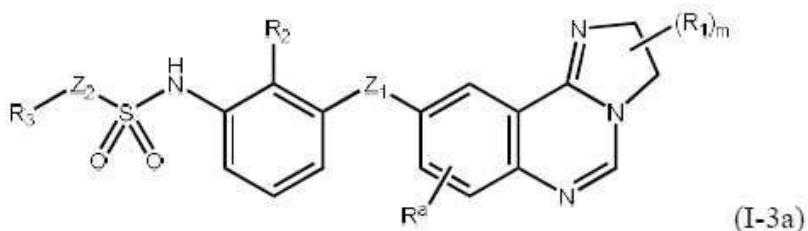


또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체,

식 중  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$ , 및  $R^b$ 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 화합물은 다음 화학식 (I-3a) 또는 (I-3b)를 갖는 것인 화합물:

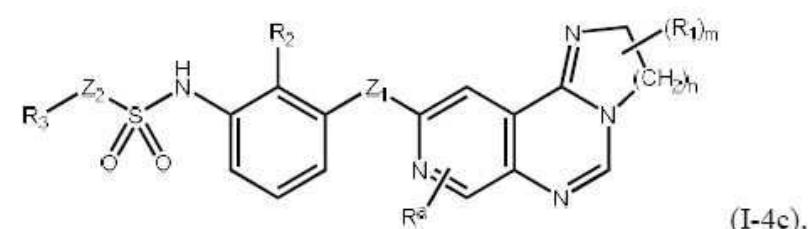
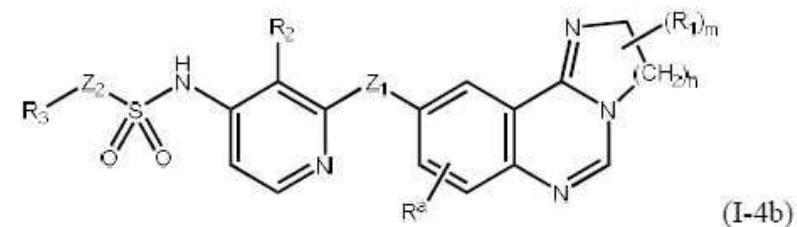
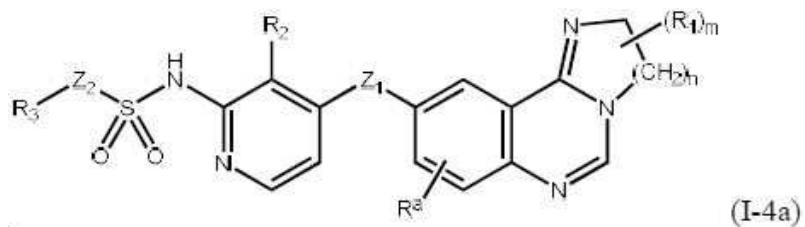


또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체,

식 중  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ , 및  $R^a$ 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 화합물은 다음 화학식 (I-4a), (I-4b), 또는 (I-4c)를 갖는 것인 화합물:

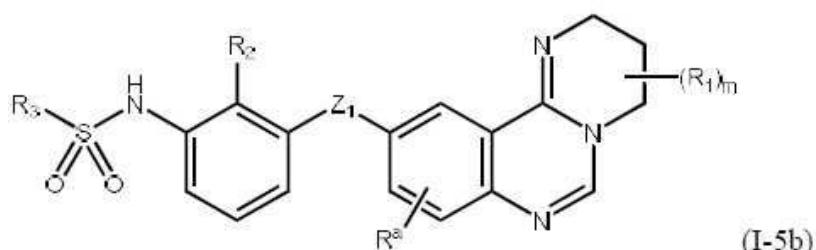
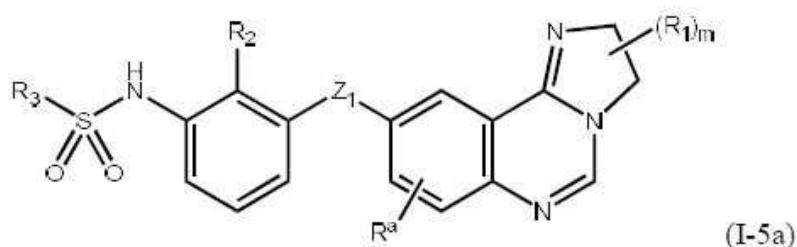


또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체,

식 중  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$ , 및  $R^a$  는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 화합물은 다음 화학식 (I-5a) 또는 (I-5b)를 갖는 것인 화합물:



또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체,

식 중  $Z_1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ , 및  $R^a$  는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

**청구항 7**

제1항에 있어서,  $Z_1$ 은 0인 것인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

**청구항 8**

제1항에 있어서,  $Z_2$ 는 결합인 것인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체,

**청구항 9**

제1항에 있어서,  $n$ 은 1인 것인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

**청구항 10**

제1항에 있어서,  $n$ 은 2인 것인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

**청구항 11**

제1항에 있어서,  $m$ 은 1인 것인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

**청구항 12**

제1항에 있어서,  $m$ 은 2인 것인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

**청구항 13**

제1항에 있어서,  $m$ 은 0인 것인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

**청구항 14**

제1항에 있어서,  $R_1$ 은  $-C_1-C_6$  알킬인 것인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

**청구항 15**

제1항에 있어서,  $R_1$ 은  $-NR^hR^i$ 에 의해 치환된  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서  $R^h$  및  $R^i$ 는  $C_1-C_6$  알킬인 것인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

**청구항 16**

제1항에 있어서,  $R_2$ 는 수소인 것인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

**청구항 17**

제1항에 있어서,  $R_2$ 는 니트로인 것인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

**청구항 18**

제1항에 있어서,  $R_2$ 는  $-CN$ 인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

**청구항 19**

제1항에 있어서,  $R_2$ 는  $Cl$ 인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

**청구항 20**

제1항에 있어서,  $R_2$ 는  $-CF_3$ 인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

### 청구항 21

제1항에 있어서,  $R_3$ 는  $C_1-C_6$  알킬, 할로겐으로 치환된 아릴, 헤테로시클릴, 할로겐으로 치환된 헤테로시클릴, 또는 헤�테로아릴인, 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

### 청구항 22

제21항에 있어서,  $R_3$ 는 2-플루오로페닐인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

### 청구항 23

제21항에 있어서,  $R_3$ 는 피롤리디닐인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

### 청구항 24

제21항에 있어서,  $R_3$ 는 3-플루오로피롤리디닐인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

### 청구항 25

제21항에 있어서,  $R_3$ 는 프로필인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

### 청구항 26

제21항에 있어서,  $R_3$ 는 티오페닐인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

### 청구항 27

제1항에 있어서,  $R_3$ 는 할로겐으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 OH로 치환된  $C_1-C_6$  알킬인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

### 청구항 28

제27항에 있어서,  $R_3$ 는 3-플루오로프로필 또는 3-히드록시프로필인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

### 청구항 29

제1항에 있어서,  $Z_2$ 는  $NR^f_2$ 이고  $R_3$ 는  $C_1-C_6$  알킬, 또는 할로겐으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

### 청구항 30

제29항에 있어서,  $R_3$ 는  $-N(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2F$ , 또는  $-N(CH_3)CH_3$ 인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

### 청구항 31

제1항에 있어서,  $R^b$ 는 H인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

### 청구항 32

제1항에 있어서, R<sup>b</sup>는 -NH<sub>2</sub> 또는 -NO<sub>2</sub>인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

### 청구항 33

제1항에 있어서, R<sup>b</sup>는 할로겐인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

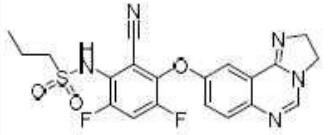
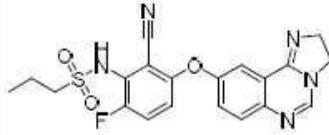
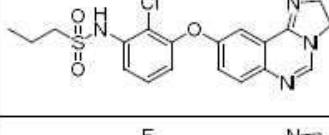
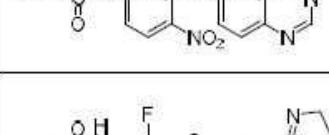
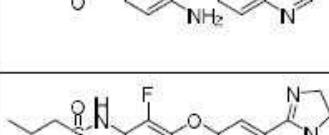
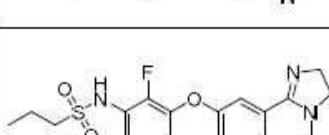
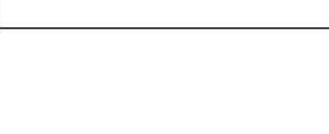
### 청구항 34

제1항에 있어서, R<sup>b</sup>는 F인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

### 청구항 35

다음 표 1의 화합물로부터 선택되는 화합물:

화합물 No.	구조	화학명
1		<i>N</i> -(2-시아노-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드
2		<i>N</i> -(2-시아노-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)- <i>N</i> -메틸프로판-1-설폰아미드
3		<i>N</i> -(2-시아노-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-4-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드

화합물 No.	구조	화학명
4		<i>N</i> -(2-시아노-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-4,6-디플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드
5		<i>N</i> -(2-시아노-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-6-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드
6		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드
7		<i>N</i> -(3-((2,3-디하드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로-4-니트로페닐)프로판-1-설폰아미드
8		<i>N</i> -(4-아미노-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드
9		<i>N</i> -(3-((2,3-디하드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드
10		<i>N</i> -(3-((2,3-디하드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드

화합물 No.	구조	화학명
11		<i>N</i> -(3-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-설플아미드
12		<i>N</i> -(3-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-니트로페닐)프로판-1-설플아미드
13		<i>N</i> -(2-아미노-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설플아미드
14		<i>N</i> -(2-시아노-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-2-플루오로벤젠설플아미드
15		<i>N</i> -(2-시아노-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)티오펜-2-설플아미드
16		<i>N</i> -(2-시아노-3-((3,4-디하드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설플아미드
17		<i>N</i> -(2-시아노-3-((3,4-디하드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)-4-플루오로페닐)프로판-1-설플아미드

화합물 No.	구조	화학명
18		<i>N</i> -(3-((3,4-디하드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설플아미드
19		<i>N</i> -(3-((3,4-디하드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로-6-나트로페닐)프로판-1-설플아미드
20		<i>N</i> -(6-아미노-3-((3,4-디하드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설플아미드
21	H-피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)-3-나트로피리딘-4-일)프로판-1-설플아미드	<i>N</i> -(2-((3,4-디하드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)-3-나트로피리딘-4-일)프로판-1-설플아미드
23	H-피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)피리딘-2-일)프로판-1-설플아미드	<i>N</i> -(3-시아노-4-((3,4-디하드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)피리딘-2-일)프로판-1-설플아미드

화합물 No.	구조	화학명
		설픈아미드
25		<i>N</i> -(3-시아노-2-((3,4-디하이드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)피리딘-4-일)프로판-1-설픈아미드
26		<i>N</i> -(3-클로로-4-((3,4-디하이드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)피리딘-2-일)프로판-1-설픈아미드
27		<i>N</i> -(2-시아노-3-((3,4-디하이드로-2 <i>H</i> -피리도[4,3- <i>e</i> ]피리미도[1,2- <i>c</i> ]피리미딘-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설픈아미드
28		<i>N</i> -(2-시아노-3-((2,3,4,5-tetrahydronaphthalen-1,2-dioxy)oxy)phenyl)-3-(3-((3,4-dihydro-2H-pyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)propan-1-설픈아미드
37		<i>N</i> -(2-클로로-3-((3,4-디하이드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)에탄설픈아미드
38		<i>N</i> -(2-클로로-3-((3,4-디하이드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-(3-플루오로프로판-1-설픈아미드

화합물 No.	구조	화학명
39		<i>N</i> -(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-히드록시프로판-1-설플론아미드
40		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-플루오로피루리딘-1-설플론아미드
41		<i>N</i> -(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)- <i>N</i> -에틸- <i>N</i> -메틸아미노-1-설플론아미드
42		<i>N</i> -(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -피리미도[4,3- <i>e</i> ]피리미도[1,2- <i>c</i> ]피리미딘-10-일)(메틸)아미노)페닐)프로판-1-설플론아미드
43		<i>N</i> -(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -피리미도[4,3- <i>e</i> ]피리미도[1,2- <i>c</i> ]피리미딘-10-일)아미노)페닐)프로판-1-설플론아미드
44		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-2-설플론아미드

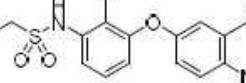
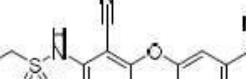
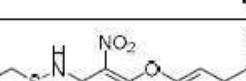
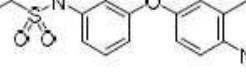
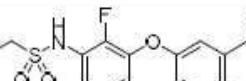
화합물 No.	구조	화학명
45		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)- <i>N</i> -에틸- <i>N</i> -메틸아미노-1-설플아미드
46		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-3-플루오로프로필아미드
47		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-(2-플루오로에틸)아미노-1-설플아미드
48		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-설플아미드
49		<i>N</i> -(5-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)파롤리딘-1-설플아미드
50		<i>N</i> -(5-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)- <i>N,N</i> -디메틸아미노-1-설플아미드

화합물 No.	구조	화학명
51		<i>N</i> -(5-((2,3-디히드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드
52		<i>N</i> -(5-((2,3-디히드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-2-설폰아미드
53		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-3-플루오로파리딘-1-설폰아미드
54		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)파리딘-1-설폰아미드
55		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드
56		<i>N</i> -(2-클로로-3-((3-((디메틸아미노)메틸)-2,3-디히드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드

또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

청구항 36

다음 표 2의 화합물로부터 선택되는 화합물:

화합물 No.	구조	화학명
1		<i>N</i> -(2-시아노-3-((2,3-디하이드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설플아미드
16		<i>N</i> -(2-시아노-3-((3,4-디하이드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설플아미드
12		<i>N</i> -(3-((2,3-디하이드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-니트로페닐)프로판-1-설플아미드
29		<i>N</i> -(3-((3,4-디하이드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-니트로페닐)프로판-1-설플아미드
9		<i>N</i> -(3-((2,3-디하이드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설플아미드
18		<i>N</i> -(3-((3,4-디하이드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설플아미드
6		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디하이드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설플아미드

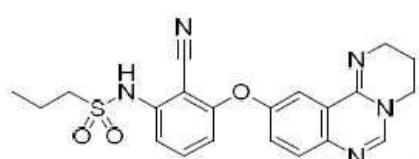
21		<i>N</i> -(2-클로로-3-((3,4-디하이드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설플아미드
11		<i>N</i> -(3-((2,3-디하이드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-설플아미드
30		<i>N</i> -(3-((3,4-디하이드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-설플아미드
31		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디하이드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-6-플루오로페닐)프로판-1-설플아미드
32		<i>N</i> -(2-클로로-3-((3,4-디하이드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)-6-플루오로페닐)프로판-1-설플아미드
33		<i>N</i> -(3-((2,3-디하이드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-(트리플루오로페닐)프로판-1-설플아미드
34		<i>N</i> -(3-((3,4-디하이드로-2 <i>H</i> -피리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-(트리플루오로페닐)프로판-1-설플아미드

		디플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드
10		<i>N</i> -(3-((2,3-디하이드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드
35		<i>N</i> -(3-((3,4-디하이드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드
36		<i>N</i> -(3-클로로-4-((2,3-디하이드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)피리딘-2-일)프로판-1-설폰아미드
26		<i>N</i> -(3-클로로-4-((3,4-디하이드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)피리딘-2-일)프로판-1-설폰아미드
40		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-클로로-3-((3,4-디하이드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-플루오로파롤리딘-1-설폰아미드
46		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디하이드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-3-플루오로파롤리딘-1-설폰아미드
48		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디하이드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-설忪아미드

또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체.

### 청구항 37

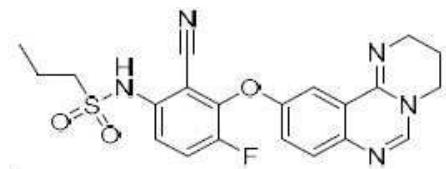
제1항에 있어서, 화합물은



인, 화합물.

## 청구항 38

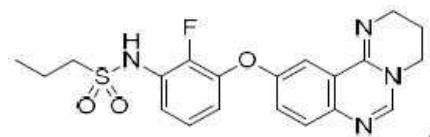
제1항에 있어서, 화합물은



인, 화합물.

## 청구항 39

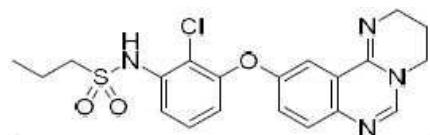
제1항에 있어서, 화합물은



인, 화합물.

## 청구항 40

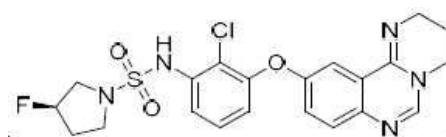
제1항에 있어서, 화합물은



인, 화합물.

## 청구항 41

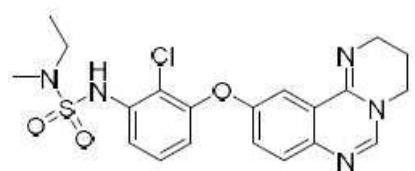
제1항에 있어서, 화합물은



인, 화합물.

## 청구항 42

제1항에 있어서, 화합물은



인, 화합물.

## 청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 텁체를 포함하는, 증식성 장애, 또는 암 또는 종양을 치료 및/또는 예방하는데 사용하기

위한 의약 조성물.

#### 청구항 44

제43항에 있어서, 제2의 예방제 또는 치료제를 더 포함하는 의약 조성물.

#### 청구항 45

제43항에 있어서, 증식성 장애 또는 암은 간, 신장, 방광, 유방, 위, 난소, 결장 직장, 전립선, 췌장, 폐, 외음부, 갑상선의 악성 또는 양성 종양, 간암종, 육종, 교모세포종, 두경부, 흑색종, 및 기타 과형성 상태, 피부의 양성 비대증, 전립선의 양성 비대증, 및 상기 질환에 기인하는 뇌전이로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 의약 조성물.

#### 청구항 46

제44항에 있어서, B-Raf V600E 키나아제의 억제에 민감한 증식성 장애, 암, 또는 종양을 갖는 대상자에 있어서 항-증식 효과를 생성하는 의약 조성물.

#### 청구항 47

제1항 내지 제42항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물을 포함하는, 신경퇴행성 질환의 치료에 사용되기 위한 의약 조성물.

#### 청구항 48

제47항에 있어서, 신경퇴행성 질환은 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 및 헌팅턴병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 의약 조성물.

#### 청구항 49

제1항 내지 제42항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 세포와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에 있어서 B-Raf V600E 키나아제의 활성을 억제하는 방법으로서, 상기 접촉은 시험관내 (*in vitro*) 또는 생체외(*ex vivo*)에서 수행되는 것인 방법.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

상호-참조 문단

[0002]

[1] 이 출원은 2017년 9월 20일 출원된 미국 가특허출원 No. 62/561,142에 기초한 우선권 주장 출원으로서, 이 특허의 내용은 그 전체가 본원 참조 통합된다.

[0003]

분야

[0004]

[2] 본 발명에 따라, 시클릭 아미노페리미딘 유도체, 이러한 화합물을 포함하는 의약 조성물, 및 이러한 화합물 또는 조성물을 이용하는 방법, 예를 들어 증식성 장애, 암 또는 종양, 또는 일부 구체예에서 비제한적인 예로서 B-Raf V600E 키나아제와 같은 키나아제의 조절부전과 관련된 질병 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

#### 배경 기술

[0005]

[3] 본 발명의 개시 내용은 암, 및 보다 구체적으로는 뇌암과 같이 포유동물 특히 인간에 있어서 비정상적인 세포 성장을, 명세서 기재의 신규한 시클릭 아미노페리미딘 및 이들의 바이시클릭 화합물, 및 이들의 동위원소 유도체 및 이러한 화합물들을 함유하는 의약 조성물을 이용하여 치료하는 것에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이러한 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이기도 하다.

[0006]

[4] 키나아제는 고-에너지 포스페이트-공여 분자로부터 특정 기질로의 포스페이트기 이동을 촉매하는 효소이다. 이 공정은 인산화(phosphorylation)로 알려져 있는데, 여기서 기질은 포스페이트기를 얻고 고-에너지 ATP 분자는 포스페이트기를 공여한다. 이 에스테르 교환 반응은 인산화 기질 및 ADP를 생성한다.

[0007]

[5] 키나아제는 이들이 작용하는 기질에 따라 크게 단백질 키나제, 지질 키나제, 탄수화물 키나제로 분류된다.

키나제는 세균으로부터 곰팡이, 벌레, 포유류에 이르기까지 다양한 종에서 발견될 수 있다. 인간에서만 500 여 종이 넘는 키나제가 동정되었다.

[0008] [6] MAP 키나아제(MAPKs)는 다양한 세포 외 성장 신호에 반응하는 세린/트레오닌 키나제의 계열이다. 예를 들어, 성장 호르몬, 표피 성장 인자, 혈소판-유래 성장 인자 및 인슐린은 모두 MAPK 경로에 관여할 수 있는 유사 분열 자극으로 간주된다. 수용체 수준에서 이 경로의 활성화는 신호 캐스케이드를 개시하여 Ras GTPase가 GDP를 GTP와 교환한다. 다음으로 Ras는 Raf 키나제(MAPKK라고도 알려짐)를 활성화하고, 이는 MEK(MAPKK)를 활성화한다. MEK는 MAPK(ERK라고도 알려짐)를 활성화하여 전사 및 번역을 조절할 수 있다. RAF 및 MAPK는 모두 세린/트레오닌 키나제인 반면, MAPKK는 티로신/트레오닌 키나제이다.

[0009] [7] MAPK 경로는 그 발암 가능성으로 인해 임상적으로 중요하다. 이것은 통제되지 않은 성장과 그에 이은 종양 형성으로 이어질 수 있는 세포 과정에 연루되어 있다. 이 경로 내의 돌연변이는 다양한 형태의 암에 연루되어 있는, 세포 분화, 증식, 생존 및 아폽토시스에 대한 조절 효과를 변화시킨다.

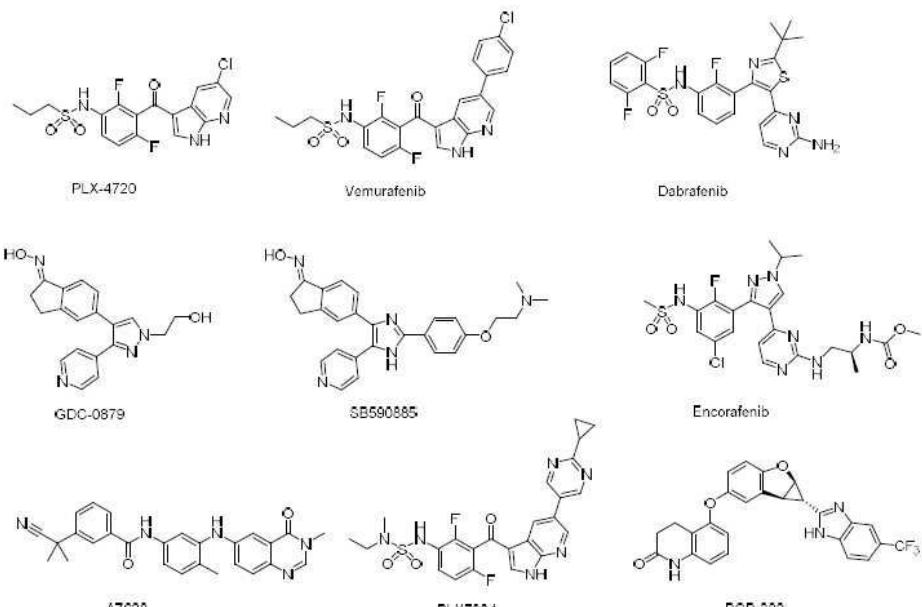
[0010] [8] 이러한 키나제는 흑색종, 대장암, 갑상선암, 신경 교종, 유방암 및 폐암과 같은 흔한 인간 암에서 종종 비정상적으로 발현되는 것으로 알려져 있다. 또한 키나제 활성을 갖는 B-Raf는 뇌, 폐, 흑색종, 대장암, 난소암 및 유두 갑상선암과 같은 많은 인간 암에서 돌연변이 및/또는 과잉 활성화인 것으로 나타났다.

[0011] [9] 키나아제의 억제는 포유동물의 암 세포의 성장을 방해하므로 특정 형태의 암을 치료하는데 유용한 방법이다. 피롤로피리딘 및 티아졸 유도체와 같은 다양한 화합물이 키나제 억제 특성을 갖는 것으로 나타났다. 특정한 바이시클릭 유도체, 특히 퀴나졸리논 유도체가 많은 특허 공보에 언급되어 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0012] [10] 다양한 화학 구조를 갖는 몇몇 화합물들이 B-Raf V600E 돌연변이 억제제로 개발되었으며, 이들 중 2 가지 (베무라페닙 및 다브라페닙)는 임상 적용에 매우 효과적이다. 예를 들어, (베무라페닙 및 다브라페닙)은 B-Raf V600E 돌연변이를 표적화함으로써 다양한 암을 치료하는 시판 약물이다. B-Raf V600E 돌연변이 키나제를 억제하는 엔코라페닙과 같은 다른 화합물도 임상 개발 중에 있다.



[0013]

[11] 그러나, 이들의 구조적 특성으로 인해, 많은 키나제 억제제는 P-당단백질(P-gp) 또는 유방암 내성 단백질(BCRP)과 같은 활성 수송체의 기질이며, 뇌 뿐만 아니라 세포막으로 침투하는 경향이 매우 낫다. 따라서 혈관-뇌 장벽(BBB)에 의해 보호되는, 뇌의 종양 또는 암 치료에 사용하기에는 적합하지 않다.

[0014]

[12] 따라서, 특정 키나제의 선택적 억제제인 본 발명의 화합물들은 비정상적 세포 성장, 특히 포유동물의 암의 치료에 유용하다. 또한, 이들 화합물들은 세포막 침투성이 양호하므로, 인간의 뇌종양을 비롯한 종양 또는 암의 치료에 유용하다.

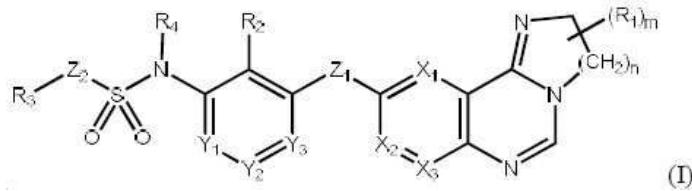
## 과제의 해결 수단

[0016]

발명의 개요

[0017]

[13] 일 측면에서, 화학식 (I)의 화합물:



[0018]

또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소(isotopic) 유도체가 제공되며, 여기서:

[0020]

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, 및 X<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>a</sup>;

[0021]

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, 및 Y<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>b</sup>;

[0022]

Z<sub>1</sub>은 O, S, NR<sup>c</sup> 또는 CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>;

[0023]

Z<sub>2</sub> 결합 또는 NR<sup>f</sup>;

[0024]

m은 0, 1, 2 또는 3;

[0025]

n은 1, 2 또는 3;

[0026]

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, 및 R<sup>e</sup>는 수소, 할로겐, -CN, -NO<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, 치환 또는 비치환 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알카닐, -OR<sup>g</sup>, -SR<sup>g</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -C(O)R<sup>g</sup>, -OC(O)R<sup>g</sup>, -C(O)OR<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -OC(O)NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>h</sup>, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알케닐, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환 헤�테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0027]

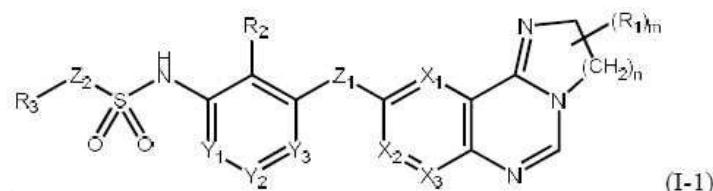
R<sub>4</sub>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; 및

[0028]

R<sup>c</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, 및 R<sup>i</sup>은 각각 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬이다.

[0029]

[14] 다른 측면에서 다음 화학식 (I-1)의 화합물이 제공된다:



[0030]

식 중

[0032]

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, 및 X<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>a</sup>;

[0033]

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, 및 Y<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>b</sup>;

[0034]

Z<sub>1</sub>은 O, S, NR<sup>c</sup> 또는 CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>;

[0035]

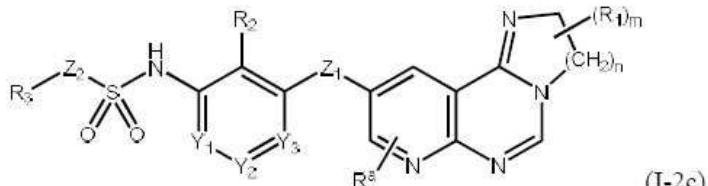
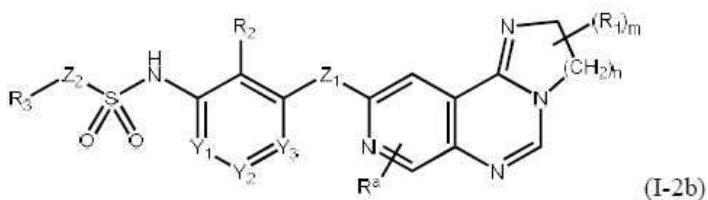
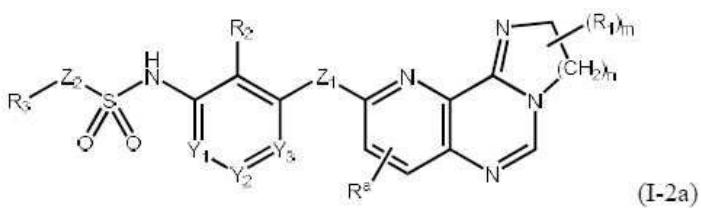
Z<sub>2</sub>는 결합 또는 NR<sup>f</sup>;

[0037] n은 1, 2 또는 3;

[0038]  $R_1, R_2, R_3, R^a, R^b, R^d, R^e$  및  $R^f$ 는 수소, 할로겐,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 치환 또는 비치환  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환  $C_2-C_6$  알케닐, 치환 또는 비치환  $C_2-C_6$  알키닐,  $-OR^g$ ,  $-SR^g$ ,  $-S(O)_2R^g$ ,  $-NR^hR^i$ ,  $-C(O)R^g$ ,  $-OC(O)R^g$ ,  $-C(O)OR^g$ ,  $-C(O)NR^hR^i$ ,  $-OC(O)NR^hR^i$ ,  $-NR^gC(O)R^h$ ,  $-NR^gC(O)OR^h$ , 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알케닐, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 및

[0039]  $R^c$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ , 및  $R^i$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이다.

[0040] [15] 또 다른 측면에서 다음 화학식 (I-2a), (I-2b), 및 (I-2c)의 화합물들:

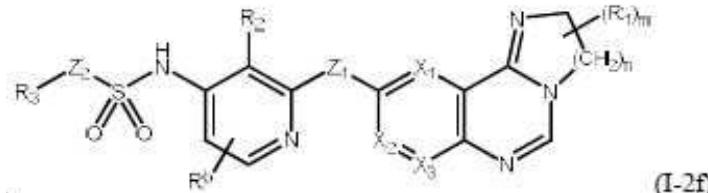
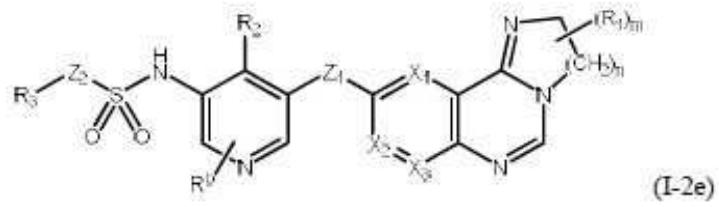
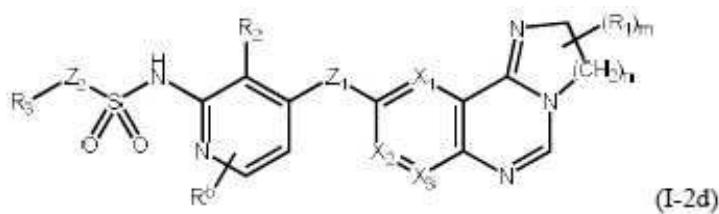


[0041]

[0042] 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체가 제공되며, 여기서  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$ , 및  $R^a$ 는 상기 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0043]

[16] 또 다른 측면에서 다음 화학식 (I-2d), (I-2e), 또는 (I-2f)의 화합물들:



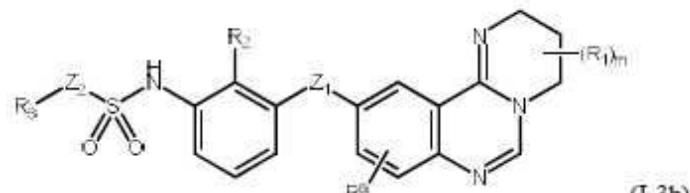
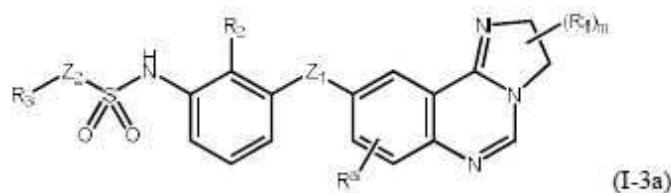
[0044]

[0045]

또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체가 제공되며, 식 중  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$ , 및  $R^b$ 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0046]

[17] 또 다른 측면에서 다음 화학식 (I-3a) 또는 (I-3b)의 화합물들:



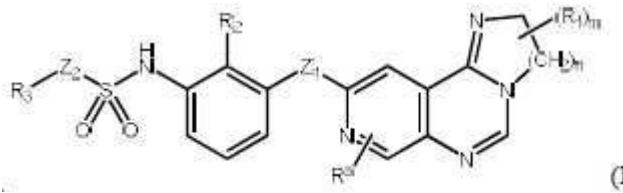
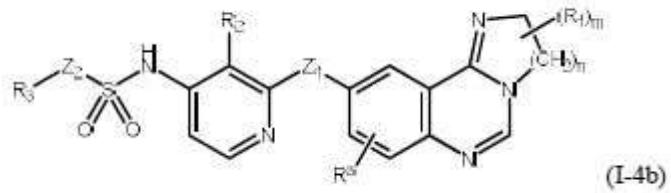
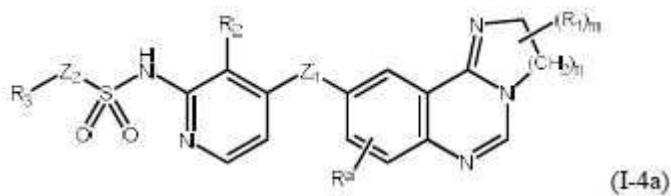
[0047]

[0048]

또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체가 제공되며, 여기서  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ , 및  $R^a$ 는 화학식 (1)에서 정의된 바와 같다.

[0049]

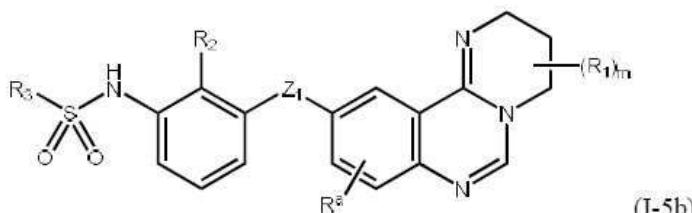
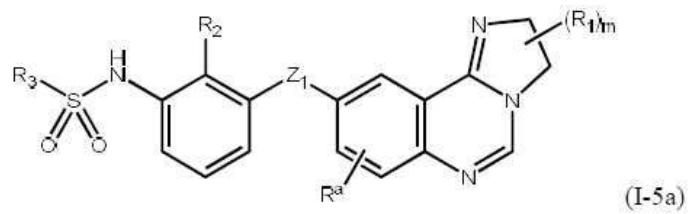
[18] 또 다른 측면에서 다음 화학식 (I-4a), (I-4b), 또는 (I-4c)의 화합물들:



[0050]

[0051] 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체가 제공되며, 여기서  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$ , 및  $R^a$ 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0052] [19] 또 다른 측면에서 다음 화학식 (I-5a) 또는 (I-5b)의 화합물:



[0053]

[0054] 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체가 제공되며, 여기서  $Z_1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ , 및  $R^a$ 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0055]

[20] 본원에 제공된 임의의 화학식, 예컨대 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), 또는 (I-5b), 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체의 일부 구체예에서,  $Z_1$ 은 0이다. 본원에 제공된 임의의 화학식, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체의 일부 구체예에서,  $Z_2$ 는 결합이다.

[0056]

[21] 본원에 제공된 임의의 화학식, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체에서,  $m$ 은 0이다. 일부 구체예에서,  $m$ 은 1이다. 또 다른 구체예에서,  $m$ 은 2이다. 본원에 제공된 임의의 화학식, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체에서,  $n$ 은 1이다. 일부 구체예에서,  $n$ 은 2이다.

[0057]

[22] 본원에 제공된 임의의 화학식, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체에서, 각각의  $R_1$ 은 독립적으로 수소,  $-OH$ ,  $-C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시, 또는  $C_1-C_6$  디알킬아미노이고, 여기서  $C_1-C_6$  알킬

은 할로겐에 의해 선택적으로 치환된다.  $C_1-C_6$  디알킬아미노(즉,  $-NR^xR^y$ , 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 는 각각 독립적으로  $-C_1-C_6$  알킬임)의 예로는  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_3$ , 및  $-N(CH(CH_3)_2)_2$ 를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 각각의  $R_1$ 은 독립적으로 할로겐,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ , 옥소, 및  $-NR^{1a}R^{1b}$ 으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서  $R^{1a}$  및  $R^{1b}$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이다. 일부 구체예에서,  $R_1$ 은 수소이다. 본 원에 제공된 임의의 화학식, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체에서,  $R_2$ 는 수소, 시아노, 니트로, 할로겐,  $MeSO_2$ ,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시, 또는  $-NR^hR^i$ 이고, 여기서  $C_1-C_6$  알킬은 하나 이상의 할로겐에 의해 선택적으로 치환되며  $R^h$  및  $R^i$ 는 각각 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬이다. 일부 구체예에서,  $R_2$ 는 CN이다. 일부 구체예에서,  $R_2$ 는 Cl이다. 일부 구체예에서,  $R_2$ 는  $CF_3$ 이다.

[0058]

[23] 본원에 제공된 임의의 화학식, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체에서,  $R_3$ 는  $C_1-C_6$  알킬, 또는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤�테로아릴은 할로겐 및  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된다. 일부 구체예에서,  $R_3$ 는 2-플루오로페닐이다. 일부 구체예에서,  $R_3$ 는 피롤리디닐이다. 특정 구체예에서,  $R_3$ 는 3-플루오로피롤리디닐이다. 일부 구체예에서,  $R_3$ 는 프로필이다. 일부 구체예에서,  $R_3$ 는 티오페닐이다. 일부 구체예에서,  $R_3$ 는 할로겐,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ , 옥소, 및  $-NR^{3a}R^{3b}$ 로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환된  $C_1-C_6$  알킬로서 여기서  $R^{3a}$  및  $R^{3b}$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이다. 특정 구체예에서,  $R_3$ 는 3-플루오로프로필 또는 3-히드록시프로필이다. 일부 구체예에서,  $R_3$ 는  $-NR^hR^i$ 이고,  $R^h$  및  $R^i$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $C_1-C_6$  할로알킬이다. 특정 구체예에서,  $R_3$ 는  $-N(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2F$ , 또는  $-N(CH_3)CH_3$ 이다.

[0059]

[24] 본원에 제공된 임의의 화학식, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체에서,  $R^a$ 는 H이다. 일부 구체예에서,  $R^a$ 는 F이다. 본원에 제공된 임의의 화학식, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체에서,  $R^b$ 는 H이다. 일부 구체예에서,  $R^b$ 는 F이다.

[0060]

[25] 일부 구체예에서는 표 1의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체가 제공된다. 또한 표 2의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체도 제공된다.

[0061]

[26] 일부 측면에서, 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체 및 약학적으로 허용가능한 회석제 또는 담체를 함유하는 의약 조성물이 제공된다.

[0062]

[27] 일부 측면에서, 적어도 1종의 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), (I-5b)의 화합물, 또는 표 1 또는 2의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체와, 제2의 예방제 또는 치료제를 함유하는 조합물이 제공된다.

[0063]

[28] 일부 측면에서, 대상자에서 암 또는 종양과 같은 증식성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 예컨대 화학식 (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), (I-5b)의 화합물, 또는 표 1 또는 2의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체가 제공된다. 일부 구체예에서, 증식성 장애 또는 암은 간, 신장, 방광, 유방, 위, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 외음부, 갑상선의 악성 또는 양성 종양, 간암종, 육종, 교모세포종, 두경부, 흑색종, 및 기타 과형성 상태 예를 들어 피부의 양성 비대증 또는 전립선의 양성 비대증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0064]

[29] 일부 측면에서 대상자에서 암 또는 종양과 같은 증식성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 방법이 제공되며, 여기서 상기 방법은 본원에서 제공된 임의의 화학식의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체, 또는 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물을 함유하는 의약 조성물 또는 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물을 함유하는 조합물의 유효량을 대상자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예

에서, 증식성 장애 또는 암은 간, 신장, 방광, 유방, 위, 난소, 결장 직장, 전립선, 췌장, 폐, 외음부, 갑상선의 악성 또는 양성 종양, 간암종, 육종, 교모세포종, 두경부, 흑색종, 및 기타 과형성 상태, 예컨대 피부의 양성 비대증 및 전립선의 양성 비대증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0065] [30] 일부 측면에서, 본 발명은 본원에 제공된 임의의 화학식의 적어도 하나의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체의, 의약 제조를 위한 용도를 제공한다.

[0066] [31] 일부 측면에서, 본 발명은 B-Raf V600E 키나아제의 억제에 민감한 증식성 장애, 암, 또는 종양을 갖는 대상자에 있어서 항-증식 효과를 생성하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 대상자에게 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체 또는 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물을 함유하는 의약 조성물, 또는 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물을 함유하는 조합물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0067] [32] 일부 측면에서, 본 발명에 따라 신경퇴행성 질환의 치료에 사용되기 위한 화학식 (I)의 화합물, 예를 들어 화학식 (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), (I-5b)의 화합물, 또는 표 1 또는 2의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체가 제공된다. 일부 구체예에서, 신경퇴행성 질환은 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 및 헌팅턴병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0068] [33] 일부 측면에서, 본 발명은 대상자에 있어서 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 이 방법은 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체, 또는 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물을 함유하는 의약 조성물 또는 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물을 함유하는 조합물의 유효량을 대상자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 신경퇴행성 질환은 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 및 헌팅턴병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0069] [34] 또 다른 측면에서 본 발명은 세포내에서 B-Raf V600E 키나아제의 활성을 억제하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체, 또는 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물을 함유하는 의약 조성물 또는 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물을 함유하는 조합물의 유효량을 상기 세포와 접촉시키는 것을 포함하되, 여기서 상기 접촉은 시험관내, 생체외 또는 생체내 접촉이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0070] 발명의 상세한 설명

[0071] 정의

[0072] [35] 달리 정의되지 않으나, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 본 발명이 속한 기술 분야의 당업자에게 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 특허, 출원, 공개 출원 및 기타 공보들은 그 내용 전체가 참조 통합된다. 이 섹션에 제시된 정의가 본원에 참조 통합된 특허, 출원, 공개 출원 및 기타 공보에서 제시된 정의와 상반되거나 달리 불일치할 경우, 이 섹션에 제시된 정의가, 참조로 통합된 상기 공보들의 정의에 우선한다.

[0073] [36] 본원에서 "a" 또는 "an"은 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"의 의미를 갖는다.

[0074] [37] 본원에서 어떤 값이나 변수와 관련한 "약"이라는 표현은 그 값 또는 변수 자체와 관련된 구체예를 포함(및 설명)한다. 예를 들어, "약 X"라 함은 "X"를 포함한다.

[0075] [38] 달리 명확히 지시되지 않는 한, 본원에서 "개체" 또는 "대상자"라는 표현은 포유동물을 가리키며, 이의 비제한적인 예로는 인간, 소, 영장류, 말, 개, 고양이, 돼지 및 양을 들 수 있다. 그러므로, 본 발명에 제공된 조성물 및 방법은 인간용 의약은 물론, 가축용 동물 및 가정용 반려 동물을 비롯한 수의용 의약 모두에서의 사용을 포함한다. 개체는 암과 같은, 본원에 설명된 병태를 갖는 것으로 진단되거나 갖는 것으로 의심되는 인간일 수 있다. 개체는 암과 같은, 본원에 설명된 병태와 관련된 한 가지 이상의 증상을 나타내는 인간일 수 있다. 개체는 유전적으로 또는 달리 암과 같은, 본원에 설명된 병태를 일으킬 소인이 있거나 또는 발병 위험이 있는 인간일 수 있다.

[0076]

[39] 본원에서 "치료" 또는 "치료하다"라는 표현은 임상 결과를 비롯하여 이롭거나 요망되는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 본 발명의 조성물 및 방법의 목적 상, 이롭거나 요망되는 임상적인 결과의 예로는 다음 중 한 가지 이상을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다: 병태에 기인하는 한 가지 이상의 증상을 저감, 병태의 정도를 저감, 병태를 안정화(예컨대 병태의 악화를 예방 또는 지연시킴), 병태의 확산(예컨대 전이)를 예방 또는 지연, 병태의 진행을 지연 또는 둔화, 질병 상태를 완화, 질병의 관해(부분적 또는 완전)를 제공, 병태를 치료하는데 요구되는 1종 이상의 다른 약물의 투여량을 저감, 병태를 치료하는데 사용되는 다른 의약의 효과를 증강, 병태를 갖는 개체의 삶의 질을 개선, 및/또는 생존기간 연장. 암의 치료 방법은 암의 병리학적 결과를 감소시키는 것을 포함한다. 본원에 설명된 방법은 이들 치료 측면들 중 한 가지 이상을 상정한다.

[0077]

[40] 본원에서 어떤 개체가 "위험에 처하다"라 함은 그 개체가 암과 같은, 본원에 설명된 질병 또는 병태를 일으킬 위험이 있음을 의미한다. "위험에 처한" 개체는 검출가능한 질병을 가질 수도 또는 갖지 않을 수도 있고, 본원에 설명된 치료 방법 실시 전에 검출가능한 질병이 나타났거나 또는 나타나지 않았을 수 있다. "위험에 처하다"라는 표현은 개체가 암과 같은, 본원에 설명된 질병 또는 병태의 발병과 관련된 측정가능한 파라미터인, 소위 위험 인자를 하나 이상 가짐을 의미한다. 이러한 위험 인자를 하나 이상 갖는 개체는 이러한 위험 인자(들)을 갖지 않는 개체에 비해 해당 질병 또는 병태가 발병될 가능성이 더 높다.

[0078]

[41] 본원에서 "복합 요법(combination therapy)"라 함은, 2종 이상의 상이한 화합물을 포함하는 치료법을 의미한다. 따라서, 일 측면에서, 본원에서 설명된 화합물 및 다른 화합물을 포함하는 복합 요법이 제공된다. 일부 변형예에서, 이러한 복합 요법은 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제, 약학적으로 비-활성인 화합물, 및/또는 불활성 물질을 포함한다. 다양한 구체예에서, 복합 요법과 관련된 치료는 본원에 제공된 단일 화합물을 단독으로 투여하는 경우에 비해 부가적 또는 심지어 상승적인(예컨대 단순 부가 보다 정도가 더 큰) 결과를 제공할 수 있다. 일부 구체예에서, 개별적인 치료법에 사용되는 경우에 비해, 복합 요법의 일부로서 각 화합물이 사용될 경우 일반적으로 더 적은 양이 사용된다. 좋기로는, 개별적인 임의의 화합물들을 단독으로 사용하는 경우에 비해 복합 요법을 이용하는 경우 동일하거나 더 높은 치료적 이점이 달성된다. 일부 구체예에서, 개별 화합물들을 복합 요법으로 사용할 경우 더 소량(예컨대 더 적은 양으로 투여하거나 또는 투약 스케줄 상 덜 빈번하게 투여)으로도, 이를 개별 화합물 또는 치료법의 일반적인 양으로 사용하는 경우에 비해 동일 또는 더 높은 치료적 이점이 달성된다. 화합물을 소량 사용하면 그 화합물과 관련된 한 가지 이상의 부작용의 횟수, 위중도, 빈도 및/또는 기간을 감소시키는 결과가 되어 바람직하다.

[0079]

[42] 본원에서 "유효량"이라는 용어는 본 발명에 제공된 어떤 화합물의 효능 및 독성 파라미터와 조합하여, 주어진 치료 형태에서 효과적인 그러한 양을 의미한다. 당업자에게 이해되는 바와 같이, 유효량은 1회 이상의 투여로 달성될 수 있는데, 즉, 요망되는 치료 종점에 도달하는데 단일 투여 또는 다회 투여가 요구될 수 있다. 유효량은 1종 이상의 치료제를 투여하는 것과 관련하여 고려될 수 있고, 1종 이상의 다른 물질과 연계될 경우, 단일 물질을 유효량으로 제공할 것을 고려할 수 있으며 또는 바람직하거나 이로운 결과가 얻어지거나 달성된다. 공동-투여되는 임의의 화합물들의 적절한 투여량은 화합물들의 조합 작용(예컨대 부가 효과 또는 상승 효과)로 인해 선택적으로 감소될 수 있다. 다양한 구체예에서, 조성물 또는 치료법의 유효량은 (i) 암세포의 수를 감소; (ii) 종양 크기를 감소; (iii) 말초 장기로의 암 세포 침윤을 억제, 지연, 어느 정도 둔화 및 좋기로는 중단; (iv) 종양 전이를 억제(예컨대 어느 정도 둔화 및 좋기로는 중단); (v) 종양 성장을 억제; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발을 예방 또는 지연; 및/또는 (vii) 암과 관련된 한 가지 이상의 증상을 어느 정도 완화시킬 수 있다. 다양한 구체예에서, 이러한 양은 본원에 기재된 질병 또는 병태, 예를 들어 암의 하나 이상의 증상을 개선, 완화, 저감 및/또는 지연시키기에 충분하다.

[0080]

[43] 당업자에게 이해되는 바와 같이, "유효량"은 1회 이상으로 투여될 수 있는데, 즉 목적하는 치료 종점을 달성하기 위해 1회 투여 또는 다회 투여가 필요할 수 있다. 유효량은 1종 이상의 치료제의 투여와 관련하여 고려될 수 있고, 1종 이상의 다른 물질과 연계될 경우 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 유효량으로 투여하여 요망되거나 이로운 결과를 얻을 수 있다.

[0081]

[44] "치료적 유효량"이라 함은 요망되는 치료 결과(예컨대 암과 같은, 본원에 설명된 질병 또는 병태의 한 가지 이상의 증상의 위중도 또는 기간을 감소, 위중도를 안정화 또는 제거하는 것)를 달성하는데 충분한 화합물 또는 그의 염의 양을 가리킨다. 치료 목적 상, 이롭거나 요망되는 결과에는, 질병 또는 병태의 발병 동안 나타나는 그의 합병증 및 중간 병리학적 표현형을 비롯하여 예컨대 질병에 기인하는 한 가지 이상의 증상(생화학적, 조직학적 및/또는 거동적)의 감소, 질병 또는 병태를 치료하는데 요구되는 다른 의약의 투여량 감소, 다른 의약의 효과 증강, 질병 또는 병태의 진행 지연, 및/또는 환자의 생존 연장이 포함된다.

- [0082] [45] 예방적 유효량을 포함하는, 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량을, 개체가 암에 걸렸던 이력이 있고, 비제한적인 예로서 수술 (예컨대, 외과적 절제술), 방사선 요법 및 화학요법을 비롯한 요법에 일반적으로 반응하였던(그러나 반드시 그런 것을 아님) 임상 환경을 지칭하는 아쥬반트 세팅(adjvant setting)에서 개체에게 제공할 수 있다. 그러나 이들 개체의 암의 병력으로 인해 이들 개체들은 암 발병 위험이 있는 것으로 간주된다. "아쥬반트 세팅"에서의 치료 또는 투여는 후속 치료 모드를 지칭한다.
- [0083] [46] 본원에서, "약학적으로 허용가능한" 또는 "약리학적으로 허용가능한"이라 함은 생물학적으로 또는 다른 방식으로 바람직하지 않은 물질이 아니라는 것을 의미하며, 예를 들어, 이러한 물질은 바람직하지 않은 임의의 유의한 생물학적 효과를 일으키거나 이 물질이 함유된 조성물의 임의의 다른 성분들과 해로운 방식으로 상호작용함이 없이, 환자에게 투여되는 의약 조성물에 혼입될 수 있음을 의미한다. 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제는 독성학 및 제조 시험의 요구되는 스탠다드를 만족하고 및/또는 미국 식품의약처가 마련한 불활성 성분 가이드에 포함되어 있는 것이 좋다.
- [0084] [47] "약학적으로 허용가능한 염"이라 함은 유리(비-염: non-salt) 화합물의 생물학적 활성의 적어도 일부를 유지하면서 개체에게 약물 또는 약제로서 투여될 수 있는 염을 의미한다. 이러한 염의 예로는: (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 등과 같은 무기산으로 형성된 산 부가염; 아세트산, 옥살산, 프로피온산, 숙신산, 말레산, 타르타르산 등과 같은 유기산으로 형성된 산 부가염; (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자(proton)가 알칼리 금속 이온, an 알칼리토 이온, 또는 an 알루미늄 이온과 같은 금속 이온에 의해 대체될 때 형성되거나; 또는 유기 염기와 배위하여 형성되는 염을 들 수 있다. 허용가능한 유기 염기에는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 등이 포함된다. 허용가능한 무기 염기에는 알루미늄 히드록사이드, 칼슘 히드록사이드, 포타슘 히드록사이드, 소듐 카보네이트, 소듐 히드록사이드, 등이 포함된다. 약학적으로 허용가능한 염은 제조 과정 중 현장에서(*in situ*) 제조될 수 있거나, 또는 그의 유리산 또는 유리 염기 형태의 본원에서 제공된 정제된 화합물을 각각 적절한 유기 또는 무기 염기 또는 산과 개별적으로 반응시킨 다음 그렇게 형성된 염으로부터 후속 정제 단계 중에 분리시킬 수 있다.
- [0085] [48] 본원에서 "부형제(excipient)"라는 용어는 본원에서 활성 성분으로서 제공된 화합물을 함유하는 정제와 같은 약물 또는 의약품의 제조에 사용될 수 있는 불활성 또는 비활성 물질을 의미한다. 다양한 물질들이 부형제라는 용어에 포함될 수 있으며, 여기에는 바인더, 봉해제, 코팅제, 압착/캡슐화 보조제, 크림 또는 로션, 윤활제, 비경구 투여를 위한 용액, 씹을 수 있는 정제용 재료, 감미료 또는 향료, 혼탁제/겔화제, 또는 습식 과립화제를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 바인더로는 예컨대, 카보머, 포비돈, 잔탄검 등; 코팅제로는 예컨대 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 에틸셀룰로스, 젤란검, 말토덱스트린, 장용 코팅제 등; 압착/캡슐화 보조제로는 예컨대, 칼슘 카보네이트, 텍스트로스, 프력토스 dc (dc = "직접 압착가능한": "directly compressible"), 꿀 dc, 락토스(무수물 또는 일수화물; 선택적으로 아스파탐, 셀룰로스, 또는 미세결정성 셀룰로스와 조합 상태), 전분 dc, 수크로스 등을 들 수 있고; 봉해제에는 예컨대, 크로스카멜로스 소듐, 젤란검, 소듐 전분 글리콜레이트, 등이 포함되며; 크림 또는 로션에는, 예컨대, 말토덱스트린, 카라기난, 등이 포함되고; 윤활제에는, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 소듐 스테아릴 푸마레이트 등이 포함되고; 씹을 수 있는 정제용 재료에는, 예컨대, 아스파탐, 텍스트로스, 프력토스 dc, 락토스(선택적으로 아스파탄 또는 셀룰로스와 조합된 일수화물), 등이 포함되며; 혼탁제/겔화제로는 예컨대, 카라기난, 소듐 전분 글리콜레이트, 잔탄검 등을 들 수 있고; 감미료에는, 예컨대, 아스파탐, 텍스트로스, 프력토스 dc, 소르비톨, 수크로스 dc, 등이 포함되며; 및 습식 과립화제에는 예컨대, 칼슘 카보네이트, 말토덱스트린, 미세결정성 셀룰로스 등이 포함되나 이에 한정되지 않는다.
- [0086] [49] "알킬"이라 함은 포화된 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 구조 및 이들의 조합을 지칭하고 포함한다. 특정 알킬기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것들("C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬")이다. 보다 특정한 알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자 ("C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬") 또는 1 내지 6 개의 탄소 원자("C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬")를 갖는 것들이다. 특정 수의 탄소를 갖는 알킬 잔기를 명명할 경우, 그 수의 탄소를 갖는 모든 기하이성질체들도 포함 및 설명되도록 의도되며; 따라서, 예를 들어, "부틸"은 n-부틸, 2차-부틸, 이소-부틸 및 3차-부틸을 포함하고; "프로필"은 n-프로필 및 이소-프로필을 포함한다. 이 용어는 메틸, t-부틸, n-헵틸, 옥틸 등과 같은 그룹으로 예시된다.
- [0087] [50] "시클로알킬"이라 함은 1가의 시클릭 탄화수소 구조를 지칭하고 이를 포함한다. 시클로알킬은 시클로헥실과 같이 1개의 고리로 이루어지거나, 또는 아다만틸과 같은 다수의 고리로 이루어질 수 있다. 고리를 두 개 이상 포함하는 시클로알킬은 스피로형 또는 브릿지형 또는 이들의 조합으로 융합될 수 있다. 바람직한 시클로알킬은 3 내지 13개의 고리상 탄소 원자를 갖는 포화된 시클릭 탄화수소이다. 보다 바람직한 시클로알킬은 3 내지 8 개의 고리상 탄소 원자 ("C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬")를 갖는 포화된 시클릭 탄화수소이다. 시클로알킬기의 예로는 아다만

틸, 테카히드로나프탈레닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 등을 들 수 있다.

[0088] [51] "알케닐"이라 함은 올레핀계 불포화 개소를 적어도 1개 갖고(즉, 화학식  $C=C$ 의 모이어티를 적어도 1개 가짐) 좋기로는 2 내지 10개의 탄소 원자 및 더욱 좋기로는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 불포화 탄화수소기를 가리킨다. 알케닐의 예로는  $-CH_2-CH=CH-CH_3$  및  $-CH=CH-CH=CH_2$ 를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0089] [52] "시클로알케닐"이라 함은 시클로알킬 내에 올레핀계 불포화 개소를 적어도 1개 갖는(즉, 화학식  $C=C$ 의 모이어티를 적어도 1개 갖는) 불포화 탄화수소기를 가리킨다. 시클로알케닐은 시클로헥실처럼 하나의 고리만으로 이루어지거나 또는 노르보네닐처럼 다수의 고리로 이루어질 수 있다. 더욱 바람직한 시클로알케닐은 3 내지 8개의 고리상 탄소 원자를 갖는 포화된 시클릭 탄화수소 (" $C_3-C_8$  시클로알케닐")이다. 시클로알케닐기의 예로는 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 등을 들 수 있다.

[0090] [53] "알키닐"은 아세틸렌계 불포화 개소를 적어도 1개 갖고(즉, 화학식  $C\equiv C$ 의 모이어티를 적어도 1개 가짐) 좋기로는 2 내지 10개의 탄소 원자 및 더욱 좋기로는 2 내지 8개의 탄소 원자 등을 갖는 불포화 탄화수소기를 가리킨다.

[0091] [54] "알콕시"라 함은  $-O-$ 알킬기를 가리키는 것으로, 여기서 0는 이 문자의 잔부가 부착하는 지점이고, 알킬은 상기 정의한 바와 같다.

[0092] [55] "할로알킬"이라 함은 1개, 2개 또는 3개의 할로 치환기와 같이 1개 이상의 할로 치환기를 갖는 알킬기를 가리킨다. 할로알킬기의 예로는  $-CF_3$ ,  $-(CH_2)F$ ,  $-CHF_2$ ,  $CH_2Br$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$ , 및  $-CH_2CH_2F$ 를 들 수 있다.

[0093] [56] "헤테로사이클", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴"이라 함은 하나의 고리 또는 다수의 축합 고리를 가지며, 질소, 황 또는 산소 등과 같은 고리상 헤테로원자 1 내지 4개 및 고리상 탄소 원자 1 내지 10개를 갖는 포화 또는 불포화 비-방향족기를 가리킨다. 고리를 2개 이상 포함하는 헤테로사이클은 스피로형 또는 브릿지형 또는 이들의 임의의 조합으로 융합될 수 있다. 융합된 고리계에서, 1개 이상의 고리는 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있다. 적어도 하나의 고리가 방향족인 2개 이상의 고리를 갖는 헤�테로사이클은 비-방향족 고리 위치 또는 방향족 고리 위치에서 모 구조에 연결될 수 있다. 한 가지 변형예에서, 적어도 하나의 고리가 방향족 고리 위치에서 모 구조에 연결될 수 있다.

[0094] [57] "아릴" 또는 "Ar"은 복수의 축합된 고리(예컨대, 나프틸 또는 안트릴로서, 상기 축합된 고리들은 방향족이거나 방향족이 아닐 수 있음) 또는 단일 고리(예컨대, 페닐)를 갖는 불포화 방향족 카보시클릭기이다. 한 가지 변형예에서, 아릴기는 6 내지 14개의 고리상 탄소 원자를 함유한다. 적어도 하나의 고리가 비-방향족인 2개 이상의 고리를 갖는 아릴기는 방향족 고리 위치 또는 비-방향족 고리 위치에서 모 구조에 연결될 수 있다. 한 가지 변형예에서, 적어도 하나의 고리가 비-방향족인 2개 이상의 고리를 갖는 아릴기는 방향족 고리 위치에서 모 구조에 연결될 수 있다.

[0095] [58] "헤테로아릴" 또는 "HetAr"이라 함은 비제한적인 예로서 질소, 산소 및 황과 같은 헤테로원자들을 포함하는 적어도 하나의 고리상 헤테로원자와 1 내지 10개의 고리상 탄소 원자를 갖는 불포화 방향족 카보시클릭기이다. 헤테로아릴기는 단일 고리(예컨대, 피리딜, 퓨릴) 또는 그 축합된 고리가 방향족이거나 방향족이 아닐 수 있는 복수의 축합된 고리(예컨대, 인돌리지닐, 벤조티에닐)를 가질 수 있다. 적어도 하나의 고리가 비-방향족인 2개 이상의 고리를 갖는 헤�테로아릴기는 방향족 고리 위치 또는 비-방향족 고리 위치에서 모 구조에 연결될 수 있다. 한 가지 변형예에서, 적어도 하나의 고리가 비-방향족인 2개 이상의 고리를 갖는 헤�테로아릴기는 방향족 고리 위치에서 모 구조에 연결될 수 있다.

[0096] [59] "할로겐"이라는 용어는 염소, 불소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다. "할로"라는 용어는 클로로, 플루오로, 브로모, 또는 요오도를 나타낸다.

[0097] [60] "치환된" 또는 "치환"이라는 용어는 특정된 기 또는 모이어티가, 비제한적인 예로서 알콕시, 아실, 아실옥시, 카보닐알콕시, 아실아미노, 아미노, 아미노아실, 아미노카보닐아미노, 아미노카보닐옥시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 시아노, 아지도, 할로, 히드록실, 니트로, 카복실, 티올, 티오알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로시클릴, 아르알킬, 아미노설포닐, 설포닐아미노, 설포닐, 옥소, 카보닐알킬렌알콕시 등과 같은 치환기를 포함하는 하나 이상의 치환기들을 가짐을 의미한다. "치환되지 않은" 또는 "비치환"이라는 용어는 특정된 기가 치환기를 갖지 않음을 의미한다. "선택적으로 치환된"이라 함은 특정된 기가 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 치환기에 의해 치환됨을 의미한다. "치환된" 또는 "치환"이라는 용어는 구조적 시스템을 설명하는데 사용되며, 치환은 그 시스템에서 원자가가 허용하는 임의의 모든

위치에서 일어날 수 있다.

[0098] [61] "실제로 순수한" 화합물의 조성물이라 함은 그 조성물이 불순물 함유량이 15% 이하 또는 좋기로는 10% 이하 또는 좋기로는 5% 이하 또는 더욱 좋기로는 3% 이하 및 가장 좋기로는 1% 이하임을 의미하되, 여기서 불순물은 상이한 입체화학 형태의 화합물일 수 있다. 예를 들어, 실제로 순수한 (S) 화합물의 조성물이라 함은 그 조성물이 해당 화합물의 (R) 형태를 15% 이하 또는 좋기로는 10% 이하 또는 좋기로는 5% 이하 또는 더욱 좋기로는 3% 이하 및 가장 좋기로는 1% 이하로 함유함을 의미한다.

[0099] [62] 본원에 주어진 모든 화학식은 그 화학 구조식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물 뿐만 아니라 특정한 변형 또는 다른 형태의 화학 구조를 갖는 화합물도 포함하는 것으로 의도된다. 특히, 본원에 주어진 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), 또는 (I-5b)의 화합물들은 비대칭 중심을 가질 수 있으며 따라서 여러가지 상이한 에난티오머 형태로 존재할 수 있다. 이들 입체이성질체 혼합물들은 당업자에게 알려진 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화와 같은 이화학적 또는 광학적 차이에 기초하여 개별 입체이성질체로 분리될 수 있다. 부분입체이성질체 및 에난티오머를 비롯한 이러한 모든 이성질체들은, 본 발명의 일부로서 간주된다. 일반 화학식의 화합물의 모든 광학이성질체 및 입체이성질체, 및 이들의 임의 비율의 혼합물들 역시 본 발명의 화학식 범주에 포함되는 것으로 간주된다. 그러므로, 본원에 제시된 모든 화학식은 라세미체(racemate), 하나 이상의 에난티오머 형태, 하나 이상의 부분입체이성질체 형태, 하나 이상의 아트로프이성질체(atropisomers) 형태 및 이들의 임의 비율의 혼합물들을 모두 포함하는 것으로 의도된다. 뿐만 아니라, 특정 구조들이 기하이상질체(즉, 시스 및 트랜스 이성질체), 호변이성질체, 또는 아트로프이성질체로서 존재할 수 있다. 이에 더해, 본원에 제시된 임의의 화학식은 그러한 화합물의 수화물, 용매화물 및 무정형 및 다행 결정 형태도 포함하는 것으로 (설령 그러한 형태가 명시적으로 인용되지 않아도) 의도된다. 일부 구체예에서, 용매는 물이고 용매화물은 수화물이다.

[0100] [63] 본원에 제공된 임의의 화학식은 또한 그 화합물의 동위원소 표지된(isotopically labeled) 형태 뿐만 아니라 비표지 형태도 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되는 것을 제외하고는 본원에 제공된 화학식으로 나타낸 구조를 갖는다. 본원에 설명된 화합물에 혼입가능한 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예를 들어 각각  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ , 및  $^{125}\text{I}$ 를 들 수 있다. 중수소(즉,  $^2\text{H}$ )와 같은 보다 무거운 동위원소에 의해 치환될 경우 보다 높은 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여 요구량 등, 특정한 치료적 이점이 얻어질 수 있다. 본원에 설명된 동위원소 표지된 화합물 및 이의 전구약물은 일반적으로, 동위원소 표지되지 않은(non-isotopically labeled) 시약을 쉽게 입수 가능한 동위원소 표지된 시약으로 대체함으로써 하기 반응식 또는 실시예 및 후술하는 제조방법에 설명된 방법을 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0101] [64] 본원에 제공된 임의의 화학식을 언급할 때, 특정 변수에 대해 가능한 종의 목록으로부터 특정 모이어티를 선택한다고 해서, 다른 경우에 나타나는 변수에 대해서도 동일한 종을 선택하는 것으로 정의하려는 것은 아니다. 다시 말해서, 변수가 두 번 이상 나타나는 경우, 특정 목록에서 어떤 종의 선택은 달리 언급되지 않는 한 그 화학식의 다른 곳에서 동일한 변수에 대한 종의 선택과 무관하다.

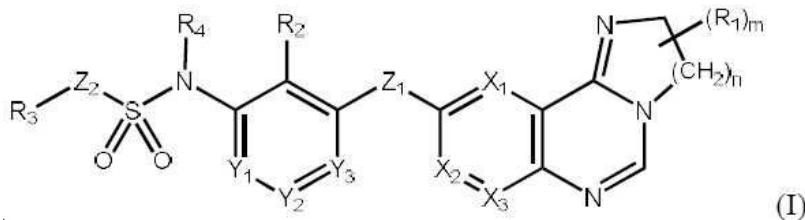
[0102] [65] 할당 및 명명법에 대한 전술한 해석적 고려에 따르면, 본 명세서에서 어떤 세트에 대한 명시적 언급은, 화학적으로 의미가 있고 달리 지시되지 않는 한, 그러한 세트의 구체예에 대한 독립적인 언급 및 언급된 세트의 하부 세트의 각 구체예 및 가능한 모든 구체예를 명시적으로 언급하는 것으로 이해된다.

### 예시적인 화합물

#### 화학식 I

[0103] [66] 화합물 및 그의 염(예컨대 약학적으로 허용가능한 염)은 요약서 및 첨부된 청구범위에 구체적으로 설명되어 있다. 또한 본원에 따라 설명된, 기하이성질체(시스/트랜스), E/Z 이성질체, 에난티오머, 부분입체이성질체 및 라세미체를 비롯한 이들의 임의 비율의 이들의 혼합물을 비롯한 임의의 및 모든 입체이성질체, 본원에 설명된 화합물의 염 및 용매화물을 비롯한 모든 화합물들의 용도, 및 이러한 화합물의 제조 방법도 제공된다. 본원에 설명된 임의의 화합물은 또한 약물로 칭해질 수도 있다.

[0106] [67] 일 측면에서, 본원에 따라 다음 화학식 (I)의 화합물:



[0107] 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물 또는 동위원소 유도체가 제공되며, 여기서:

[0109] X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, 및 X<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>a</sup>;

[0110] Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, 및 Y<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>b</sup>;

[0111] Z<sub>1</sub>은 O, S, NR<sup>c</sup> 또는 CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>;

[0112] Z<sub>2</sub>는 결합 또는 NR<sup>f</sup>;

[0113] m은 0, 1, 2 또는 3;

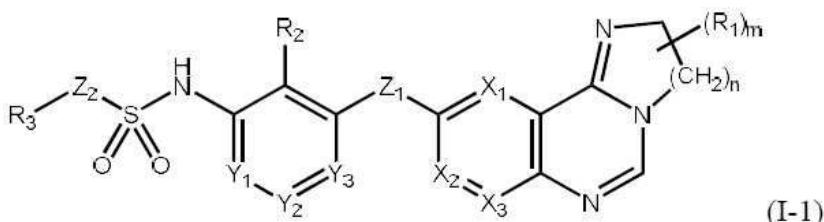
[0114] n은 1, 2 또는 3;

[0115] R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, 및 R<sup>e</sup>는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -CN, -NO<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, 치환 또는 비치환 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, -OR<sup>g</sup>, -SR<sup>g</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -C(O)R<sup>g</sup>, -OC(O)R<sup>g</sup>, -C(O)OR<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -OC(O)NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>h</sup>, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알케닐, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환 헤�테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0116] R<sub>4</sub>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고; 및

[0117] R<sup>c</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, 및 R<sup>i</sup>는 각각 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬이다.

[0118] [68] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-1)의 화합물이며;



[0119]

[0120] 여기서

[0121] X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, 및 X<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>a</sup>;

[0122] Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, 및 Y<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>b</sup>;

[0123] Z<sub>1</sub>은 O, S, NR<sup>c</sup> 또는 CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>;

[0124] Z<sub>2</sub>는 결합 또는 NR<sup>f</sup>;

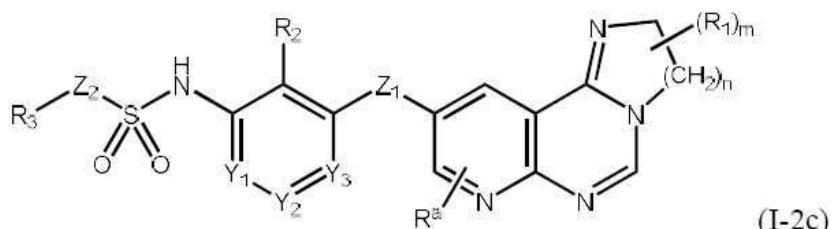
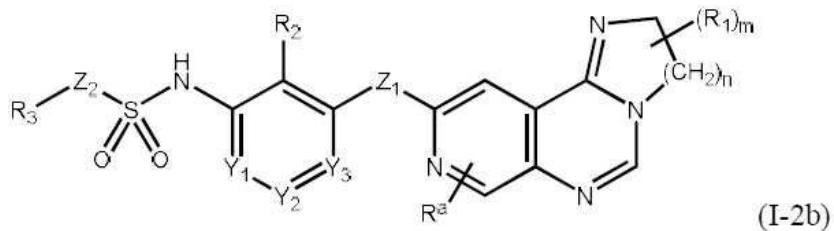
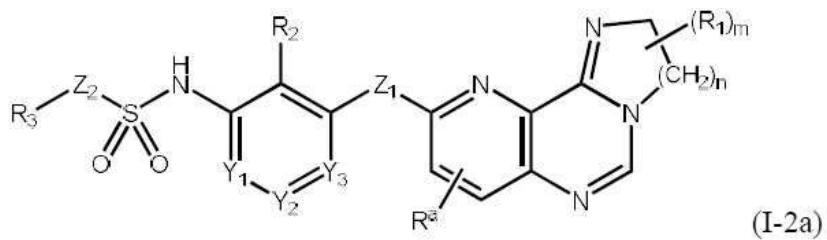
[0125] m은 0, 1, 2 또는 3;

[0126]  $n \in \{1, 2, 3\}$ ;

[0127]  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ , 및  $R^e$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 치환 또는 비치환  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환  $C_2-C_6$  알케닐, 치환 또는 비치환  $C_2-C_6$  알키닐,  $-OR^g$ ,  $-SR^g$ ,  $-S(O)_2R^g$ ,  $-NR^hR^i$ ,  $-C(O)R^g$ ,  $-OC(O)R^g$ ,  $-C(O)OR^g$ ,  $-C(O)NR^hR^i$ ,  $-OC(O)NR^hR^i$ ,  $-NR^gC(O)R^h$ ,  $-NR^gC(O)OR^h$ , 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알케닐, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및

[0128]  $R^c$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ , 및  $R^i$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이다.

[0129] [69] 일본 출판에서, 본원에 다라 화학식 (I-2a), (I-2b), 및 (I-2c)의 화합물들이 제공되며:

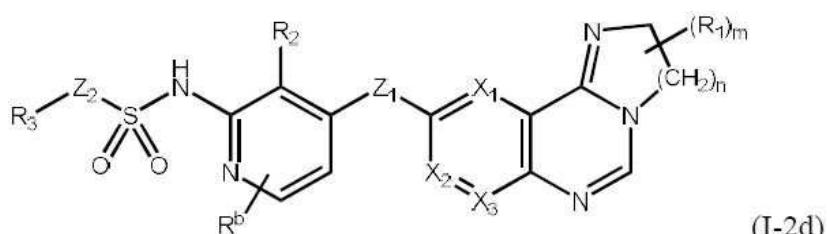


[0130]

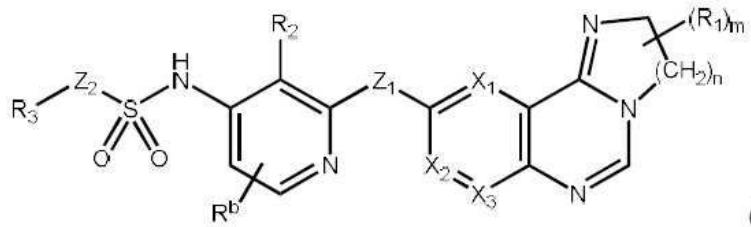
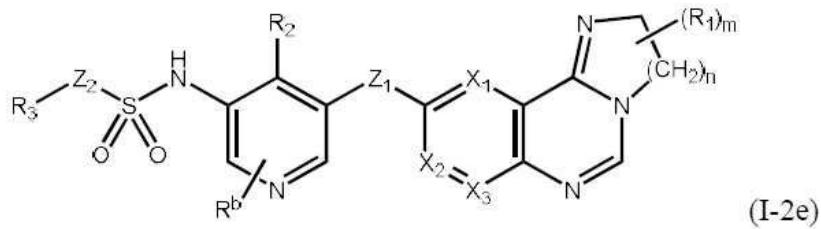
여기서  $V_1, V_2, V_3, Z_1, Z_2, R_1, R_2, m, n, \frac{R}{R_1}$ 은 화학식 (1)에서 정의된 바와 같다.

[0132]

[70] 일부 출연에서 본위에 따란 화학식 (I-2d), (I-2e), 例 (I-2f)의 화학물이 제작되면:



[0133]

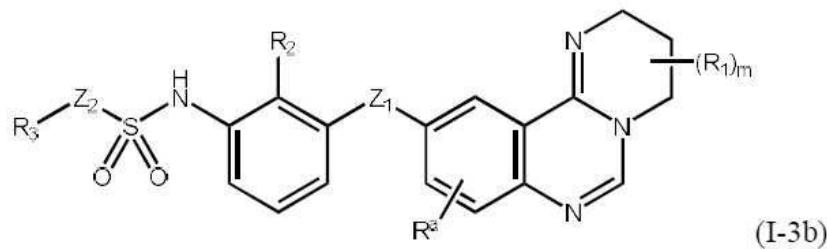
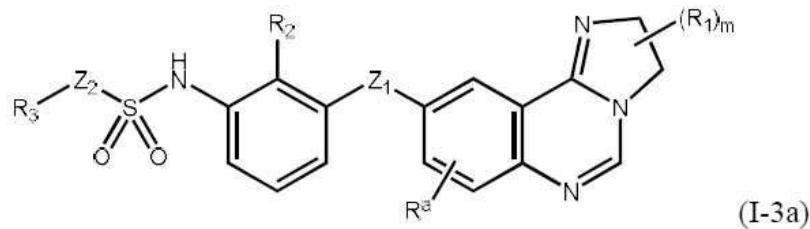


[0134]

식 중  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$ , 및  $R^b$ 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0136]

[71] 일부 측면에서, 본원에 따라 화학식 (I-3a) 및 (I-3b)의 화합물이 제공되며:

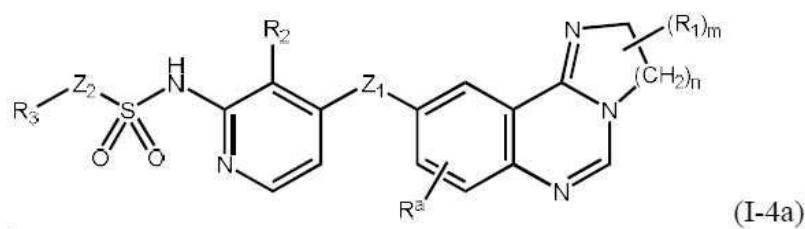


[0137]

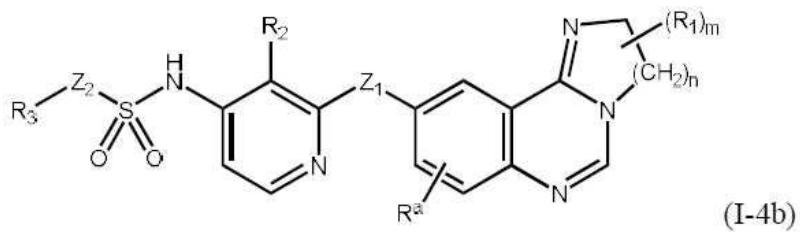
여기서  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ , 및  $R^b$ 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0139]

[72] 일부 측면에서, 본원에 따라 화학식 (I-4a), (I-4b), 및 (I-4c)의 화합물이 제공되며:



[0140]

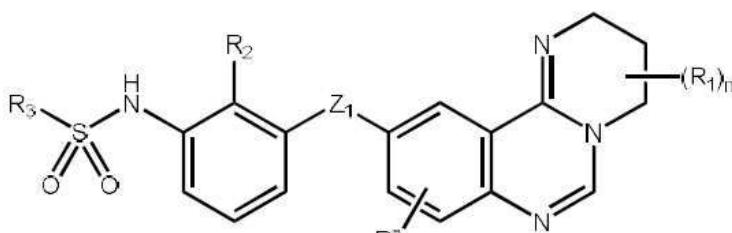
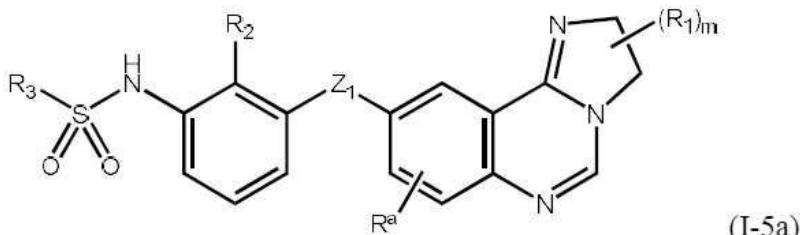


[0141]

여기서  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$ , 및  $R^a$  는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0143]

[73] 또 다른 측면에서, 본원에 따라 화학식 (I-5a) 및 (I-5b)의 화합물이 제공되며;



[0144]

여기서  $Z_1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$ , 및  $R^a$  는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0146]

[74] 화학식 (I) 또는 그의 임의의 변형예의 일부 구체예에서,  $X_1$ ,  $X_2$ , 및  $X_3$  는 각각 독립적으로 N 또는  $CR^a$  이고, 식 중  $X_1$ ,  $X_2$ , 및  $X_3$  중 적어도 하나는 N이다. 일부 구체예에서,  $X_1$ ,  $X_2$ , 및  $X_3$  는 각각  $CR^a$  이다. 일부 구체예에서,  $X_1$ ,  $X_2$ , 및  $X_3$  중 하나는 N이다. 일부 구체예에서,  $X_1$ 은 N,  $X_2$ 는  $CR^a$ , 및  $X_3$ 는  $CR^a$  이다. 일부 구체예에서,  $X_1$ 은  $CR^a$ ,  $X_2$ 는 N, 및  $X_3$ 는  $CR^a$  이다. 일부 구체예에서,  $X_1$ 은  $CR^a$ ,  $X_2$ 는  $CR^a$ , 및  $X_3$ 는 N이다. 일부 구체예에서,  $X_1$ ,  $X_2$ , 및  $X_3$  중 두 개는 N이다. 일부 구체예에서,  $X_1$  및  $X_2$ 는 각각 N이고,  $X_3$ 는  $CR^a$  이다. 일부 구체예에서,  $X_1$  및  $X_3$ 는 각각 N이고, 및  $X_2$ 는  $CR^a$  이다. 일부 구체예에서,  $X_2$  및  $X_3$ 는 각각 N이고, 및  $X_1$ 은  $CR^a$  이다. 일부 구체예에서,  $X_1$ ,  $X_2$ , 및  $X_3$ 는 각각 N이다. 전술한 임의의 구체예에 있어서, 각각의  $R^a$ 는 수소, 할로겐,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 치환 또는 비치환  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환  $C_2-C_6$  알케닐, 치환 또는 비치환  $C_2-C_6$  알카닐,  $-OR^g$ ,  $-SR^g$ ,  $-S(O)_2R^g$ ,  $-NR^hR^i$ ,  $-C(O)R^g$ ,  $-OC(O)R^g$ ,  $-C(O)OR^g$ ,  $-C(O)NR^hR^i$ ,  $-OC(O)NR^hR^i$ ,  $-NR^gC(O)R^h$ ,  $-NR^gC(O)OR^h$ , 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알케닐, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 각각의  $R^a$ 는 수소, 할로겐,

겐,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 치환 또는 비치환  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환  $C_2-C_6$  알케닐, 치환 또는 비치환  $C_2-C_6$  알카닐,  $-OR^g$ ,  $-SR^g$ ,  $-S(O)_2R^g$ ,  $-NR^hR^i$ ,  $-C(O)R^g$ ,  $-OC(O)R^g$ ,  $-C(O)OR^g$ ,  $-C(O)NR^hR^i$ ,  $-OC(O)NR^hR^i$ ,  $-NR^gC(O)R^h$  및  $-NR^gC(O)OR^h$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며 여기서 각각의  $R^g$ ,  $R^h$ , 및  $R^i$ 은 각각 독립적으로  $H$  또는  $C_1-C_6$  알킬이다. 일부 구체예에서, 각각의  $R^a$ 는 수소, 할로겐,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 치환 또는 비치환  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕실, 및  $-NR^hR^i$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며 여기서  $R^h$  및  $R^i$ 은 각각  $C_1-C_6$  알킬이다. 일부 구체예에서, 각각의  $R^a$ 는 수소, 할로겐,  $-CN$  및  $-NO_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서,  $R^a$ 는  $H$ 이다. 일부 구체예에서,  $R^a$ 는 할로겐이다. 일부 구체예에서,  $R^a$ 는 플루오로이다. 일부 구체예에서,  $X_1$ ,  $X_2$ , 및  $X_3$ 는 각각  $CH$ 이다.

[0147]

[75] 화학식 (I) 또는 그의 임의의 변형예의 일부 구체예에서,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , 및  $Y_3$ 는 각각 독립적으로  $N$  또는  $CR^b$ 이고, 여기서  $Y_1$ ,  $Y_2$ , 및  $Y_3$  중 적어도 하나는  $N$ 이다. 일부 구체예에서,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , 및  $Y_3$ 는 각각  $CR^b$ 이다. 일부 구체예에서,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , 및  $Y_3$ 는  $N$ 이다. 일부 구체예에서,  $Y_1$ 은  $N$ ,  $Y_2$ 는  $CR^b$ , 및  $Y_3$ 는  $CR^b$ 이다. 일부 구체예에서,  $Y_1$ 은  $CR^b$ ,  $Y_2$ 는  $N$ , 및  $Y_3$ 는  $CR^b$ 이다. 일부 구체예에서,  $Y_1$ 은  $CR^b$ ,  $Y_2$ 는  $CR^b$ , 및  $Y_3$ 는  $N$ 이다. 일부 구체예에서,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , 및  $Y_3$  중 두 개는  $N$ 이다. 일부 구체예에서,  $Y_1$  및  $Y_2$ 는 각각  $N$ 이고,  $Y_3$ 는  $CR^b$ 이다. 일부 구체예에서,  $Y_1$  및  $Y_3$ 는 각각  $N$ 이고,  $Y_2$ 는  $CR^b$ 이다. 일부 구체예에서,  $Y_2$  및  $Y_3$ 는 각각  $N$ 이고, 및  $Y_1$ 은  $CR^b$ 이다. 일부 구체예에서,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , 및  $Y_3$ 는 각각  $N$ 이다. 전술한 임의의 구체예에 있어서, 각각의  $R^b$ 는 수소, 할로겐,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 치환 또는 비치환  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환  $C_2-C_6$  알케닐, 치환 또는 비치환  $C_2-C_6$  알카닐,  $-OR^g$ ,  $-SR^g$ ,  $-S(O)_2R^g$ ,  $-NR^hR^i$ ,  $-C(O)R^g$ ,  $-OC(O)R^g$ ,  $-C(O)OR^g$ ,  $-C(O)NR^hR^i$ ,  $-OC(O)NR^hR^i$ ,  $-NR^gC(O)R^h$ ,  $-NR^gC(O)OR^h$ , 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알케닐, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 각각의  $R^b$ 는 수소, 할로겐,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 치환 또는 비치환  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환  $C_2-C_6$  알케닐, 치환 또는 비치환  $C_2-C_6$  알카닐,  $-OR^g$ ,  $-SR^g$ ,  $-S(O)_2R^g$ ,  $-NR^hR^i$ ,  $-C(O)R^g$ ,  $-OC(O)R^g$ ,  $-C(O)OR^g$ ,  $-C(O)NR^hR^i$ ,  $-OC(O)NR^hR^i$ ,  $-NR^gC(O)R^h$  및  $-NR^gC(O)OR^h$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며 여기서 각각의  $R^g$ ,  $R^h$ , 및  $R^i$ 은 각각 독립적으로  $H$  또는  $C_1-C_6$  알킬이다. 일부 구체예에서, 각각의  $R^b$ 는 수소, 할로겐,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , 치환 또는 비치환  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕실, 및  $-NR^hR^i$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며 여기서  $R^h$  및  $R^i$ 는 각각  $C_1-C_6$  알킬이다. 일부 구체예에서, 각각의  $R^b$ 는 수소, 할로겐,  $-CN$  및  $-NO_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서,  $R^b$ 는  $H$ 이다. 일부 구체예에서,  $R^b$ 는 할로겐이다. 일부 구체예에서,  $R^b$ 는 플루오로이다. 일부 구체예에서,  $R^b$ 는 클로로이다. 일부 구체예에서,  $R^b$ 는 할로겐으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이다. 일부 구체예에서,  $R^b$ 는  $-CF_3$ 로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이다. 일부 구체예에서,  $R^b$ 는  $-CN$ 이다. 일부 구체예에서,  $R^b$ 는  $-NO_2$ 이다. 일부 구체예에서,  $R^b$ 는  $-NH_2$ 이다. 일부 구체예에서,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , 및  $Y_3$ 는 각각  $CH$ 이다.

[0148]

[76] 화학식 (I) 또는 그의 임의의 변형예의 일부 구체예에서,  $X_1$ ,  $X_2$ , 및  $X_3$ 는 각각  $CR^a$ 이고  $Y_1$ ,  $Y_2$ , 및  $Y_3$ 는 각각  $CR^b$ 이다. 화학식 (I) 또는 그의 임의의 변형예의 일부 구체예에서, 각각의  $R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 수소, 할로겐,  $-CN$ ,  $-NH_2$  및  $-NO_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 각각의  $R^a$ 는 수소, 할로겐,  $-CN$  및  $-NO_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 각각의  $R^a$ 는  $H$  또는 할로겐이다. 일부 구체예에서, 각각의  $R^a$ 는  $H$ 이다. 일부 구체예에서,  $X_1$ ,  $X_2$ , 및  $X_3$  중 하나는  $CR^a$ 이고, 여기서  $R^a$ 는 할로겐,  $-CN$ ,  $-NH_2$  및  $-NO_2$ 로

부터 선택되며; 및  $X_1$ ,  $X_2$ , 및  $X_3$  중 다른 두 개는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다. 일부 구체예에서,  $X_1$ ,  $X_2$ , 및  $X_3$  중 두 개는  $CR^a$ 이고, 여기서 각각의  $R^a$ 는 독립적으로 할로겐, -CN, -NH<sub>2</sub> 및 -NO<sub>2</sub>로부터 선택되며; 및  $X_1$ ,  $X_2$ , 및  $X_3$  중 나머지 하나는 N 또는 CH이다. 또 다른 구체예에서,  $X_1$ ,  $X_2$ , 및  $X_3$ 의 세 가지 모두는  $CR^a$ 이고 각각의  $R^a$ 는 독립적으로 할로겐, -CN, -NH<sub>2</sub> 및 -NO<sub>2</sub>로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의  $R^a$ 는 할로겐이다. 일부 구체예에서,  $R^a$ 는 F이다. 일부 구체예에서,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , 및  $Y_3$ 는  $CR^b$ 이고 여기서  $R^b$ 는 할로겐, -CN, -NH<sub>2</sub> 및 -NO<sub>2</sub>로부터 선택되며; 및  $Y_1$ ,  $Y_2$ , 및  $Y_3$  중 나머지 두 개는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다. 일부 구체예에서,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , 및  $Y_3$  중 두 개는  $CR^b$ 이고, 여기서 각각의  $R^b$ 는 독립적으로 할로겐, -CN, -NH<sub>2</sub> 및 -NO<sub>2</sub>로부터 선택되고,  $X_1$ ,  $X_2$ , 및  $X_3$  중 나머지 하나는 N 또는 CH이다. 또 다른 구체예에서,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , 및  $Y_3$ 의 세 가지 모두는  $CR^b$ 이고, 여기서 각각의  $R^b$ 는 독립적으로 할로겐, -CN, -NH<sub>2</sub> 및 -NO<sub>2</sub>로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 각각의  $R^b$ 는 수소, 할로겐, -CN, -NH<sub>2</sub> 및 -NO<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 각각의  $R^b$ 는 H 또는 할로겐이다. 일부 구체예에서, 각각의  $R^b$ 는 H이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의  $R^b$ 는 할로겐이다. 일부 구체예에서,  $R^b$ 는 F이다. 일부 구체예에서,  $R^b$ 는 NH<sub>2</sub>이다. 일부 구체예에서  $R^a$  및  $R^b$ 는 두 가지 모두 H이다.

[0149]

[77] 화학식 (I) 또는 그의 임의의 변형예의 일부 구체예에서,  $Z_1$ 은 0이다. 일부 구체예에서,  $Z_1$ 은 NR<sup>c</sup> 또는  $CR^dR^e$ 이다. 일부 구체예에서,  $Z_2$ 는 결합이다 일부 구체예에서,  $Z_2$ 는 NR<sup>f</sup>이고 여기서  $R^f$ 은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 일부 구체예에서,  $Z_1$ 은 0이고  $Z_2$ 는 NR<sup>f</sup>이다. 일부 구체예에서,  $Z_1$ 은 0이고  $Z_2$ 는 NH이다. 일부 구체예에서,  $Z_1$ 은 0 및  $Z_2$ 는 N(CH<sub>3</sub>)이다.

[0150]

[78] 화학식 (I) 또는 그의 임의의 변형예의 일부 구체예에서, 각각의  $R_1$ 은 독립적으로 수소, 할로겐, -CN, -NO<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, 치환 또는 비치환 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, -OR<sup>g</sup>, -SR<sup>g</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -C(O)R<sup>g</sup>, -OC(O)R<sup>g</sup>, -C(O)OR<sup>g</sup>, -C(O)NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -OC(O)NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>h</sup> 및 -NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>h</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되며 여기서 각각의  $R^g$ ,  $R^h$ , 및  $R^i$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 일부 구체예에서, 각각의  $R_1$ 은 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -OR<sup>g</sup>, 및 -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>,로 이루어진 군으로부터 선택되고 여기서 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 하나 이상의 할로겐에 의해 임의로 치환되며  $R^g$ ,  $R^h$  및  $R^i$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 화학식 (I) 또는 그의 임의의 변형예의 일부 구체예에서,  $m$ 은 0이다. 일부 구체예에서,  $m$ 은 1이다. 일부 구체예에서,  $m$ 은 2이다. 일부 구체예에서,  $m$ 은 3이다.  $m$ 이 0이면, -(R<sub>1</sub>)<sub>m</sub>을 갖는 고리 상에는 수소를 제외한 다른 치환기는 없는 것으로 이해된다. 일부 구체예에서,  $R_1$ 은 수소이다. 일부 구체예에서,  $R_1$ 은 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 또 다른 구체예에서,  $R_1$ 은 할로겐, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, 옥소, 및 -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>,로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고 여기서 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>는 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 일부 구체예에서,  $R_1$ 은 -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고 여기서 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>는 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 일부 구체예에서,  $m$ 은 1이고 각각의  $R_1$ 은 독립적으로 할로겐, -CN, -NO<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, 및 치환 또는 비치환 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서,  $m$ 은 1이고  $R_1$ 은 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된 메틸이다. 일부 구체예에서,  $m$ 은 1 또는 2이고;  $R_1$ 은 -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>로 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며, 여기서 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>는 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 일부 구체예에서,  $m$ 은 2이고 각각의  $R_1$ 은 독립적으로 할로겐, -CN, -NO<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, 및 치환 또는 비치환 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알

키널로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서,  $\text{m}$ 은 2이고 각각의  $\text{R}_1$ 은 독립적으로  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이다. 특정 구체예에서,  $\text{m}$ 은 2이고 각각의  $\text{R}_1$ 은 메틸이다.

[0151] [79] 화학식 (I) 또는 그의 임의의 변형예의 일부 구체예에서,  $\text{R}_2$ 는 수소, 할로겐,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ , 치환 또는 비치환  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 치환 또는 비치환  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알케닐, 치환 또는 비치환  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알키닐,  $-\text{OR}^g$ ,  $-\text{SR}^g$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ ,  $-\text{NR}^h\text{R}^i$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$ ,  $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^h$  및  $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며 여기서 각각의  $\text{R}^g$ ,  $\text{R}^h$ , 및  $\text{R}^i$ 은 각각 독립적으로 H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_2$ 는 수소, 시아노, 니트로, 할로겐,  $\text{MeSO}_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알콕시, 및  $\text{C}_1\text{-C}_6$  디알킬아미노기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬은 하나 이상의 할로겐에 의해 선택적으로 치환된다.  $\text{C}_1\text{-C}_6$  디알킬아미노 (즉,  $-\text{NR}^x\text{R}^y$ , 여기서  $\text{R}^x$  및  $\text{R}^y$ 는 각각 독립적으로  $-\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬임)의 비제한적인 예로는  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 및  $-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ 를 들 수 있다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_2$ 는 수소이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_2$ 는  $-\text{CN}$ 이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_2$ 는  $-\text{NO}_2$ 이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_2$ 는 할로겐이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_2$ 는  $\text{Cl}$ 이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_2$ 는  $\text{F}$ 이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_2$ 는 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_2$ 는  $-\text{CF}_3$ 이다.

[0152] [80] 화학식 (I) 또는 그의 임의의 변형예의 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는 수소, 할로겐,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ , 치환 또는 비치환  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 치환 또는 비치환  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알케닐, 치환 또는 비치환  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알키닐,  $-\text{OR}^g$ ,  $-\text{SR}^g$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ ,  $-\text{NR}^h\text{R}^i$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$ ,  $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^h$  및  $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며 여기서 각각의  $\text{R}^g$ ,  $\text{R}^h$ , 및  $\text{R}^i$ 은 각각 독립적으로 H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 또는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤�테로아릴은 할로겐 및  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는 할로겐,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OH}$ , 옥소, 및  $-\text{NR}^{3a}\text{R}^{3b}$ 로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이며 여기서  $\text{R}^{3a}$  및  $\text{R}^{3b}$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2차부틸 또는 3차부틸이며, 할로겐 또는  $-\text{OH}$ 에 의해 치환된 것이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는 메틸이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는 에틸이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는 프로필이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는  $n$ -프로필 또는 이소프로필이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는 할로 또는  $-\text{OH}$ 에 의해 치환된  $n$ -프로필 또는 이소프로필이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는 3-플루오로프로필 또는 3-히드록시프로필이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는  $-\text{NR}^h\text{R}^i$ 이고, 여기서  $\text{R}^h$  및  $\text{R}^i$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  할로알킬이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3\text{O}$ 이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 이다. 또 다른 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는 할로겐 및  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤�테로아릴이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는 폐닐이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는 할로겐 및  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환된 폐닐이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는 2-플루오로폐닐이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 테트라하이드로퓨라닐, 1,3-디옥사닐, 테트라하이드로티오페닐, 옥사티올라닐, 설포lanyl, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 디옥사닐, 티아닐, 디티아닐, 트리티아닐, 모르폴리닐, 또는 티오모르폴리닐이며, 이를 각각은 할로겐 및  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는 비치환 피롤리디닐이다. 또 다른 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는 할로겐 및  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환된 피롤리디닐이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는 3-플루오로피롤리디닐이다. 특정 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는 (R)-3-플루오로피롤리디닐이다. 일부 구체예에서,  $\text{R}_3$ 는 티오페닐이다.

[0153] [81] 화학식 (I) 또는 그의 임의의 변형예의 일부 구체예에서,  $\text{R}_4$ 는 수소이다. 또 다른 구체예에서,  $\text{R}_4$ 는  $\text{C}_1\text{-C}_6$

알킬이며, 이의 비제한적인 예로는, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2차부틸, 또는 3차부틸을 들 수 있다. 특정 구체예에서,  $R_4$ 는 메틸이다.

[0154] [82] 일부 구체예에서,  $n$ 은 1이다. 일부 구체예에서,  $n$ 은 2이다.. 일부 구체예에서,  $n$ 은 3이다.

[0155] [83] 화학식 (I)과 관련하여 설명된 구체예는 화학식 (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), 및 (I-5b)에 대해서도 동등하게 적용가능하다. 또한 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), 또는 (I-5b)의 모든 변형예에 관한 설명도, 적용가능한 경우, 하나 이상의 임의의 다른 변형체에 대한 설명과, 그 변형체 각각 및 모든 조합과 마찬가지로 통합 가능하다. 예를 들어,  $R_2$ 에 대한 모든 설명은  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $m$ , 및  $n$ 의 모든 설명과, 각각 및 모든 조합이 명시적 및 개별적으로 수록된 것과 마찬가지로 조합될 수 있다. 마찬가지로,  $R_3$ 에 대한 모든 설명은  $R_2$ 에 대한 모든 설명은  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $m$ , 및  $n$ 에 대한 모든 설명과, 각각 및 모든 조합이 명시적 및 개별적으로 수록된 것과 마찬가지로 조합될 수 있다.

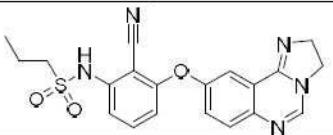
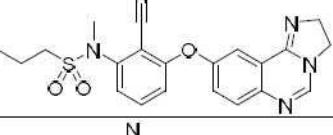
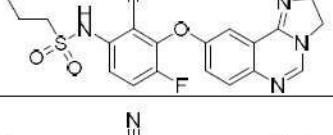
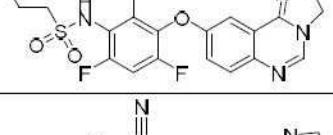
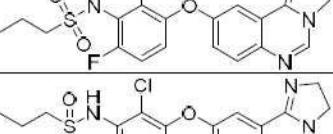
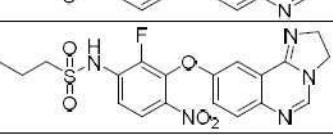
[0156] [84] 한 가지 변형예에서, 본원에 제공된 화학식의 화합물들은 다음의 구조적 특징 중 하나 이상을 갖는다: (i)  $Z_1$ 은 0, NH, 및 N(CH<sub>3</sub>)으로 이루어진 군으로부터 선택됨; (ii)  $Z_2$ 는 결합, N(CH<sub>3</sub>), 및 N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)로 이루어진 군으로부터 선택됨; (iii)  $m$ 은 0,  $m$ 은 1 및  $R_1$ 은 -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이거나 또는  $m$ 은 2이고 각각의  $R_1$ 은 -CH<sub>3</sub>임; (iv)  $R_2$ 는 수소, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -F, -Cl, 및 CF<sub>3</sub>로 이루어진 군으로부터 선택됨; (v)  $R_3$ 는 n-프로필, 이소프로필, 2-플루오로페닐, 티오페닐, 3-플루오로프로필, 3-히드록시프로필, 피롤리디닐, 3-플루오로피롤리디닐, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, 및 -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>로 이루어진 군으로부터 선택됨; (vi)  $n$ 은 1 또는 2임; 및 (vii)  $R_4$ 는 수소 또는 -CH<sub>3</sub>임.

[0157] [85] 일부 구체예에서, 본원에 따라 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), 및 (I-5b)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염이 제공된다.

[0158] [86] 일부 구체예에서, 본원에 따라 다음 표 1에 설명된 화합물, 그의 염, 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 이들의 용도가 제공된다.

[0159]

표 1.

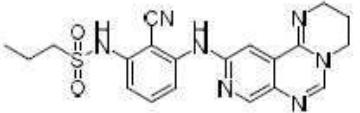
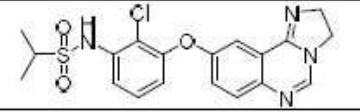
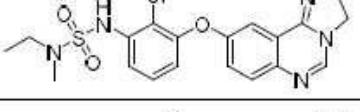
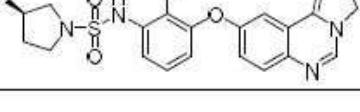
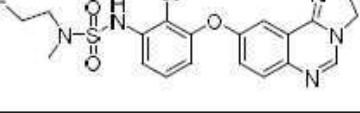
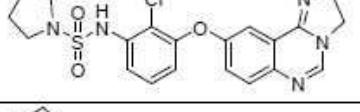
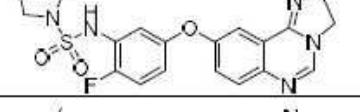
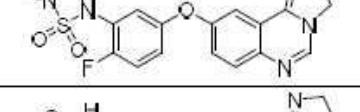
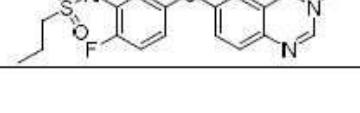
화합물 No.	구조	화학명
1		<i>N</i> -(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설플아미드
2		<i>N</i> -(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)- <i>N</i> -메틸프로판-1-설플아미드
3		<i>N</i> -(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-4-플루오로페닐)프로판-1-설플아미드
4		<i>N</i> -(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-4,6-디플루오로페닐)프로판-1-설플아미드
5		<i>N</i> -(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-6-플루오로페닐)프로판-1-설플아미드
6		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설플아미드
7		<i>N</i> -(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로-4-나트로페닐)프로판-1-설플아미드

[0160]

화합물 No.	구조	화학명
8		<i>N</i> -(4-아미노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설�onium아미드
9		<i>N</i> -(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설�onium아미드
10		<i>N</i> -(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-설�onium아미드
11		<i>N</i> -(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-설�onium아미드
12		<i>N</i> -(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-나이트로페닐)프로판-1-설�onium아미드
13		<i>N</i> -(2-아미노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설�onium아미드
14		<i>N</i> -(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-2-플루오로벤젠설플론아미드
15		<i>N</i> -(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)티오펜-2-설플론아미드
16		<i>N</i> -(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설플론아미드

화합물 No.	구조	화학명
17		<i>N</i> -(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -파리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)-4-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드
18		<i>N</i> -(3-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -파리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드
19		<i>N</i> -(3-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -파리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로-6-나트로페닐)프로판-1-설폰아미드
20		<i>N</i> -(6-아미노-3-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -파리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드
21		<i>N</i> -(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -파리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드
22		<i>N</i> -(2-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -파리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)-3-나트로파리딘-4-일)프로판-1-설폰아미드
23		<i>N</i> -(4-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -파리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)-3-나트로파리딘-2-일)프로판-1-설폰아미드
24		<i>N</i> -(3-시아노-4-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -파리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)파리딘-2-일)프로판-1-설폰아미드
25		<i>N</i> -(3-시아노-2-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -파리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)파리딘-4-일)프로판-1-설폰아미드

화합물 No.	구조	화학명
26		<i>N</i> -(3-클로로-4-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -파리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)파리딘-2-일)프로판-1-설폰아미드
27		<i>N</i> -(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -파리미도[4,3- <i>e</i> ]파리미도[1,2- <i>c</i> ]파리미딘-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드
28		<i>N</i> -(2-시아노-3-((2,3,4,5-테트라히드로-[1,3]디아제파노[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-11-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드
37		<i>N</i> -(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -파리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)에탄설폰아미드
38		<i>N</i> -(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -파리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-플루오로프로판-1-설폰아미드
39		<i>N</i> -(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -파리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-히드록시프로판-1-설폰아미드
40		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -파리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-플루오로파롤리딘-1-설폰아미드
41		<i>N</i> -(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -파리미도[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)- <i>N</i> -에틸- <i>N</i> -메틸아미노-1-설폰아미드
42		<i>N</i> -(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2 <i>H</i> -파리미도[4,3- <i>e</i> ]파리미도[1,2- <i>c</i> ]파리미딘-10-일)(에틸)아미노)페닐)프로판-1-설폰아미드

화합물 No.	구조	화학명
43		<i>N</i> -(2-((3,4-디하드로-2 <i>H</i> -1,2,4,5-티아히드로피리дин-2-일)아미노)-3-(3,4-디하드로-2 <i>H</i> -1,2,4,5-티아히드로피리дин-2-일)페닐)프로판-1-설폰아미드
44		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-2-설폰아미드
45		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)- <i>N</i> -메틸- <i>N</i> -메틸아미노-1-설폰아미드
46		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-3-플루오로파롤리딘-1-설폰아미드
47		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-(2-플루오로에틸)(메틸)아미노-1-설폰아미드
48		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-설폰아미드
49		<i>N</i> -(5-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)파롤리딘-1-설폰아미드
50		<i>N</i> -(5-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)- <i>N,N</i> -디메틸아미노-1-설폰아미드
51		<i>N</i> -(5-((2,3-디하드로이미다조[1,2- <i>c</i> ]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드

화합물 No.	구조	화학명
52		<i>N</i> -(5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-2-설플온아미드
53		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-3-클루오로파롤리딘-1-설플온아미드
54		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-설플온아미드
55		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설플온아미드
56		<i>N</i> -(2-클로로-3-((3-(디메틸아미노)메틸)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설플온아미드

[0165]

[0166] [87] 일부 구체예에서, 본원에 따라 다음 표 2에 설명된 화합물, 그의 염, 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 이들의 용도가 제공된다.

[0167]

표 2.

화합물 No.	구조	화학명
1		<i>N</i> -(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설플온아미드
16		<i>N</i> -(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설플온아미드

[0168]

12		<i>N</i> -(3-((2,3-디하드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-나트로페닐)프로판-1-설플론아미드
29		<i>N</i> -(3-((3,4-디하드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-나트로페닐)프로판-1-설플론아미드
9		<i>N</i> -(3-((2,3-디하드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설플론아미드
18		<i>N</i> -(3-((3,4-디하드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설플론아미드
6		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설플론아미드
21		<i>N</i> -(2-클로로-3-((3,4-디하드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설플론아미드
11		<i>N</i> -(3-((2,3-디하드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-설플론아미드
30		<i>N</i> -(3-((3,4-디하드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-설플론아미드
31		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디하드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-6-플루오로페닐)프로판-1-설플론아미드
32		<i>N</i> -(2-클로로-3-((3,4-디하드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-6-플루오로페닐)프로판-1-설플론아미드

33		<i>N</i> -(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2,6-디플루오로페닐)프로판-1-설플아미드
34		<i>N</i> -(3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-2,6-디플루오로페닐)프로판-1-설플아미드
10		<i>N</i> -(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-설플아미드
35		<i>N</i> -(3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-설플아미드
36		<i>N</i> -(3-클로로-4-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)파리딘-2-일)프로판-1-설플아미드
26		<i>N</i> -(3-클로로-4-((3,4-디히드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)파리딘-2-일)프로판-1-설플아미드
40		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-3-플루오로파몰리딘-1-설플아미드
46		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-3-플루오로파몰리딘-1-설플아미드
48		<i>N</i> -(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)파몰리딘-1-설플아미드

[0170]

[0171]

[88] 예컨대 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), 또는 (I-5b), 또는 표 1 또는 2의 화합물 등 본원에 주어진 임의의 화학식 또는 화합물들은, 해당 구조식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물은 물론 그의 특정한 변형체 또는 다른 형태를 갖는 화합물도 포함하는 것으로 의도된다. 특히, 본원에 주어진 임의의 화학식의 화합물들은 비대칭 중심을 가질 수 있으므로, 다양한 에난티오머 또는 부분입체이성질체 형태로 존재한다. 일반 구조식의 화합물의 모든 광학이성질체 및 입체이성질체, 및 이들의 임의의 비율의 혼합물도 본원에 제시된 화학식의 범주에 속하는 것으로 간주된다. 그러므로, 본원에서 주어진 임의의 화학식은 라세미체, 하나 이상의 에난티오머 형태, 하나 이상의 부분입체이성질체 형태, 하나 이상의 아트로프이성질체 형태 및 이들의 임의 비율의 혼합물들을 모두 포함하는 것으로 의도된다. 표 1 또는 표 2의 화합물이 특정 입체화학 구조로 그려진 경우, 본원에 따라 그 화합물의 입체이성질체의 임의 비율의 혼합물 뿐 아니라 그 화합물의 임의의 다른 대체 입체화학 배열도 제공되는 것으로 의도된다. 예를 들어, 표 1 또는 표 2의 화합물이 "S" 입체화학 배열인 입체 중심을 갖는 경우, 입체 중심이 "R" 입체화학 배열인 화합물의 에난티오머도 본원에 제공된다. 마찬가지로, 표 1 또는 표 2의 화합물이 "R" 배열인 입체 중심을 갖는 경우, "S" 입체화학 배열의 화합물의 에난티오머도 본원에 제공된다. 또한 "S" 및 "R" 입체화학 구조 양자 모두를 갖는 화합물의 혼합물도 제공된다. 또한, 표 1 또는 표 2의 화합물이 두 개 이상의 입체 중심을 갖는 경우, 해당 화합물의 임의의 에난티오머 또는 부분입체이성질체도 제공된다. 또한, 특정 구조가 기하이성질체 (즉, 시스 및 트랜스 이성질체), 호변이성질체 또는 아트로프이성질체로서 존재할 수 있다. 이에 더해, 화학

식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), 또는 (I-5b)와 같은 본원에 주어진 임의의 화학식은 비록 명시되지 않은 경우라도, 그러한 화합물 및 그들의 혼합물의 수화물, 용매화물 및 무정형 형태도 포함하는 것으로 의도된다. 일부 구체예에서, 용매는 물이고 용매화물은 수화물이다.

#### [0172] 산체

[0173] [89] 본원에 제공된 화합물들은 염이 도시되지 않은 경우에도 염으로서 존재할 수 있으며, 당업자에게 잘 이해되는 바와 같이, 본원에 제공된 조성물 및 방법은 본원에 도시된 화합물의 모든 염 및 용매화물뿐만 아니라 그 화합물의 비염(non-salt) 및 비용매화물(non-solvate) 형태를 포함하는 것으로 이해된다. 일부 구체예에서, 본원에 제공된 화합물의 염은 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0174] [90] 한 가지 변형예에서, 본원의 화합물들은 개체에게 투여되도록 제조된 합성 화합물이다. 또 다른 변형예에서, 실제로 순수한 형태의 화합물을 함유하는 조성물이 제공된다. 또 다른 변형예에서, 본원에 설명된 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 의약 조성물이 제공된다. 또 다른 변형예에서, 화합물의 투여 방법이 제공된다. 이러한 정제된 형태, 의약 조성물 및 화합물의 투여 방법은 본원에 설명된 모든 화합물이나 그의 임의의 형태에 적합하다.

[0175] [91] 본원에 제공된  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $m$ , 및  $n$ 의 임의의 변형체 또는 구체예들은, 마치 각 조합이 개별적으로 그리고 구체적으로 설명되어 있던 것처럼  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $m$ , 및  $n$ 의 다른 모든 변형체 또는 구체예와 조합될 수 있다.

#### [0176] 조성물

[0177] [92] 또한 본원에 개시 및/또는 설명된 화합물 및 1종 이상의 부가적인 의약 제제, 약학적 제제, 아쥬반트, 담체, 부형제, 등을 포함하는 의약 조성물과 같은 조성물도 제공된다. 적절한 의약 제제 및 약학적 제제에는 본원에 설명된 것들이 포함된다. 일부 구체예에서, 의약 조성물은 본원에 설명된 바와 같은 적어도 한 가지 화학 물질(chemical entity) 및 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 아쥬반트를 포함한다. 약학적으로 허용가능한 부형제의 예로는 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카린, 활석, 셀룰로스, 소듐 크로스카멜로스, 글루코스, 젤라틴, 수크로스, 및 마그네슘 카보네이트를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 본원에 따라 전술한 바와 같은 화합물과 함께 적어도 1종의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 혼합 함유하는 의약 조성물이 제공된다. 일부 구체예에서, 본원에 설명된 1종 이상의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 함유하는 의약 조성물과 같은 조성물이 제공된다.

[0178] [93] 일부 구체예에서, 본원에 따라 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), (I-5b)의 화합물, 또는 표 1 또는 표 2의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물이 제공된다. 일부 측면에서, 조성물은 본원에 설명된 화합물의 제조에 사용가능한 합성 중간체를 함유할 수도 있다. 본원에 설명된 조성물은 그 밖에 다른 적절한 활성 또는 불활성 물질을 함유할 수도 있다.

[0179] [94] 본원에 설명된 임의의 조성물들은 멸균된 것이거나 또는 멸균된 성분들을 함유할 수 있다. 멸균은 기술분야에 공지인 방법에 의해 수행가능하다. 본원에 설명된 임의의 조성물은 실제로 순수한 1종 이상의 화합물을 함유할 수 있다.

[0180] [95] 또한 본원에 설명된 의약 조성물 및 본원에 설명된 질병 또는 병태를 앓는 환자를 치료하기 위한 조성물의 사용 지침을 포함하는, 포장된 의약 조성물도 제공된다.

#### [0181] 의약 제형(Pharmaceutical Formulations)

[0182] [96] 본원은 또한 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 조성된, 본원에 설명된 화합물을 1종 이상 함유하는, 예컨대, 의약 조성물과 같은 조성물도 제공한다. 본 발명의 의약 조성물은 조합 요법으로, 즉 다른 제제와 조합하여 투여될 수도 있다. 예를 들어, 조합 요법은 본원에 설명된 화합물과 적어도 1종의 다른 활성 물질을 조합하여 포함할 수 있다.

[0183] [97] 약학적으로 허용가능한 담체는 생리적으로 공용가능한(physiologically compatible) 임의의 그리고 모든 담체, 부형제s, 안정화제, 용매, 분산 매질, 피복제, 항세균제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수지연제, 등을 포

함할 수 있다. 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척수내 또는 표피 투여(예컨대 주사 또는 주입에 의해)에 적합한 것이 바람직하다. 투여 경로에 따라, 활성 화합물, 즉, 본원에 설명된 화합물은, 화합물을 불활성화시킬 수 있는 산 및 기타 자연 조건의 작용으로부터 화합물을 보호하기 위한 재료로 회복될 수 있다.

[0184]

[98] 허용가능한 담체, 부형제, 또는 안정화제는 투여될 표준 투여량 및 농도에서 수용자에게 무독성이며, 여기에는 포스페이트, 시트레이트, 및 기타 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 비롯한 항산화제; 보존제(예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카데콜; 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10 잔기 미만) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 예컨대 폴리비닐파리돈과 같은 친수성 폴리머; 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 글루코스, 만노스, 또는 텍스트린을 비롯한 단당류, 이당류 및 기타 탄수화물; EDTA와 같은 칼레이팅제; 수크로스, 만니톨, 트레할로수 또는 소르비톨과 같은 당(sugars); 금속 착화합물 (예컨대 Zn-단백질 착화합물); 및/또는 비이온성 계면활성제 예컨대 TWEEN<sup>TM</sup> 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이 포함된다.

[0185]

[99] 본 발명의 의약 조성물은 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 모 화하물의 목적하는 생물학적 활성을 유지하면서 바람직하지 못한 독성 효과를 부여하지 않는다. 이러한 염의 예로는 산 부가염 및 염기 부가염을 들 수 있다. 산 부가염에는 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 인산 등과 같은 비독성 무기산, 및 지방족 모노- 및 디-카복실산, 페닐 치환된 알칸산, 히드록시 알칸산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 설폰산 등과 같은 비독성 유기산으로부터 유래된 것들이 포함된다. 염기 부가염에는 소듐, 포타슘, 마그네슘, 칼슘 등과 같은 알칼리토 금속, 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 프로카인 등과 같은 비독성 유기 아민으로부터 유래된 것들이 포함된다.

[0186]

[100] 본 발명의 의약 조성물은 또한 약학적으로 허용가능한 항산화제를 포함할 수도 있다. 약학적으로 허용가능한 항산화제의 예로는: (1) 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 염산염, 소듐 바이설페이트, 소듐 메타바이설페이트, 소듐 설파이트 등; (2) 지용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 히드록시아니솔(BHA), 부틸화된 히드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤, 등; 및 (3) 금속 칼레이팅제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산, 등을 들 수 있다. 본 발명의 의약 조성물에 사용될 수 있는 적절한 수성 및 비수성 담체의 예로는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 등), 및 이들의 적절한 혼합물, 올리브유 등의 식물성 오일, 및 주사가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올리에이트를 들 수 있다. 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 재료의 사용에 의해, 분산제의 경우 요구되는 입자 크기를 유지함으로써, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 적절한 유동성이 유지될 수 있다.

[0187]

[101] 본원에 설명된 화합물을 임의의 적절한 제형으로 제조할 수 있다. 이에 관한 일반 참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, (2000) Hoover, J. E. editor, 제20판, Lippincott Williams 및 Wilkins Publishing Company, Easton, Pa., 780-857 페이지. 적절한 투여 경로에 알맞는 제형이 선택된다. 화합물이 안정한 비독성 산 또는 염기성 염을 형성하는데 충분히 염기성이거나 산성인 경우, 화합물을 염으로서 투여하는 것이 적합할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염의 예로는 예컨대 토실레이트, 메탄설포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타르타레이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α-케토글루타레이트, α-글리세로포스페이트와 같은 생리적으로 허용가능한 음이온을 형성하는 산에 의해 형성된 유기 산 부가염을 들 수 있다. 염산염, 황산염, 질산염, 바이카보네이트, 및 카보네이트 염을 비롯한 적절한 무기염도 형성될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 아민과 같은 충분히 염기성인 화합물과 예를 들어 적절한 산을 이용하여, 생리적으로 허용가능한 음이온을 제공하는, 기술분야에 잘 알려진 표준 공정을 이용하여 얻어진다. 카복실산의 알칼리 금속(예컨대, 소듐, 포타슘 또는 리튬) 또는 알칼리토 금속(예컨대, 칼슘) 염도 만들어진다.

[0188]

[102] 상정된 화합물을 약리학적 조성물에 넣어 투여하고자 할 경우, 화합물을 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 혼합하여 제형화할 수 있다. 예를 들어, 상정된 화합물은 중성(neutral) 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염으로서 경구로 또는 생리식염수 용액에 함유시켜 정맥내 투여될 수 있다. 포스페이트, 바이카보네이트 또는 시트레이트와 같은 종래의 완충제가 이러한 목적으로 사용될 수 있다. 물론, 당업자는 본 명세서의 교시 내용 범위에서 제형을 변경하여 특정 투여 경로를 위한 다양한 제형들을 제공할 수 있다. 특히, 상정된 화합물들이 물 또는 기타 비히클에 보다 잘 용해되도록 변경시킬 수 있는데, 이는 예를 들어 본 발명이 속한 통상

의 기술 범위 내에 속하는 간단한 변형(염 형성, 에스테르화 등)에 의해 쉽게 달성될 수 있다. 또한 환자에게 최대의 유익한 효과를 위해 본 발명 화합물의 약동학을 관리하기 위해 특정 화합물의 투여 경로 및 투여 요법을 변경하는 것도 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0189] [103] 본원에 설명된 바와 같은 화학식 I-III을 갖는 화합물들은 일반적으로 클로로포름, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 아세토니트릴, 글리세롤, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸설폐사이드, 등과 같은 유기 용매에 녹을 수 있다. 일 구체예에서, 본 발명은

[0190] 본원에 설명된 바와 같은 화학식 I-III을 갖는 화합물들은 일반적으로 클로로포름, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 아세토니트릴, 글리세롤, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸설폐사이드 등과 같은 유기 용매에 용해될 수 있다. 일 구체예에서, 본 발명은 화학식 I-III을 갖는 화합물을 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합시켜 제조된 제형을 제공한다. 일 측면에서, 상기 제형은: a) 수용성 유기 용매, 비이온성 용매, 수용성 지질, 시클로텍스트린, 토코페롤 등의 비타미, 지방산, 지방산 에스테르, 인지질, 또는 그의 조합에 설명된 화합물을 용해시켜, 용액을 제공하는 단계; 및 b) 1-10% 탄수화물 용액을 함유하는 완충액 또는 식염수를 첨가하는 단계를 포함하는 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 일례로, 탄수화물은 엑스트로스를 포함한다. 본 발명의 방법을 이용하여 수득된 의약 조성물은 동물 및 임상 적용에 안정하고 유용하다.

[0191] [104] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 수용성 유기 용매의 예로는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 알코올, 아세토니트릴, N-메틸-2-페롤리돈, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸설폐사이드, 또는 그의 조합을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 알코올의 예로는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 글리세롤, 또는 프로필렌 글리콜을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0192] [105] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 수용성 비이온성 계면활성제의 예로는 CREMOPHOR<sup>®</sup> EL, 폴리에틸렌 글리콜 개질된 CREMOPHOR<sup>®</sup> (폴리옥시에틸렌글리세롤트리리시놀리에이트 35), 수소첨가된 CREMOPHOR<sup>®</sup> RH40, 수소첨가된 CREMOPHOR<sup>®</sup> RH60, PEG-숙시네이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, SOLUTOL<sup>®</sup> HS (폴리에틸렌 글리콜 660 12-히드록시스테아레이트), 소르비탄 모노올리에이트, 폴록사머, LABRAFIL<sup>®</sup> (에톡실화된 페르신 오일 (ethoxylated persic oil)), LABRASOL<sup>®</sup> (카프릴-카프로일 마크로골-8-글리세라이드), GELUCIRE<sup>®</sup> (글리세롤 에스테르), SOFTIGEN<sup>®</sup> (PEG 6 카프릴릭 글리세라이드), 글리세린, 글리콜-폴리소르베이트, 또는 그의 조합을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0193] [106] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 수용성 지질의 예로는 채소 오일, 트리글리세라이드, 식물성 오일, 또는 그의 조합을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 지질 오일의 예로는 카스터 오일, 폴리옥실 카스터 오일, 옥수수유, 올리브유, 면실유, 낙화생유, 페퍼민트 오일, 홍화유, 참기름, 대두유, 수소첨가된 채소 오일, 수소첨가된 대두유, 코코넛 오일의 트리글리세라이드, 야자씨유, 및 그의 수소첨가된 형태, 또는 그의 조합을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0194] [107] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 지방산 및 지방산 에스테르의 예로는 올레산, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, PEG의 모노- 또는 디-지방산 에스테르, 또는 그의 조합을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0195] [108] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 시클로텍스트린의 예로는 알파-시클로텍스트린, 베타-시클로텍스트린, 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린, 또는 설포부틸 에테르-베타-시클로텍스트린을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0196] [109] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 인지질의 예로는 대두 포스파티딜콜린, 또는 디스테아로일 포스파티딜글리세롤, 및 그의 수소첨가된 형태, 또는 그의 조합을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0197] [110] 당업자라면 특정 투여 경로를 위한 다양한 여러 가지 제형을 제공하기 위해 명세서 개시 범위 내에서 제형을 변형시킬 수 있을 것이다. 특히, 화합물을 물이나 기타 비히클에 더욱 잘 용해시키기 위해 이들을 변형시킬 수 있다. 또한 환자에서 최대한 이로운 효과를 이끌어내도록 본 발명 화합물의 약동학을 관리하기 위해 특정 화합물의 투여 경로 및 투여 요법을 변형시키는 것 역시 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0198] **약물 조합(Drug combinations)**

[0199] [111] 이 구체예의 방법은 적어도 1종의 예시적인 본 발명의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하되; 선택

적으로 상기 화합물은 1종 이상의 부가적인 치료제와 조합하여 투여될 수도 있다. 일부 구체예에서, 이러한 부가적인 치료제는 대상자에서 암, 또는 종양과 같은 증식성 질병을 치료하는데 유용한 것으로 알려진 것이다. 일부 구체예에서, 부가적인 치료제는 신경퇴행성 질환을 치료하는데 유용한 것으로 알려진 것이다.

[0200] [112] 부가적인 활성 성분들은 본 발명의 적어도 1종의 예시적인 화합물과는 별개의 의약 조성물로 투여되거나 또는 본 발명의 적어도 1종의 예시적인 화합물과의 단일 의약 조성물로서 투여될 수 있다. 부가적인 활성 성분들은 본 발명의 적어도 1종의 예시적인 화합물의 투여와 동시에, 투여 전 또는 투여 후에 투여될 수 있다.

#### 투여량(Dosages) 및 투여 형태(Dosage Forms)

[0201] [113] 질병의 예방 또는 치료를 위해, 본원에 설명된 화합물의 적절한 투여량은 치료하고자 하는 질병의 종류, 위중도 및 경과에 따라, 그리고 화합물이 예방 목적으로 투여될 것인지 또는 치료 목적으로 투여될 것인지, 투여 방식, 선행 치료법, 및 대상자의 임상 이력에 따라 달라질 것이다. 본원에 설명된 화합물들은 적절히 대상자에게 일회 투여되거나 또는 연속하여 투여된다. 질병의 종류와 위중도에 따라, 일반적인 일일 투여량은 약 0.0001 mg/kg 내지 100 mg/kg 범위이며 또는 전술한 인자들에 따라 그 이상일 수 있다. 질병 상태에 따라, 수일 이상 반복 투여하기 위해, 질병 증상의 목적하는 억제가 나타날 때까지 치료가 지속된다.

[0202] [114] 예를 들어 투여량은 0.3 mg/kg 체중, 1 mg/kg 체중, 3 mg/kg 체중, 5 mg/kg 체중 또는 10 mg/kg 체중 또는 1-10 mg/kg의 범위일 수 있다. 치료 요법은 주1회, 2주 당 1회, 3주당 1회, 4주당 1회, 월1회, 3개월당 1회 또는 3개월 내지 6개월에 1회를 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 지속 방출 제형이 투여되며, 이는 비-지속 방출 제형과 비교하여 덜 빈번한 투여를 초래할 것이다.

[0203] [115] 단일 투여 형태를 제조하기 위하여 담체 재료와 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 대상자에게 독성을 유발함이 없이 치료 효과를 내는, 조성물의 양이 될 것이다. 일반적으로, 이 양은 약학적으로 허용가능한 담체와 조합된, 약 0.01 퍼센트 내지 약 99 퍼센트의 활성 성분, 좋기로는 약 0.1 퍼센트 내지 약 70 퍼센트, 가장 좋기로는 약 1 퍼센트 내지 약 30 퍼센트의 활성 성분이 될 것이다.

#### 투여(Administration)

[0204] [116] 본원에 설명된 조성물은 기술분야에 공지인 다양한 방법 중 한 가지 이상을 이용하여 한 가지 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 당업자에게는, 투여 경로 및/또는 방식이 목적하는 결과에 따라 달라지리라는 것이 자명할 것이다. 본원에 설명된 화합물 및 조성물의 투여 경로에는 경구, 설하, 협측(buccal), 비강내, 국소, 직장, 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 피하, 척추 또는 다른 비경 구 투여 경로가 포함된다. 본원에 사용된 "비경구 투여"라는 표현은 보통 주사에 의한 장내(enteral) 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 대체로 정맥내, 근육내, 동맥내, 지주막내(intrathecal), 캡슐내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관(transtracheal), 피하, 큐티클하, 관절내, 피막하(subcapsular), 지주막하(subarachnoid), 척추내, 경막외 및 흉골내(intrastemal)로의 주사 및 주입이 이에 포함된다.

#### 치료 방법

[0205] [117] 본원의 화합물 및 의약 조성물은 적절한 목적에 사용가능하다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 치료 및/또는 검사에 이용될 수 있다.

[0206] [118] 본원의 화합물 및 의약 조성물은 개체의 암 또는 종양과 같은 증식성 장애를 치료 및/또는 예방하는데 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), (I-5b)의 화합물, 또는 표 1 또는 2의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을, 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 암 또는 종양과 같은 증식성 장애의 치료 또는 예방을 위한 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 본원에 설명된 바와 같은 적어도 1종의 화학 물질의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상자에서 암 또는 종양과 같은 증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0207] [119] 일부 구체예에서, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), (I-5b)의 화합물, 또는 표 1 또는 2의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염은 B-Raf, 특히 B-Raf V600E 돌연변이체와 같은 발암 단백질 티로신 키나아제의 MAPK 패밀리의 억제제이므로, 포유동물, 특히 인간에 있어서 항증식성 물질(예컨대 항암제)로서의 치료적 용도에 모두 적용된다. 특히, 본 발명의 화합물은 간, 신장, 방광, 유방, 위, 난소, 결장 직장, 전립선, 혀장, 폐, 외음부, 갑상선, 간암종, 육종, 교모세포종, 두경부, 흑색종의 악성 및 양성 종양, 및 피부의 양성 과형성 (예를 들어, 건선) 및

전립선의 양성 과형성 (예컨대, BPH)과 같은 기타 과형성 상태와 같은, 인간의 다양한 고증식성 장애를 예방 및 치료하는데 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 이들 질병에 기인하는 뇌 전이에 대해서도 활성을 가질 수 있는 것으로 기대된다.

[0211] [120] 일부 구체예에서, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), (I-5b)의 화합물, 또는 표 1 또는 2의 화합물, 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 또한, 다양한 단백질 티로신 키나아제와 관련된 비정상적 발현 리간드/수용체 상호작용 또는 활성화 또는 시그널링 이벤트가 관여하는 추가적인 장애의 치료에 유용할 수 있다. 이러한 장애에는 티로신 키나아제의 비정상적 기능, 발현, 활성화 또는 시그널링이 관여하는, 뉴런, 신경교, 성상 세포, 시상하부, 및 다른 선상, 대식세포, 상피, 간질 및 모세포종의 질환이 포함될 수 있다.

[0212] [121] 또한 본원에 따라, 대상자에 있어서 암 또는 종양과 같은 증식성 장애의 치료용 약제를 제조하기 위한, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), (I-5b)의 화합물, 또는 표 1 또는 2의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용도도 제공된다.

[0213] [122] 일부 구체예에서, 증식성 장애 또는 암은 간, 신장, 방광, 유방, 위, 난소, 결장 직장, 전립선, 췌장, 폐, 외음부, 갑상선의 악성 또는 양성 종양, 간암종, 육종, 교모세포종, 두경부, 흑색종의 악성 또는 양성 종양, 및 피부의 양성 과형성 (예를 들어, 건선) 및 전립선의 양성 과형성 (예컨대, BPH)과 같은 기타 과형성 상태로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), (I-5b)의 화합물, 또는 표 1 또는 2의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용도도 제공된다.

[0214] [123] 또한 본원에 따라 B-Raf V600E 키나아제의 활성을 억제하기 위한 방법이 제공되며, 이 방법은 본원에 설명된 바와 같은 적어도 1종의 화학 물질의 치료적 유효량을, 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 따라, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), (I-5b)의 화합물 또는 표 1 또는 2의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염과 같은, 본원에 설명된 적어도 1종의 화학 물질을 세포와 접촉시키는 것을 포함하는, 상기 세포에서 B-Raf V600E 키나아제를 억제하는 방법이 제공된다. 또한 본원에 따라 개체의 B-Raf V600E 키나아제의 활성을 억제하기 위한 의약을 제조하는데 있어서의, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), (I-5b), 또는 표 1 또는 2의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용도도 제공된다.

[0215] [124] 또한 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), (I-5b)의 화합물, 또는 표 1 또는 2의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염과 같은, 본원에 설명된 적어도 1종의 화학 물질의 치료적 유효량을, 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에 있어서 암 또는 종양과 같은 증식성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 방법이 제공된다. 또한 본원에 따라 대상자에 있어서 증식성 장애, 암, 또는 종양의 치료 및/또는 예방을 위한 의약을 제조하는데 있어서의, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), (I-5b)의 화합물, 또는 표 1 또는 2의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용도가 제공된다.

[0216] [125] 일 구체예에서, 치료 또는 예방하고자 하는 질병 또는 병태는 암과 같은 비정상적인 세포 증식이다. "암"이라는 용어는 전암성(pre-cancerous) 상태, 비악성, 저등급, 고등급 및 악성 암을 지칭한다. 어떤 조직 종류의 암이건 본원에 개시된 화합물에 의해 치료 또는 예방되기 위한 것으로 상정된다. 암의 종류의 예로는 암종, 림프종, 모세포종(blastoma), 육종, 백혈병 및 림프 악성종양을 들 수 있다. 더욱 구체적으로, 특정 구체예에서 암은 편평세포암 (예를 들어, 상피의 편평세포암), 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평암종을 비롯한 폐암, 복막암, 간세포암, 위장암을 비롯한 위 또는 위장의 암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간암, 유방암, 결장암, 직장암, 대장암, 자궁 내막암 또는 자궁암종, 타액선암종, 신장암 또는 신장암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간암종, 항문암종, 음경암종 및 두경부암을 들 수 있다.

[0217] [126] 본원에 따라 본원에 설명된 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 개체에게 투여함으로써 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 또한 암 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하기 위한 의약을 제조하는데 있어서의, 본원에 설명된 화합물 또는 조성물의 용도도 제공된다. 또한, 암 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하기 위한, 본원에 설명된 화합물 또는 조성물의 용도도 제공된다. 또한, 암 치료를 필요로

하는 개체에서 암을 치료하는데 사용되기 위한, 본원에 설명된 화합물 또는 조성물도 제공된다.

[0218] [127] 또 다른 구체예에서, 치료 또는 예방하고자 하는 질병 또는 병태는 신경퇴행성 질환이다. 신경퇴행성 질환의 종류에는 신경퇴행 과정의 결과로 일어나는 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 및 알츠하이머병이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

[0219] [128] 일부 구체예에서, 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), (I-5b)의 화합물, 또는 표 1 또는 2의 화합물, 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을, 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 및 헌팅턴병과 같은 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방을 위한 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 본원에 설명된 적어도 1종의 화학 물질의 치료적 유효량을 대상자에게 투여하는 것을 포함하는, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 및 헌팅턴병과 같은 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방 방법이 제공된다.

[0220] [129] 본원에 따라 본원에서 설명된 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 개체에게 투여함으로써 치료를 필요로 하는 개체에서의 신경퇴행성 질환의 치료 방법이 제공된다. 또한 본원에 따라 치료를 필요로 하는 개체에서의 신경퇴행성 질환의 치료에 사용되기 위한 의약을 제조하는데 있어서의 본원에서 설명된 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다. 또한 본원에 따라 치료를 필요로 하는 개체에서의 신경퇴행성 질환의 치료에 사용되기 위한, 본원에서 설명된 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다. 또한 본원에 따라 치료를 필요로 하는 개체에서의 신경퇴행성 질환의 치료에 사용되기 위한, 본원에서 설명된 화합물 또는 조성물이 제공된다.

[0221] [130] 일 측면에서, 본원에서 설명된 화합물 또는 조성물 및 사용 지침을 포함하는 키트가 제공된다. 일부 구체예에서, 키트는 암 치료를 필요로 하는 개체에서 암 치료를 위해 사용되기 위한 지침을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 키트는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하는 개체에서 신경퇴행성 질환의 치료를 위해 사용되기 위한 지침을 포함할 수 있다. 키트는 또한 부가적으로 바이알, 시린지 또는 IV 백과 같은, 화합물 또는 조성물의 투여에 사용될 수 있는 장비 또는 재료를 함유할 수 있다. 키트는 또한 멀균 포장을 함유할 수도 있다.

## 일반적인 합성 방법

[0223] [131] 이하에 화학식 (I)의 화합물의 일반적인 제조를 위한 합성 반응식 및 후속하는 구체적인 예시를 참조로 이들 화합물에 대해 설명한다. 통상의 기술자라면, 본원에 설명된 다양한 화합물을 얻기 위해, 목적하는 생성물을 생성하는데 적합한 보호가 있거나 없는 반응 방식을 통해 궁극적으로 바람직한 치환이 수행되도록 출발 물질을 적절히 선택할 수 있음을 인식할 것이다. 별법으로, 궁극적으로 바람직한 치환기 대신에 해당 반응 방식을 통해 전달될 수 있고 원하는 치환기로 적절히 대체될 수 있는 적절한 기를 사용하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 또한, 당업자는 보호기가 반응 조건으로부터 특정 작용기 (아미노, 카복시 또는 측쇄 기)를 보호하기 위해 사용될 수 있고, 이러한 기는 적절한 경우 표준 조건 하에서 제거될 수 있음을 인식할 것이다. 달리 명시되지 않는 한, 변수는 화학식 (I)을 참조하여 상기 정의된 바와 같다.

[0224] [132] 화합물의 특정 거울상 이성질체를 얻는 것이 바람직한 경우, 이것은 에난티오머를 분리 또는 분할하기 위한 임의의 적합한 통상적인 절차를 사용하여 상응하는 에난티오머 혼합물로부터 달성될 수 있다. 따라서, 예를 들어 부분입체 이성질체 유도체는 에난티오머의 혼합물, 예를 들어 라세미체와 적절한 키랄 화합물과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 이어서 부분입체이성질체는 임의의 편리한 수단, 예를 들어 결정화에 의해 분리될 수 있고 목적하는 거울상 이성질체가 회수될 수 있다. 다른 해결 방법에서, 라세미체는 키랄 고성능 액체 크로마토그래피를 사용하여 분리될 수 있다. 별법으로, 필요하다면, 기술된 공정들 중 하나에서 적절한 키랄 중간체를 사용하여 특정 에난티오머를 수득할 수 있다.

[0225] [133] 크로마토그래피, 재결정화 및 그 밖의 통상적인 분리 공정 역시도 화합물의 특정 이성질체를 수득하거나 반응 생성물을 달리 정제하는 것이 바람직한 경우 중간체 또는 최종 생성물과 함께 사용될 수 있다.

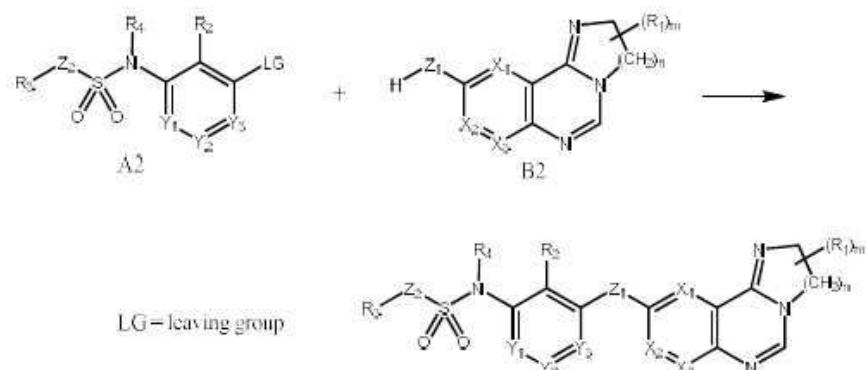
[0226] [134] 본원에 설명된 화합물의 일반적인 제조 방법은 하기 예시된 방법에 설명되어 있다. 본원에 제공된 반응 방식에서 가변기들은 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), (I-5b), 또는 그의 임의의 변형체에 대해 정의된 바와 같다. 본원에 설명된 다른 화합물들은 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[0227] [135] B1과 같은 본 발명의 화합물을 제조하는데 인용가능한 합성 방법이 문헌 [Claudi F. et al, J. Org. Chem. 1974, 39, p. 3508]에 제공되어 있다. 당업자에게 잘 알려진 방법에 따라 특정 출발 물질이 제조될 수 있으며 당업자에게 잘 알려진 방법에 따라 특정한 합성 변형이 수행될 수 있다. 2-알킬-1-이미노퀴나졸린을 제조

하기 위한 표준 공정은 문헌 [Bartra Sanmarti, M. et al., WO2011/076813]에 설명되어 있다.

[0228] [136] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식 A에 도시된 바와 같이, 페닐 또는 아닐린 A1와 퀴나졸린이민 B1과의 반응을 통해 합성된다.

#### 반응식 A



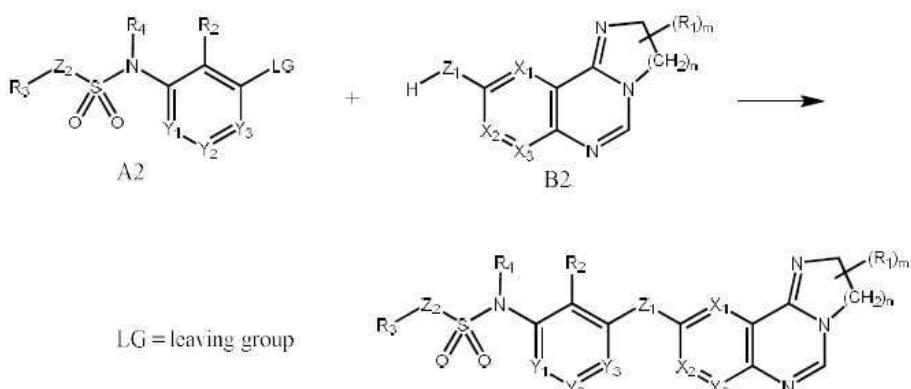
[0230]

[0231] 식 중  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $m$ , 및  $n$ 은 화학식 (I), 또는 본원에 설명된 그의 임의의 변형체에 대해 정의된 바와 같고, LG는 이탈기(leaving group)이다. 특정 예들이 후술하는 실시예 섹션에 제공된다.

[0232]

[137] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 B에 도시된 바와 같이 페닐 또는 헤테로아릴 화합물 A2와 퀴나졸린이민 B2와의 반응을 통해 합성된다.

#### 반응식 B



[0234]

[0235] 식 중  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $m$ , 및  $n$ 은 화학식 (I), 또는 본원에 설명된 그의 임의의 변형체에 대해 정의된 바와 같고, LG는 이탈기이다. 특정 예들이 후술하는 실시예 섹션에 제공된다.

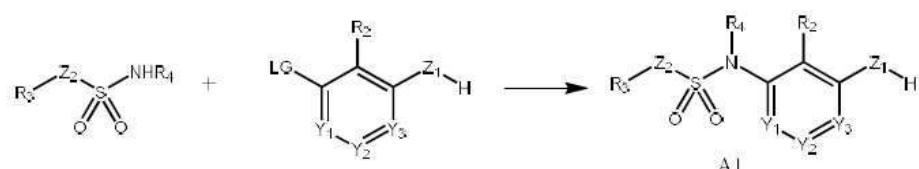
[0236]

[138] 전술한 내용 중 그의 합성 방법이 구체적으로 설명되지 않은 출발 물질들은 시중에서 구입 가능한 것이거나 또는 당업자에게 잘 알려진 방법을 이용하여 제조할 수 있다.

[0237]

[139] 일부 구체예에서, 화학식 A1의 화합물은 반응식 C에 개략된 합성법에 따라 제조된다.

#### 반응식 C

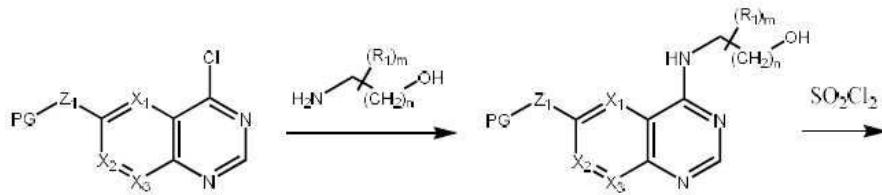


[0239]

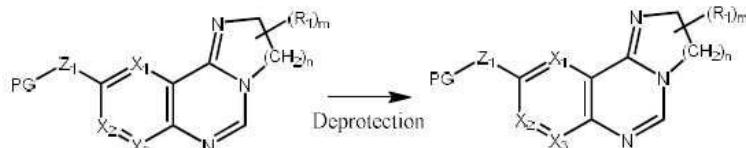
[0240] 식 중,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , 및  $R_4$ 는 화학식 (I), 또는 본원에서 설명된 그의 임의의 변형체에 대해 정의된 바와 같고, LG는 이탈기이다.

[0241] [140] 일부 구체예에서, 화학식 B1의 화합물은 반응식 D에 개략된 합성법에 따라 제조된다

[0242] 반응식 D



PG = Protecting Group



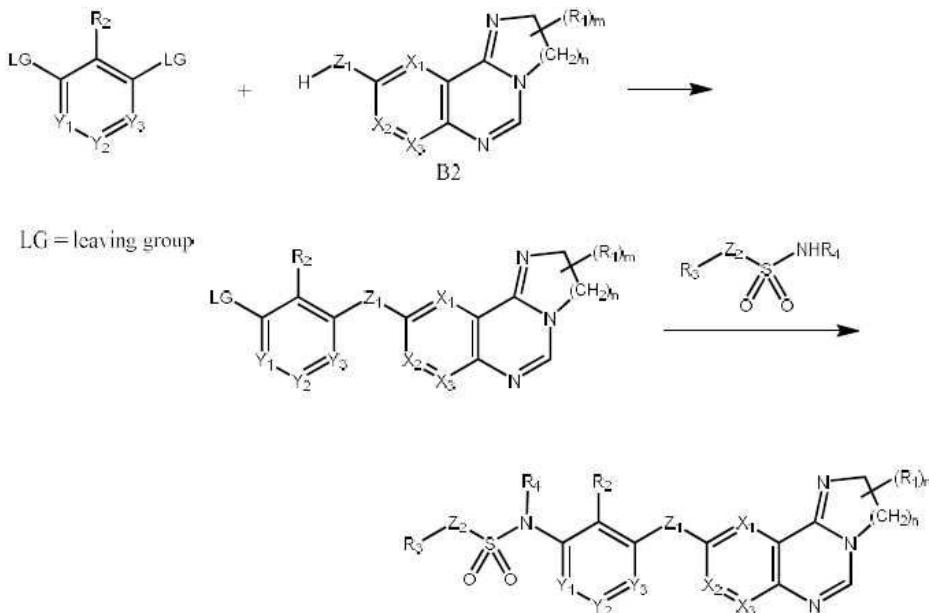
[0243]

[0244] 식 중  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Z_1$ ,  $R_1$ ,  $m$ , 및  $n$ 은 화학식 (I), 또는 본원에 설명된 그의 임의의 변형체에 대해 정의된 바와 같고, PG는 보호기이다

[0245]

[141] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 E에 개략된 합성법에 따라 제조된다.

[0246] 반응식 E



[0247]

[0248] 식 중  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $m$ , 및  $n$ 은 화학식 (I), 또는 본원에 설명된 그의 임의의 변형체에 대해 정의된 바와 같고, LG는 이탈기이다. 특정 예들이 후술하는 실시예 색션에 제공된다.

[0249] 실시예

[0250] [142] 다음의 실시예들은 본원에 제공된 조성물, 용도 및 방법을 더욱 구체적으로 설명하기 위한 것으로 이를 제한하려는 의도가 아니다. 당업자라면 화학식 (I), (I-1), (I-2a), (I-2b), (I-2c), (I-2d), (I-2e), (I-2f), (I-3a), (I-3b), (I-4a), (I-4b), (I-4c), (I-5a), 또는 (I-5b)의 화합물, 또는 그의 염의 다른 화합물에 접근하기 위해, 적절한 출발물질과 시약의 선택에 따라 다음의 합성 반응 및 반응식을 변형할 수 있음을 인식할 것이다. 전술한 일반적인 방법을 이용하여 화합물을 제조한다.

[0251]

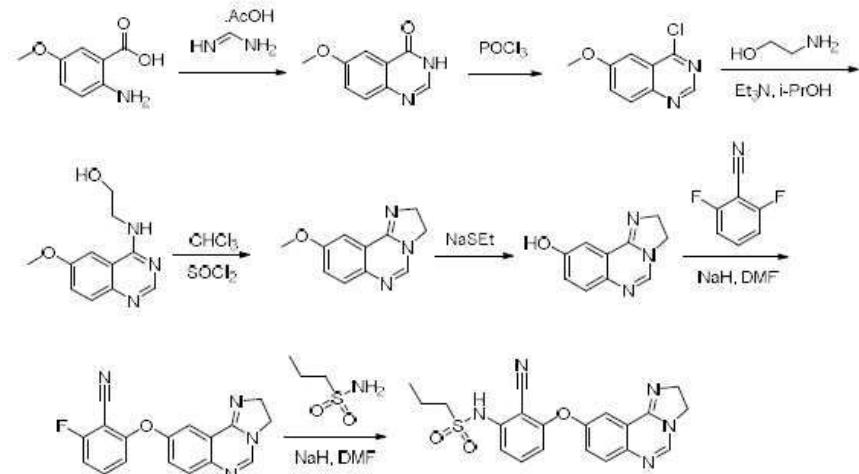
[143] 다음의 화학적 약칭들이 실시예 전반에 걸쳐 사용된다: ACN (아세토니트릴), DCM (디클로로메탄), DIEA ( $N,N$ -Di이소프로필에틸아민), DMF (디메틸포름아이드), DMAP (4-디메틸아미노페리딘), DMSO (디메틸 살포사이

드),  $\text{Et}_3\text{N}$  (트리에틸아민),  $\text{EtOAc}$  (에틸 아세테이트),  $^1\text{H}$  NMR (양성자 핵자기 공명), HPLC (고성능 액체 크로마토그래피),  $i\text{-PrOH}$  (이소프로필 알코올), LCMS (액체 크로마토그래피-질량 분석),  $\text{MeI}$  (메틸 요오다이드),  $\text{MeOH}$  (메탄올), NMP (N-메틸-2-피롤리돈), PE (페트롤륨 에테르), SEMC1 (2-(트리메틸실릴)에톡시메틸클로라이드), THF (테트라하이드로퓨란), 및 TFA (트리플루오로아세트산).

[0252]

실시예 1: *N*-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐프로판-1-실폰아미드 (화합물 1)의 제조

### 반응식 1



[0253]

### 단계 1: 6-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

[0254]

[144] 80 mL의 2-메톡시에탄올 중 2-아미노-5-메톡시벤조산 (10.0 g, 59.9 mmol), 포름아미딘 아세테이트 (12.3 g, 119 mmol)의 혼합물을 125°C에서 18 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 2-메톡시에탄올로 2회 세척 및 진공 건조하여 6-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온 (9.1 g, 87% 수율)을 얻었다.

[0255]

### 단계 2: 4-클로로-6-메톡시퀴나졸린의 합성

[0256]

[145]  $\text{POCl}_3$  (30 mL) 중 6-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온 (3.0 g, 17.0 mmol)의 용액을 120°C에서 밤새 교반하였다. 이어서 혼합물을 실온으로 냉각하고 증발시켰다. 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc 10:1 내지 5:1, v/v) 4-클로로-6-메톡시퀴나졸린 (3.0 g, 91% 수율)을 수득하였다.

[0257]

### 단계 3: 2-((6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)에탄-1-올의 합성

[0258]

[146]  $i\text{-PrOH}$  (30 mL) 중 4-클로로-6-메톡시퀴나졸린 (2.5 g, 12.9 mmol)의 용액에 2-아미노에탄올 (5.0 mL) 및  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 80°C에서 20분 동안 교반한 다음, 진공 농축시켰다. 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH 50:1 내지 20:1, v/v)로 정제하여 2-((6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)에탄-1-올 (2.0 g, 71% 수율)을 수득하였다.

[0259]

### 단계 4: 9-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린의 합성

[0260]

[147]  $\text{CHCl}_3$  (30 mL) 중 2-((6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)에탄-1-올 (2.0 g, 9.13 mmol)의 혼합물을  $\text{N}_2$ 로 탈기(degassed)시킨  $\text{SOCl}_2$  (10.0 mL)를 첨가하고 70°C에서 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공 농축시켰다. 잔사를 aq.  $\text{NaHCO}_3$  (50.0 mL)에 용해시키고 DCM (200 mL x 3)으로 추출하였다. 결합된 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조, 여과하고 진공 농축시켜 9-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린 (1.5 g, 82% 수율)을 황갈색(tan) 고체로서 수득하였다.

[0261]

### 단계 5: 2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-올의 합성

[0262]

[148] DMF (10.0 mL) 중 9-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린 (200 mg, 1.0 mmol)의 용액에 NaSEt (200 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을  $\text{N}_2$ 로 탈기하고 130°C에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각하

였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH 50:1 내지 20:1, v/v)로 정제하여 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-올 (150 mg, 80% 수율)을 얻었다.

[0264] 단계 6: 2-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-6-플루오로벤조니트릴의 합성

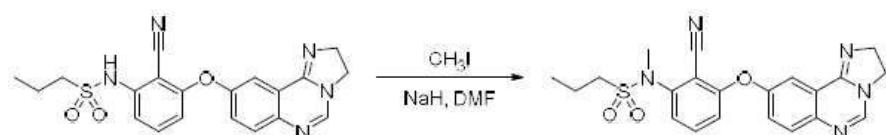
[149] NaH (미네랄 오일 중 60%, 30 mg, 0.73 mmol)를 DMF (10.0 mL) 중 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-올 (105 mg, 0.56 mmol)의 용액에 0°C에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 실온에서 15분간 교반하였다. 이어서 2,6-디플루오로벤조니트릴 (78 mg, 0.56 mmol)을 첨가하고 혼합물을 80°C에서 1시간 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 30:1, v/v) 2-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-6-플루오로벤조니트릴 (120 mg, 70% 수율)을 얻었다.

[0266] 단계 7: N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[150] NaH (미네랄 오일 중 60%, 17.0 mg, 0.43 mmol)를 DMF (15.0 mL) 중 프로판-1-설폰아미드 (48.0 mg, 0.39 mmol)의 용액에 0°C에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 실온에서 30분간 교반하였다. 이어서 2-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-6-플루오로벤조니트릴 (100 mg, 0.33 mmol)을 첨가하고 N<sub>2</sub> 하에 혼합물을 100°C에서 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 플래쉬 컬럼 정제하여 (ACN/H<sub>2</sub>O) N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (20 mg, 15% 수율)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.73 (s, 1H), 8.06-7.96 (m, 3H), 7.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.74-4.69 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 410.7.

[0268] 실시예 2: N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-N-메틸프로판-1-설폰아미드 (화합물 2)의 제조

[0269] 반응식 2



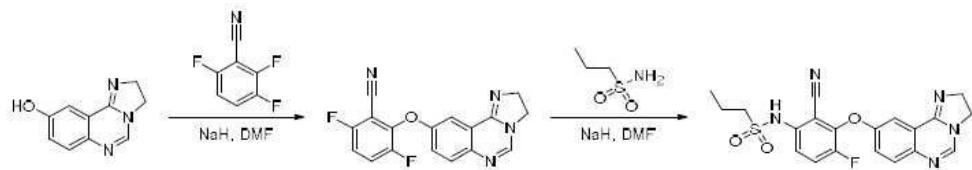
[0270] N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-N-메틸프로판-1-설폰아미드의 합성

[151] NaH (미네랄 오일 중 60%, 16.0 mg, 0.39 mmol)를 DMF (10.0 mL) 중 N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (80 mg, 0.20 mmol)의 용액에 0°C에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 실온에서 60분간 교반하였다. 이어서 요오도메탄 (43 mg, 0.30 mmol)을 첨가하고 N<sub>2</sub> 하에 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발하고 잔사를 플래쉬 컬럼 (ACN/H<sub>2</sub>O)으로 정제하여 N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-N-메틸프로판-1-설폰아미드 (30 mg, 35% 수율)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.98 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 4H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.92 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 424.2 [M+1].

[0273] 실시예 3: N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-4-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 3)의 제조

[0274]

## 반응식 3



[0275]

## 단계 1: 2-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-3,6-디플루오로벤조니트릴의 합성

[0277]

[152] NaH (미네랄 오일 중 60%, 111 mg, 2.78 mmol)을 DMF (20 mL) 중 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-올 (400 mg, 2.14 mmol)의 용액에 0°C에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 실온에서 60분간 교반하였다. 이어서 2,3,6-트리플루오로벤조니트릴 (37.0 mg, 2.35 mmol)을 첨가하고 혼합물을 80°C에서 1시간 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피 처리하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 30:1, v/v) 2-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-3,6-디플루오로벤조니트릴 (200 mg, 29% 수율)을 얻었다.

[0278]

## 단계 2: N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-4-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[0279]

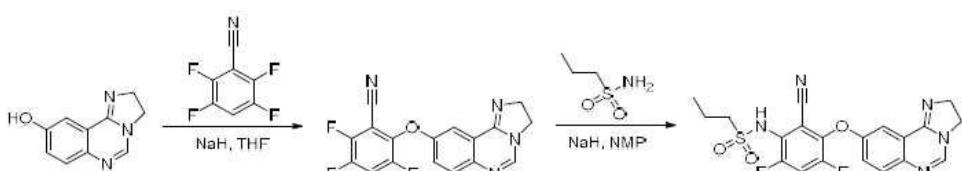
[153] NaH (미네랄 오일 중 60%, 32 mg, 0.81 mmol)를 DMF (20 mL) 중 프로판-1-설폰아미드 (84 mg, 0.68 mmol)의 용액에 0°C에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 실온에서 60분간 교반하였다. 이어서 2-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-3,6-디플루오로벤조니트릴 (200 mg, 0.62 mmol)을 첨가하고 혼합물을 100°C에서 N<sub>2</sub> 하에 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 플래쉬 컬럼 정제하여 (ACN/H<sub>2</sub>O) N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-4-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (30 mg, 10% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43–7.34 (m, 3H), 7.25 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.00 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.98–2.94 (m, 2H), 1.88–1.83 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 428.7.

[0280]

## 실시예 4: N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-4,6-디플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 4)의 제조

[0281]

## 반응식 4



[0282]

## 단계 1: 2-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-3,5,6-트리플루오로벤조니트릴의 합성

[0284]

[154] NaH (미네랄 오일 중 60%, 128 mg, 3.2 mmol)를 THF (10 mL) 중 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-올 (300 mg, 1.6 mmol)의 용액에 0°C에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 0°C에서 30분간 교반하였다. 이어서 2,3,5,6-테트라플루오로벤조니트릴 (308 mg, 1.8 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (5 mL)에 의해 0°C에서 켄칭(quenching: 급랭)하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카겔 컬럼 플래쉬 크로마토그래피 정제하여 (DCM/MeOH 60:1 내지 10:1, v/v) 2-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-3,5,6-트리플루오로벤조니트릴 (200 mg, 36% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0285]

## 단계 2: N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-4,6-디플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

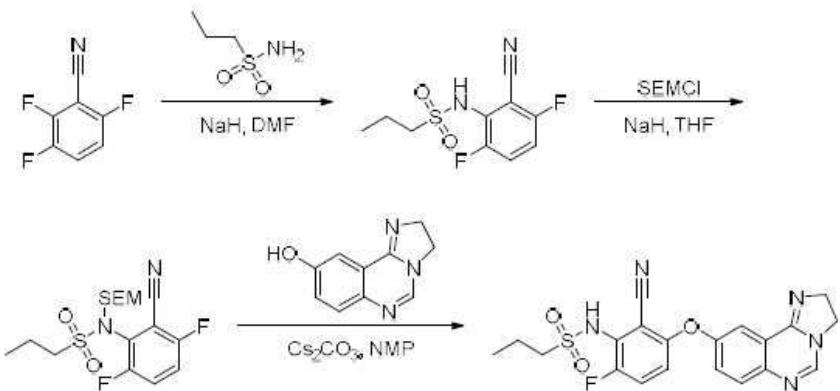
[0286]

[155] NaH (미네랄 오일 중 60%, 48 mg, 1.2 mmol)를 NMP (10 mL) 중 프로판-1-설폰아미드 (86 mg, 0.7 mmol)의 용액에 0°C에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 0°C에서 30분간 교반하였다. 이어서 2-

((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-3,5,6-트리플루오로벤조니트릴 (200 mg, 0.6 mmol)을 첨가하고 혼합물을 80°C에서 N<sub>2</sub> 하에 밤새 교반하였다. 이어서 실온으로 냉각하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카겔 컬럼 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 60:1 내지 10:1, v/v) 조질의 생성물을 얻고 이를 Perp-TLC (DCM/MeOH = 10:1, v/v)로 정제하여 N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-4,6-디플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (16 mg, 6% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.11 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 446.2.

[0287] 실시예 5: N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-6-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 5)의 제조

[0288] 반응식 5



[0289] 단계 1: N-(2-시아노-3,6-디플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[156] NaH (미네랄 오일 중 60%, 320 mg, 8.0 mmol)를 DMF (10 mL) 중 프로판-1-설폰아미드 (590 mg, 4.8 mmol)의 용액에 0°C에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 0°C에서 30분간 교반하였다. 이어서 2,3,6-트리플루오로벤조니트릴 (628 mg, 4.0 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O (5 mL)로 0°C에서 켄칭하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카겔 컬럼 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc 10:1 내지 4:1, v/v) N-(2-시아노-3,6-디플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (920 mg, 88% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0290] 단계 2: N-(2-시아노-3,6-디플루오로페닐)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)프로판-1-설폰아미드의 합성

[157] NaH (미네랄 오일 중 60%, 212 mg, 5.3 mmol)를 THF (40 mL) 중 N-(2-시아노-3,6-디플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (920 mg, 3.5 mmol)의 용액에 0°C에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 0°C에서 30분간 교반하였다. 이어서 (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란 (709 mg, 4.3 mmol)을 첨가하고 N<sub>2</sub>하에 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (5 mL)에 의해 0°C에서 켄칭하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카겔 컬럼 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc 10:1 내지 4:1, v/v) N-(2-시아노-3,6-디플루오로페닐)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)프로판-1-설폰아미드 (800 mg, 58% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

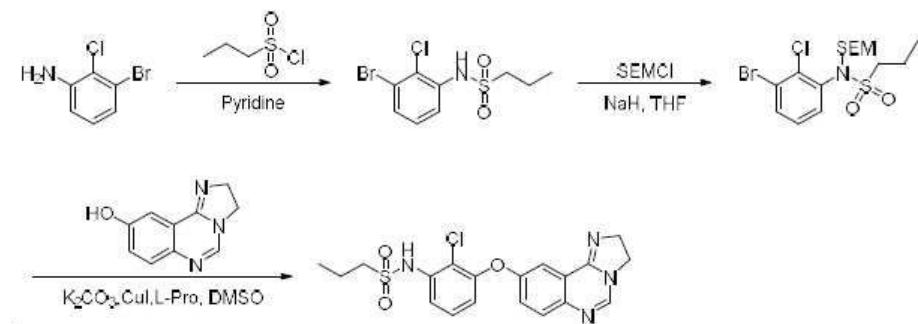
[0291] 단계 3: N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-6-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[158] 50 mL 등근 바닥 플라스크를 N-(2-시아노-3,6-디플루오로페닐)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)프로판-1-설폰아미드 (580 mg, 1.5 mmol), 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-올 (277 mg, 1.5 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (724 mg, 2.2 mmol) 및 20 mL의 NMP로 채웠다. 얻어진 용액을 100°C에서 18 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카겔 컬럼 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 40:1 내지 10:1, v/v) N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-6-플루오로페닐)프로판-1-

설폰아미드 (80 mg, 13% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.48 (br, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63–7.52 (m, 3H), 7.45 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.99–6.96 (m, 1H), 4.24 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 3.96 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 3.12 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.85–1.79 (m, 2H), 1.00 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). LCMS ( $M+\text{H}^+$ ) m/z: 428.2.

[0296] 실시예 6: *N*-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 6)의 제조

[0297] 반응식 6



[0298]

[0299] 단계 1: *N*-(3-브로모-2-클로로페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[159] 피리딘 (30 mL) 중 3-브로모-2-클로로아닐린 (3.0 g, 12.7 mmol)의 용액에 프로판-1-설포닐 클로라이드 (5.4 g, 38.1 mmol)을 첨가하고,  $\text{N}_2$  하에 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음 반응 완결 후, 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 상에서 정제하여 (PE/EtOAc = 10/1) *N*-(3-브로모-2-클로로페닐)프로판-1-설폰아미드 (700 mg, 18% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0300]

단계 2: *N*-(3-브로모-2-클로로페닐)-*N*-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸프로판-1-설폰아미드의 합성

[160] THF (30 mL) 중 *N*-(3-브로모-2-클로로페닐)프로판-1-설폰아미드 (700 mg, 2.2 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일 중 60%, 176 mg, 4.4 mmol)를 0°C에서 수 회에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1 시간 교반한 다음, SEMCl (730 mg, 4.4 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 완결 후, 0°C 물 (5 mL)로 켄칭하였다. 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 상에서 정제하여 (PE/EtOAc = 10/1) *N*-(3-브로모-2-클로로페닐)-*N*-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸프로판-1-설폰아미드 (700 mg, 72% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0301]

단계 3: *N*-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

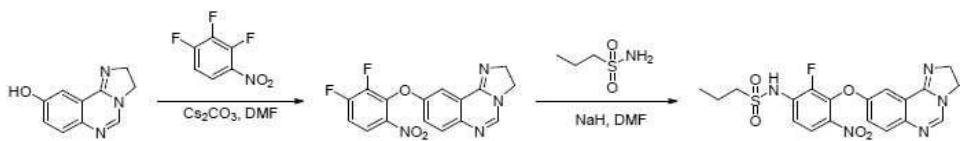
[161] DMSO (20 mL) 중 *N*-(3-브로모-2-클로로페닐)-*N*-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸프로판-1-설폰아미드 (700 mg, 1.58 mmol), 2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-올 (319 mg, 1.70 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (650 mg, 4.74 mmol), CuI (120 mg, 0.63 mmol) 및 L-Pro (60 mg, 0.63 mmol)의 혼합물을  $\text{N}_2$  하에 150°C에서 16 시간 동안 교반한 다음 반응을 완결하고, 혼합물을 여과 및 농축하였다. 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 *N*-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (5 mg, 1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.03 (s, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.43–7.33 (m, 3H), 7.02 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.29 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 4.04 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 3.15 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.88–1.82 (m, 2H), 1.03 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H). LCMS ( $M+\text{H}^+$ ) m/z: 419.1.

[0302]

실시예 7: *N*-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로-4-니트로페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 7)의 제조

[0306]

## 반응식 7



[0307]

## 단계 1: 9-(2,3-디플루오로-6-니트로페녹시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린의 합성

[0309]

[162] DMF (15 mL) 중 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-올 (300 mg, 1.6 mmol), 1,2,3-트리플루오로-4-니트로벤젠 (852 mg, 4.8 mmol) 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (783.6 mg, 2.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH/ $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  100:1:1 내지 10:1:0.1, v/v/v) 9-(2,3-디플루오로-6-니트로페녹시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 (410 mg, 74% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0310]

## 단계 2: N-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로-4-니트로페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[0311]

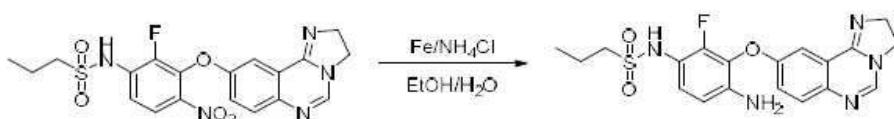
[163] DMF (10 mL) 중 프로판-1-설폰아미드 (161 mg, 1.31 mmol)의 용액에  $\text{NaH}$  (미네랄 오일 중 60%, 119 mg, 2.98 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분간 교반한 다음, DMF (2 mL) 중 9-(2,3-디플루오로-6-니트로페녹시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 (410 mg, 1.19 mmol)의 용액을 상기 교반된 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 용매를 증발시키고, 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 N-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로-4-니트로페닐)프로판-1-설폰아미드 (221 mg, 38% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.19 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J$  = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.51 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 4.05 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 2.93 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H), 0.95 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H). LCMS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) m/z: 448.1.

[0312]

## 실시예 8: N-(4-아미노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 8)의 제조

[0313]

## 반응식 8



[0314]

## N-(4-아미노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[0315]

[164]  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (10 mL/1 mL) 중 N-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로-4-니트로페닐)프로판-1-설폰아미드 (160 mg, 0.35 mmol), Fe (100 mg, 1.78 mmol) 및  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (144 mg, 2.68 mmol)의 혼합물을 95°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH/ $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  100:1:1 내지 10:1:0.1, v/v/v) N-(4-아미노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (100 mg, 68% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.46 (br, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J$  = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.05 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.68 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 4.12 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 2.97 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 0.92 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H). LCMS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) m/z: 418.2.

[0317]

## 실시예 9: N-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 9)의 제조

[0318]

## 반응식 9



[0319]

## N-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[0320]

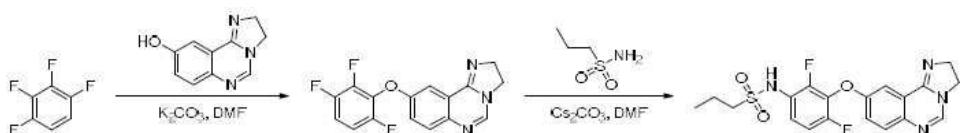
[165] THF (10 mL) 중 *N*-(4-아미노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (70 mg, 0.16 mmol) 및 이소펜틸 니트릴 (196 mg, 1.67 mmol)의 혼합물을 75°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 용매를 증발시키고 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 *N*-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (TFA 염, 20.1 mg, 23% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.62 (br, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (dd,  $J$  = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.30 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.68 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 4.13 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 3.15 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H), 0.96 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H). LCMS ( $M+\text{H}^+$ )  $m/z$ : 403.2.

[0321]

실시예 10: *N*-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 10)의 제조

[0322]

## 반응식 10



[0323]

## 단계 1: 9-(2,3,6-트리플루오로페녹시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린의 합성

[0324]

[166] DMF (10 mL) 중 1,2,3,4-테트라플루오로벤젠 (300 mg, 2.0 mmol) 및 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-올 (374 mg, 2.0 mmol)의 용액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (552 mg, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 60:1 내지 10:1, v/v) 9-(2,3,6-트리플루오로페녹시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 (477 mg, 75% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0325]

단계 2: *N*-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[0326]

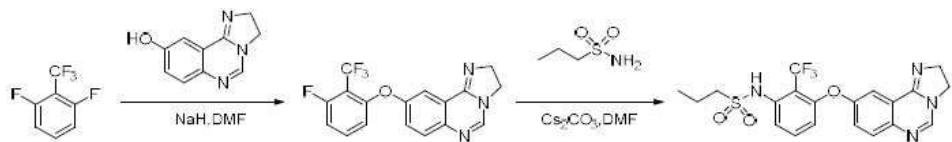
[167] 50 mL 둑근 바닥 플라스크에 9-(2,3,6-트리플루오로페녹시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 (427 mg, 1.35 mmol), 프로판-1-설폰아미드 (332 mg, 2.70 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (880 mg, 2.70 mmol) 및 10 mL의 DMF를 채웠다. 얻어진 용액을 120°C에서 18 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 40:1 내지 10:1, v/v) *N*-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (28.1 mg, 5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.61 (br, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.14 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 2H), 3.91 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 2H), 3.07 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 0.89 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H). LCMS  $m/z$ : 421.1 [ $M+1$ ]<sup>+</sup>

[0327]

실시예 11: *N*-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 11)의 제조

[0330]

## 반응식 11



[0331]

## 단계 1: 9-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페녹시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린의 합성

[0333]

[168] DMF (5 mL) 중 1,3-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (182 mg, 1.0 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일 중 60%, 48 mg, 1.2 mmol)를 실온에서 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 다음, 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-올 (187 mg, 1.0 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완결 후, 물을 첨가하여 반응을 켄칭하고, 용액을 제거하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 상에서 정제하여 ((DCM/MeOH = 30/1 + 5 % NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O) 9-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페녹시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 (130 mg, 37% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0334]

## 단계 2: N-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-설휐아미드의 합성

[0335]

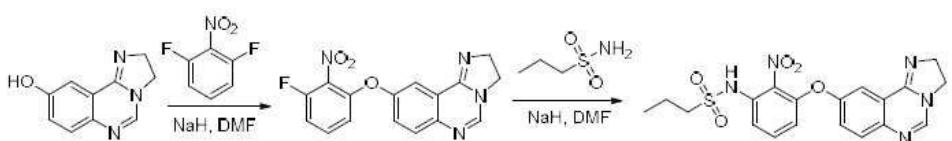
[169] DMF (5 mL) 중 9-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페녹시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 (130 mg, 0.37 mmol), 프로판-1-설휐아미드 (136 mg, 1.11 mmol), 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (241 mg, 0.74 mmol)의 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 120°C에서 16 시간 동안 교반하고, 반응 완결 후, 용매를 제거하였다. 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 N-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-설휐아미드 (TFA 염, 26 mg, 12% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.54 (br, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 453.1.

[0336]

## 실시예 12: N-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-니트로페닐)프로판-1-설휐아미드 (화합물 12)의 제조

[0337]

## 반응식 12



[0338]

## 단계 1: 9-(3-플루오로-2-니트로페녹시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린의 합성

[0340]

[170] DMF (20 mL) 중 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-올 (500 mg, 2.67 mmol)의 용액을 0°C로 냉각한 다음 NaH (미네랄 오일 중 60%, 138 mg, 3.47 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 0°C에서 30분간 교반하였다. 1,3-디플루오로-2-니트로벤젠 (510 mg, 3.2 mmol)을 첨가한 다음 실온에서 3 시간 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 플래쉬 컬럼 정제하여 (ACN/H<sub>2</sub>O) 9-(3-플루오로-2-니트로페녹시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 (600 mg, 69% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0341]

## 단계 2: N-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-니트로페닐)프로판-1-설휐아미드의 합성

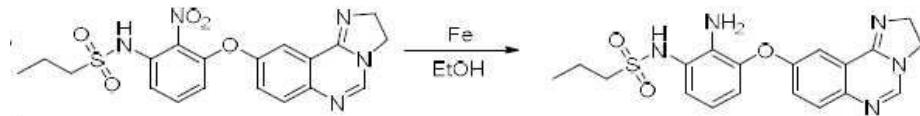
[0342]

[171] NaH (미네랄 오일 중 60%, 80 mg, 1.99 mmol)를 0°C DMF (20.0 mL) 중 프로판-1-설휐아미드 (226 mg, 1.84 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 실온에서 60분간 교반하였다. 이어서 9-(3-플루오로-2-니트로페녹시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 (500 mg, 1.53 mmol)을 첨가하고 N<sub>2</sub> 하에 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 플래쉬 컬럼 정제하여 (ACN/H<sub>2</sub>O) N-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-니트로페닐)프로판-1-설휐아미드 (240 mg, 37% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.24 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m,

2H), 7.39–7.32 (m, 2H), 6.68 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.34 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 4.00 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 2.96 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.72–1.66 (m, 2H), 0.96 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H). LCMS ( $M+H^+$ )  $m/z$ : 430.1.

[0343] 실시예 13: *N*-(2-아미노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 13)의 제조

[0344] 반응식 13



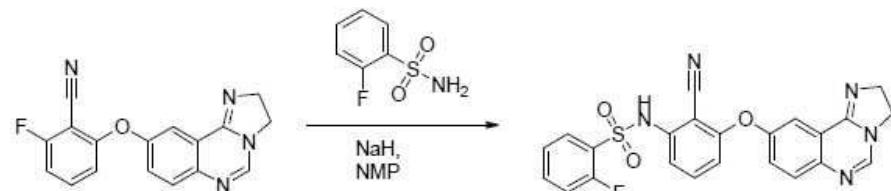
[0345]

[0346] *N*-(2-아미노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[172] EtOH/H<sub>2</sub>O (20 mL/ 3 mL) 중 *N*-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-니트로페닐)프로판-1-설폰아미드 (200 mg, 0.47 mmol), Fe (130 mg, 2.33 mmol), 및 NH<sub>4</sub>Cl (15 mg, 0.28 mmol)의 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 60°C에서 2 시간 교반하고, 반응 완결 후, 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH = 25/1+5 % NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) *N*-(2-아미노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (60 mg, 32% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.94 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.43 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J$  = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.07 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 3.86 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 3.02 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.77–1.68 (m, 2H), 0.95 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H). LCMS ( $M+H^+$ )  $m/z$ : 400.1.

[0348] 실시예 14: *N*-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-2-플루오로벤젠설폰아미드 (화합물 14)의 제조

[0349] 반응식 14



[0350]

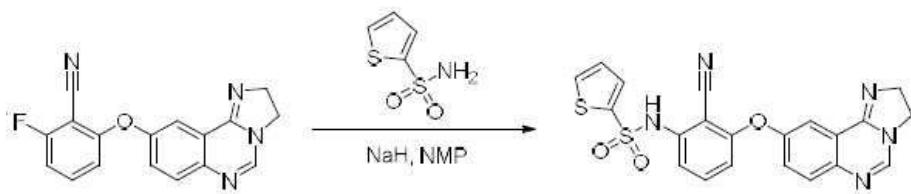
[0351] *N*-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-2-플루오로벤젠설폰아미드의 합성

[173] NaH (미네랄 오일 중 60%, 25 mg, 0.64 mmol)를 0°C NMP (10.0 mL) 중 2-플루오로벤젠설폰아미드 (103 mg, 0.58 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 실온에서 60분간 교반하였다. 이어서 2-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-6-플루오로벤조니트릴 (150 mg, 0.49 mmol)을 첨가하고 N<sub>2</sub> 하에서 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 플래시 컬럼 정제하여 (ACN/H<sub>2</sub>O) *N*-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-2-플루오로벤젠설폰아미드 (90 mg, 40% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.92 (s, 1H), 7.82–7.76 (m, 1H), 7.69–7.64 (m, 1H), 7.45–7.30 (m, 3H), 7.25–7.17 (m, 3H), 7.07 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.08 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.09 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 2H), 3.90 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 2H). LCMS ( $M+H^+$ )  $m/z$ : 462.2.

[0353] 실시예 15: *N*-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)티오펜-2-설폰아미드 (화합물 15)의 제조

[0354]

### 반응식 15



[0355]

[0356]

N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)티오펜-2-설폰아미드의 합성

[0357]

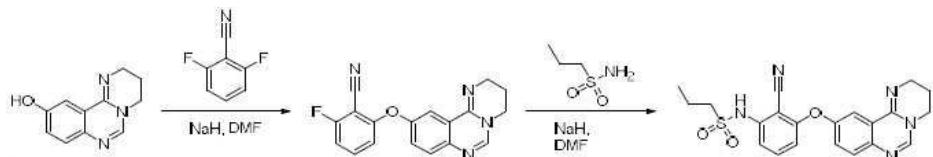
[174] NaH (미네랄 오일 중 60%, 33.0 mg, 0.85 mmol)를 0°C NMP (10.0 mL) 중 티오펜-2-설폰아미드 (130 mg, 0.78 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 털기하고 실온에서 60분간 교반하였다. 이어서 2-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-6-플루오로벤조니트릴 (200 mg, 0.65 mmol)을 첨가하고 N<sub>2</sub> 하에 혼합물을 80°C에서 밤새 교반시켰다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 플래쉬 컬럼으로 정제하여 (ACN/H<sub>2</sub>O) N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)티오펜-2-설폰아미드 (100 mg, 34% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.92 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.96 (dd, *J* = 4.8, 3.6 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) *m/z*: 450.1.

[0358]

실시예 16: N-(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드(화합물 16)의 제조

[0359]

반응식 16



[0360]

단계 1: 2-((3,4-디히드로-2H-파리미돈[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-6-풀론오로베조니트릴의 화성

[0362]

[175] NaH (미네랄 오일 중 60%, 150 mg, 3.72 mmol)를 0°C DMF (20.0 mL) 중 3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-올 (500 mg, 2.48 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 실온에서 60분간 교반하였다. 이어서 2,6-디플루오로벤조니트릴 (344.0 mg, 2.48 mmol)을 첨가하고 혼합물을 80°C에서 1시간 교반하였다. 얻어진 혼합물을 중발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 30:1, v/v) 2-((3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)-6-플루오로벤조니트릴 (200 mg, 25% 수율).

[0363]

단계 2: N-(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

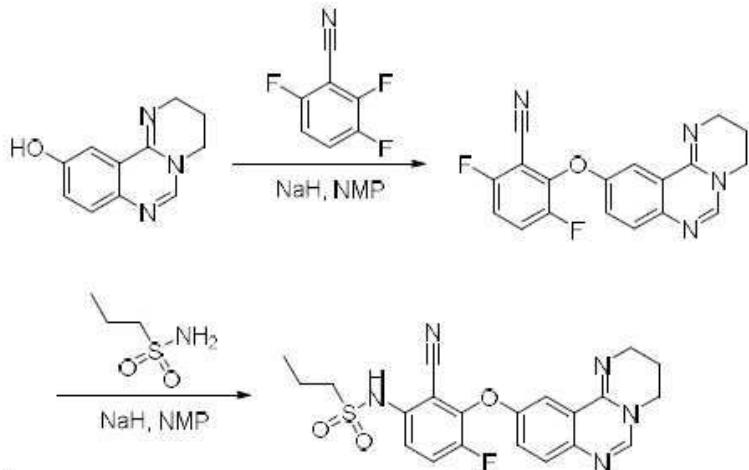
[0364]

[176] NaH (미네랄 오일 중 60%, 50 mg, 0.84 mmol)를 0°C DMF (20.0 mL) 중 프로판-1-설폰아미드 (70 mg, 0.56 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 실온에서 60분간 교반하였다. 이어서 2-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-6-플루오로벤조니트릴 (180 mg, 0.56 mmol)을 첨가하고 N<sub>2</sub> 하에서 혼합물을 100°C에서 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 중발시키고 잔사를 플래쉬 컬럼 (ACN/H<sub>2</sub>O) 정제하여 N-(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (50 mg, 21% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z:

424.2.

[0365] 실시예 17: *N*-(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)-4-플루오로페닐)프로판-1-셀폰아미드 (화합물 17)의 제조

반응식 17



[0367]

[0368] 단계 1: 2-((3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)-3,6-디플루오로벤조니트릴의 합성

[0369]

[177] NMP (10 mL) 중 3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-올 (200 mg, 1.0 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일 중 60%, 60 mg, 1.5 mmol)를 0°C에서 수차례 나누어 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1 시간 교반한 다음 2,3,6-트리플루오로벤조니트릴 (188 mg, 1.2 mmol)를 첨가하고 혼합물을 0°C에서 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 30:1, v/v) 2-((3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)-3,6-디플루오로벤조니트릴 (100 mg, 30% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0370]

단계 2: *N*-(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)-4-플루오로페닐)프로판-1-셀폰아미드의 합성

[0371]

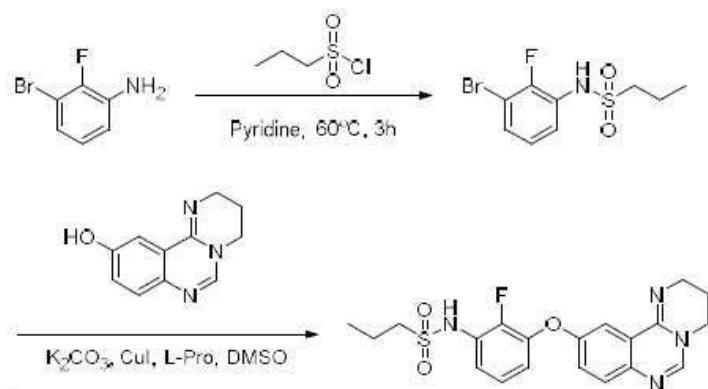
[178] NaH (미네랄 오일 중 60%, 48 mg, 1.2 mmol)를 0°C NMP (20.0 mL) 중 프로판-1-셀폰아미드 (100 mg, 0.80 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 털기하고 실온에서 60분간 교반하였다. 이어서 2-((3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)-3,6-디플루오로벤조니트릴 (188 mg, 0.56 mmol)을 첨가하고 N<sub>2</sub> 하에서 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 플래쉬 컬럼 정제하여 (ACN/H<sub>2</sub>O) *N*-(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)-4-플루오로페닐)프로판-1-셀폰아미드 (40 mg, 16% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.65 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 9.6, 4.4 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 442.4.

[0372]

실시예 18: *N*-(3-((3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-셀폰아미드 (화합물 18)의 제조

[0373]

## 반응식 18



[0374]

## 단계 1: N-(3-브로모-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[0375]

[179] 피리дин (20 mL) 중 3-브로모-2-플루오로아닐린 (0.5 g, 2.63 mmol)의 용액에 프로판-1-설폰닐 클로라이드 (3.75 g, 26.3 mmol)를 실온에서 첨가하고, N<sub>2</sub> 하에 반응물을 60°C에서 3 시간 교반한 다음 반응 완결 후, 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 상에서 정제하여 (PE/EtOAc = 10/1) N-(3-브로모-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (364 mg, 47% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다 (생성물은 MS를 갖지 않았다).

[0376]

## 단계 2: N-(3-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[0377]

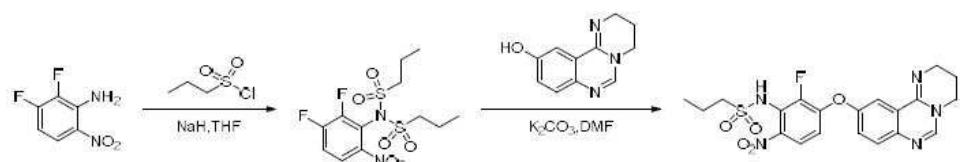
[180] DMSO (5 mL) 중 N-(3-브로모-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (95 mg, 0.32 mmol), 3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-올 (129 mg, 0.64 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (132 mg, 0.96 mmol), CuI (61 mg, 0.32 mmol) 및 L-Pro (30 mg, 0.32 mmol)의 혼합물을 N<sub>2</sub> 하 150°C에서 16 시간 동안 교반하고, 반응 완결 후, 혼합물을 여과 및 농축하였다. 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 N-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (TFA 염, 17 mg, 10% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.30 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.69 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 417.3.

[0378]

## 실시예 19: N-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로-6-니트로페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 19)의 제조

[0379]

## 반응식 19



[0380]

## 단계 1: N-(2,3-디플루오로-6-니트로페닐)-N-(프로필설폰닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[0381]

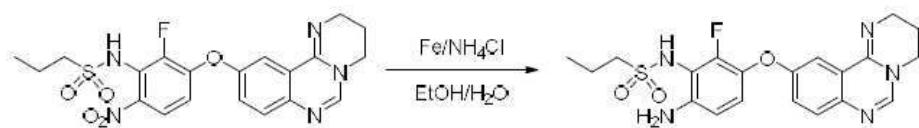
[181] 실온에서 THF (10 mL) 중 2,3-디플루오로-6-니트로아닐린 (870 mg, 5.0 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일 중 60%, 900 mg, 22.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 다음, 프로판-1-설폰닐 클로라이드 (3.56 g, 25 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완결 후, 물을 첨가하고 반응을 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 농축시킨 다음, 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc = 4/1) N-(2,3-디플루오로-6-니트로페닐)-N-(프로필설폰닐)프로판-1-설폰아미드 (1.9 g, 98% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0384] 단계 2: N-(3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로-6-니트로페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[182] DMF (20 mL) 중 N-(2,3-디플루오로-6-니트로페닐)-N-(프로필설포닐)프로판-1-설폰아미드 (1.22 g, 3.16 mmol), 3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-올 (635 mg, 3.16 mmol), 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (872 mg, 6.32 mmol)의 혼합물을 N<sub>2</sub> 하 120°C에서 16 시간 동안 교반하고 반응 완결 후, 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH = 30/1) N-(3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로-6-니트로페닐)프로판-1-설폰아미드 (390 mg, 27% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.36 (br, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 3H), 6.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.53 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 462.1.

[0386] 실시예 20: N-(6-아미노-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 20)의 제조

[0387] 반응식 20



[0388]

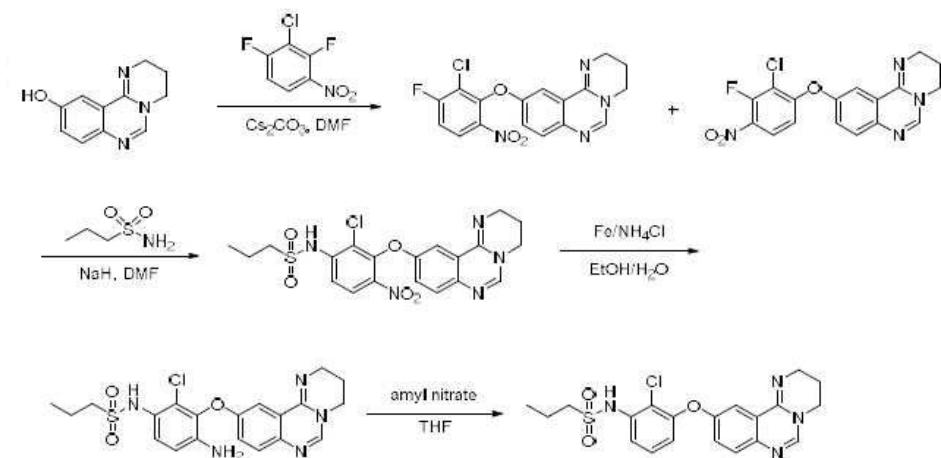
[0389] N-(6-아미노-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[183] EtOH/H<sub>2</sub>O (30 mL/ 3 mL) 중 N-(3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로-6-니트로페닐)프로판-1-설폰아미드 (330 mg, 0.72 mmol), Fe (200 mg, 3.58 mmol), 및 NH<sub>4</sub>Cl (287 mg, 5.37 mmol)의 혼합물을 N<sub>2</sub> 하, 90°C에서 1 시간 동안 교반하고, 반응 완결 후, 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH = 25/1+5% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O) N-(6-아미노-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (280 mg, 90% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.00 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.33 (br s, 2H), 3.84 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 432.1.

[0391] 실시예 21: N-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 21)의 제조

[0392]

반응식 21



[0393]

[0394]

단계 1: 10-(2-클로로-3-플루오로-6-니트로페녹시)-3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린 및 10-(2-클로로-3-플루오로-4-니트로페녹시)-3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린의 합성

[0395]

[184] DMF (300 mL) 중 3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-올 (30 g, 146 mmol) 및 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로벤젠 (56 g, 292 mmol)의 용액에  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (95 g, 292 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을  $\text{N}_2$ 로 탈기하고 실온에서 2 시간 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 30:1, v/v) 10-(2-클로로-3-플루오로-6-니트로페녹시)-3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린 및 10-(2-클로로-3-플루오로-4-니트로페녹시)-3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린의 혼합물 (43 g, 80% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0396]

단계 2: N-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-4-니트로페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[0397]

[185]  $\text{NaH}$  (미네랄 오일 중 60%, 8.0 g, 200 mmol)를 0°C DMF (200 mL) 중 프로판-1-설폰아미드 (19 g, 152 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을  $\text{N}_2$ 로 탈기하고 실온에서 60 분간 교반하였다. 이어서 10-(2-클로로-3-플루오로-6-니트로페녹시)-3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린 및 10-(2-클로로-3-플루오로-4-니트로페녹시)-3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린의 혼합물 (38 g, 101 mmol)을 첨가하고  $\text{N}_2$  하에서 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 50:1, v/v) N-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-4-니트로페닐)프로판-1-설폰아미드 (18 g, 37% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0398]

단계 3: N-(4-아미노-2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[0399]

[186]  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (200 mL/ 40 mL) 중 N-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-4-니트로페닐)프로판-1-설폰아미드 (18 g, 37.7 mmol),  $\text{Fe}$  (21 g, 377 mmol), 및  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.2 g, 22.6 mmol)의 혼합물을  $\text{N}_2$  하에 80°C에서 2 시간 동안 교반하고, 반응 완결 후, 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH = 25/1+5%  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ) N-(4-아미노-2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (11 g, 65% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0400]

단계 4: N-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

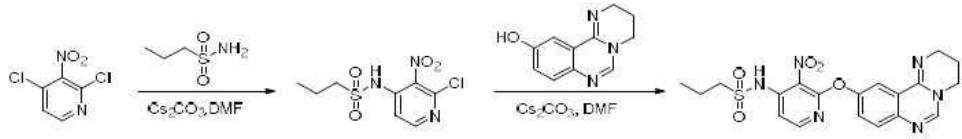
[0401]

[187] THF (200 mL) 중 N-(4-아미노-2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (11.0 g, 24.6 mmol)의 용액에 아밀 니트레이트 (32.8 g, 246 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을  $\text{N}_2$ 로 탈기하고 밤새 교반 환류시켰다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 50:1, v/v) N-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸

린-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (4.0 g, 38% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.55 (br, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H), 6.96-6.94 (m, 1H), 3.86 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.43 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.09 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 2H), 0.97 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H). LC-MS: 433.1 [M+1]<sup>+</sup>.

[0402] 실시예 22: *N*-(2-((3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)-3-니트로페리딘-4-일)프로판-1-설폰아미드 (화합물 22)의 제조

[0403] 반응식 22



[0404]

[0405] 단계 1: *N*-(2-클로로-3-니트로페리딘-4-일)프로판-1-설폰아미드의 합성

[0406]

[188] DMF (10.0 mL) 중 2,4-디클로로-3-니트로페리딘 (1.0 g, 5.21 mmol) 및 프로판-1-설폰아미드 (320 mg, 2.61 mmol)의 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.28 g, 3.92 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 60°C에서 3 시간 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 30:1, v/v) *N*-(2-클로로-3-니트로페리딘-4-일)프로판-1-설폰아미드 (0.6 g, 82% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0407]

단계 2: *N*-(2-((3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)-3-니트로페리딘-4-일)프로판-1-설폰아미드의 합성

[0408]

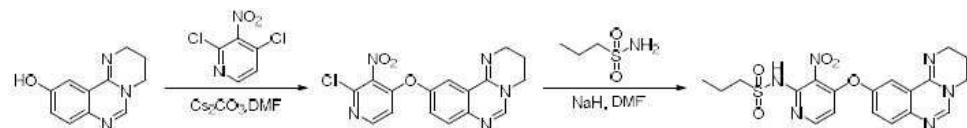
[189] DMF (10 mL) 중 *N*-(2-클로로-3-니트로페리딘-4-일)프로판-1-설폰아미드 (138 mg, 0.50 mmol) 및 3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-올 (100 mg, 0.50 mmol)의 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (326 mg, 1.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 140°C에서 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 10:1, v/v) *N*-(2-((3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)-3-니트로페리딘-4-일)프로판-1-설폰아미드 (50 mg, 22% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.94 (br, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.11 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 0.93 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: 445.2 [M+1]<sup>+</sup>.

[0409]

실시예 23: *N*-(4-((3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)-3-니트로페리딘-2-일)프로판-1-설폰아미드 (화합물 23)의 제조

[0410]

반응식 23



[0411]

단계 1: 10-((2-클로로-3-니트로페리딘-4-일)옥시)-3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린의 합성

[0412]

[190] DMF (10 mL) 중 2,4-디클로로-3-니트로페리딘 (710 mg, 3.72 mmol) 및 3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-올 (500 mg, 2.48 mmol)의 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.6 g, 4.96 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 60°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 20:1, v/v) 10-((2-클로로-3-니트로페리딘-4-일)옥시)-3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린 (600 mg, 68% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0413]

단계 2: *N*-(4-((3,4-디히드로-2*H*-페리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)-3-니트로페리딘-2-일)프로판-1-설폰아미

## 드의 합성

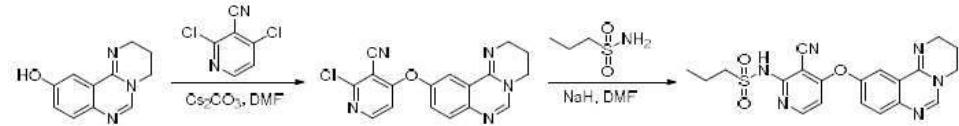
[0415]

[191] 0°C DMF (10.0 mL) 중 프로판-1-설폰아미드 (100 mg, 0.81 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일 중 60%, 42 mg, 1.06 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 실온에서 60분간 교반하였다. 이어서 10-((2-클로로-3-니트로피리딘-4-일)옥시)-3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린 (180 mg, 0.50 mmol)를 첨가하고 N<sub>2</sub> 하, 100°C에서 혼합물을 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 10:1, v/v) N-(4-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-3-니트로피리딘-2-일)프로판-1-설폰아미드 (35 mg, 16% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.67 (br, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); LC-MS: 445.2 [M+1]<sup>+</sup>.

[0416]

실시예 24: N-(3-시아노-4-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)피리딘-2-일)프로판-1-설폰아미드 (화합물 24)의 제조

## 반응식 24



[0417]

단계 1: 2-클로로-4-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)니코티노니트릴의 합성

[0419]

[192] DMF (10.0 mL) 중 3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-올 (500 mg, 2.49 mmol) 및 2,4-디클로로니코티노니트릴 (646 mg, 3.73 mmol)의 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.6 g, 4.96 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 60°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 20:1, v/v) 2-클로로-4-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)니코티노니트릴 (400 mg, 48% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0420]

단계 2: N-(3-시아노-4-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)피리딘-2-일)프로판-1-설폰아미드의 합성

[0421]

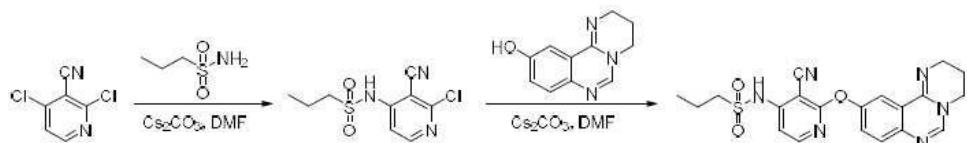
[193] 0°C DMF (6.0 mL) 중 프로판-1-설폰아미드 (55 mg, 0.45 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일 중 60%, 23 mg, 0.58 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 실온에서 60분간 교반하였다. 이어서 2-클로로-4-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)니코티노니트릴 (100 mg, 0.30 mmol)를 첨가하고 N<sub>2</sub> 하에 100°C에서 밤새 혼합물을 교반하였다. 얻어진 혼합물 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 20:1, v/v) N-(3-시아노-4-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)피리딘-2-일)프로판-1-설폰아미드 (40 mg, 31% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.67 (br, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: 425.3 [M+1]<sup>+</sup>.

[0422]

실시예 25: N-(3-시아노-2-((3,4-디히드로-2H-피리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)피리딘-4-일)프로판-1-설폰아미드 (화합물 25)의 제조

[0423]

## 반응식 25



[0424]

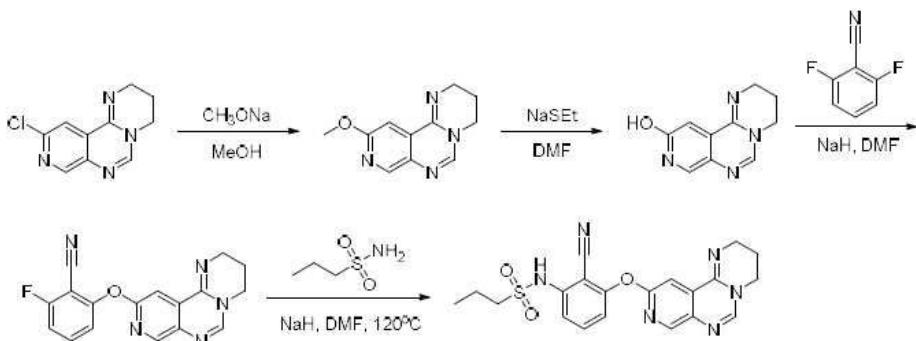
- [0425] 단계 1: N-(2-클로로-3-시아노페리딘-4-일)프로판-1-설아미드의 합성
- [0426] [194] DMF (20 mL) 중 2,4-디클로로니코티노니트릴 (630 mg, 3.66 mmol) 및 프로판-1-설폰아미드 (300 mg, 2.44 mmol)의 용액에  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.20 g, 3.66 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을  $\text{N}_2$ 로 탈기하고 60°C에서 3 시간 교반하였다. 얻어진 혼합물 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 20:1, v/v) N-(2-클로로-3-시아노페리딘-4-일)프로판-1-설폰아미드 (200 mg, 31% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.
- [0427] 단계 2: N-(3-시아노-2-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페리딘-4-일)프로판-1-설폰아미드의 합성
- [0428] [195] DMF (10.0 mL) 중 N-(2-클로로-3-시아노페리딘-4-일)프로판-1-설폰아미드 (155 mg, 0.60 mmol) 및 3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-올 (100 mg, 0.50 mmol)의 용액에  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (326 mg, 1.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을  $\text{N}_2$ 로 탈기하고 130°C에서 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 10:1, v/v) N-(3-시아노-2-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페리딘-4-일)프로판-1-설폰아미드 (50 mg, 24% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.60 (br, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.29 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.61 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 2.80 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H), 0.96 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H); LC-MS: 425.3  $[\text{M}+1]^+$ .
- [0429] 실시예 26: N-(3-클로로-4-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페리딘-2-일)프로판-1-설폰아미드 (화합물 26)의 제조
- [0430] 반응식 26
- 
- [0431]
- [0432] 단계 1: 10-((2,3-디클로로페리딘-4-일)옥시)-3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린의 합성
- [0433] [196] DMF (30 mL) 중 2,3-디클로로-4-요오도페리딘 (1.2 g, 4.4 mmol) 및 3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-올 (0.8 g, 4.0 mmol)의 용액에  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (14.7 g, 5.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을  $\text{N}_2$ 로 탈기하고 60°C에서 3 시간 교반하였다. 얻어진 혼합물 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 30:1, v/v) 10-((2,3-디클로로페리딘-4-일)옥시)-3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린 (0.6 g, 44% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0434] 단계 2: 3-클로로-4-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페리딘-2-아민의 합성
- [0435] [197] 디옥산 (30 mL) 중 10-((2,3-디클로로페리딘-4-일)옥시)-3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린 (1.0 g, 2.89 mmol) 및 3-차-부틸 카르바메이트 (3.4 g, 28.9 mmol)의 용액에  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.53 g, 0.58 mmol), Xantphos (0.67 g, 1.16 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.0 g, 4.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을  $\text{N}_2$ 로 탈기하고 100°C에서 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 20:1, v/v) 3-클로로-4-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페리딘-2-아민 (0.5 g, 53% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0436] 단계 3: N-(3-클로로-4-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페리딘-2-일)프로판-1-설폰아미드의 합성

[0437] [198] NaH (미네랄 오일 중 60%, 8 mg, 0.20 mmol)를 0°C DMF (20 mL) 중 3-클로로-4-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페리딘-2-아민 (50 mg, 0.15 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 실온에서 30 분간 교반하였다. 이어서 프로판-1-설포닐 클로라이드 (26 mg, 0.20 mmol)를 첨가하고 N<sub>2</sub> 하 130°C에서 혼합물을 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 중발시키고 잔사를 플래쉬 컬럼 정제하여 (ACN/H<sub>2</sub>O) N-(3-클로로-4-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페리딘-2-일)프로판-1-설폰아미드 (20 mg, 31% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.69-3.63 (m, 4H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: 434.2 [M+1]<sup>+</sup>.

[0438] 실시예 27: N-(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[4,3-e]페리미도[1,2-c]페리미딘-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 27)의 제조

[0439] 반응식 27



[0440]

[0441] 단계 1: 10-메톡시-3,4-디히드로-2H-페리미도[4,3-e]페리미도[1,2-c]페리미딘의 합성

[0442] [199] MeOH (5.0 mL) 중 10-클로로-3,4-디히드로-2H-페리미도[4,3-e]페리미도[1,2-c]페리미딘 (1.0 g, 4.54 mmol)의 용액에 CH<sub>3</sub>ONa (aq) (25 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 80°C에서 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 중발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 20:1, v/v) 10-메톡시-3,4-디히드로-2H-페리미도[4,3-e]페리미도[1,2-c]페리미딘 (0.8 g, 82% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0443] 단계 2: 3,4-디히드로-2H-페리미도[4,3-e]페리미도[1,2-c]페리미딘-10-올의 합성

[0444] [200] DMF (15.0 mL) 중 10-메톡시-3,4-디히드로-2H-페리미도[4,3-e]페리미도[1,2-c]페리미딘 (0.8 g, 3.7 mmol)의 용액에 NaSEt (940 mg, 11.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 130°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 얻어진 혼합물을 중발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 50:1 내지 20:1, v/v) 3,4-디히드로-2H-페리미도[4,3-e]페리미도[1,2-c]페리미딘-10-올 (400 mg, 54% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0445] 단계 3: 2-((3,4-디히드로-2H-페리미도[4,3-e]페리미도[1,2-c]페리미딘-10-일)옥시)-6-플루오로벤조니트릴의 합성

[0446] [201] NaH (미네랄 오일 중 60%, 40 mg, 1.0 mmol)를 0°C DMF (15 mL) 중 3,4-디히드로-2H-페리미도[4,3-e]페리미도[1,2-c]페리미딘-10-올 (100 mg, 0.50 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기하고 실온에서 15 분간 교반하였다. 이어서 2,6-디플루오로벤조니트릴 (137 mg, 1.0 mmol)을 첨가하고 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 중발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 30:1, v/v) 2-((3,4-디히드로-2H-페리미도[4,3-e]페리미도[1,2-c]페리미딘-10-일)옥시)-6-플루오로벤조니트릴 (60 mg, 38% 수율)을 수득하였다.

[0447] 단계 4: N-(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[4,3-e]페리미도[1,2-c]페리미딘-10-일)옥시)페닐)프로판-

## 1-설폰아미드의 합성

[0448]

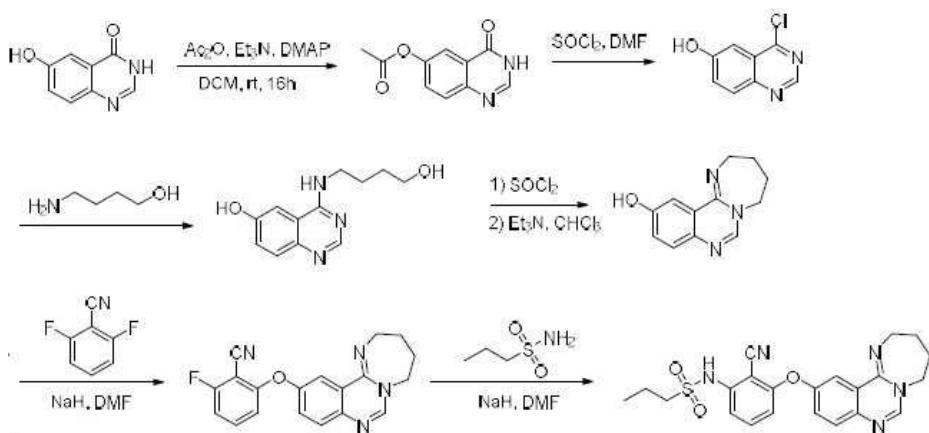
[202]  $\text{NaH}$  (미네랄 오일 중 60%, 65 mg, 1.60 mmol)를  $0^\circ\text{C}$  DMF (10.0 mL) 중 프로판-1-설폰아미드 (100 mg, 0.56 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을  $\text{N}_2$ 로 탈기하고 실온에서 30 분간 교반하였다. 이어서 2-((3,4-디히드로-2*H*-피리도[4,3-*e*]피리미도[1,2-*c*]피리미딘-10-일)옥시)-6-플루오로벤조니트릴 (60 mg, 0.18 mmol)을 첨가하고  $\text{N}_2$  하  $120^\circ\text{C}$ 에서 혼합물을 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 중발시키고 잔사를 플래쉬 컬럼 정제하여( $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ ) *N*-(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2*H*-피리도[4,3-*e*]피리미도[1,2-*c*]피리미딘-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (15 mg, 20% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 6.68 (dd,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.00 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 3.65 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.08 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: 425.3  $[\text{M}+1]^+$ .

[0449]

실시예 28: *N*-(2-시아노-3-((2,3,4,5-테트라히드로-[1,3]디아제페노[1,2-*c*]퀴나졸린-11-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 28)의 제조

[0450]

반응식 28



[0451]

단계 1: 4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-일 아세테이트의 합성

[0453]

[203] DCM (50.0 mL) 중 6-히드록시퀴나졸린-4(*3H*)-온(5.0 g, 30.8 mmol)의 용액에 DMAP (0.75 g, 6.20 mmol) 및  $\text{Ac}_2\text{O}$  (6.30 g, 6.20 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (6.20 g, 61.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 중발시키고 잔사에  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL)를 첨가하고 실온에서 20분간 교반하였다. 고체를 여과하고 진공 농축하여 4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-일 아세테이트 (5.3 g, 85% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[0454]

단계 2: 4-클로로퀴나졸린-6-올의 합성

[0455]

[204]  $\text{SOCl}_2$  (50 mL) 중 4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-일 아세테이트 (5.0 g, 24.4 mmol)의 용액에 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 중발시키고 잔사에 톨루엔 (30 mL)을 첨가하고 실온에서 20분간 교반하였다. 고체를 여과하고 진공 건조하여 4-클로로퀴나졸린-6-올 (3.0 g, 68% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[0456]

단계 3: 4-((4-히드록시부틸)아미노)퀴나졸린-6-올의 합성

[0457]

[205] 이소프로판올 (20 mL) 중 4-클로로퀴나졸린-6-올 (1.0 g, 5.56 mmol) 및 4-아미노부탄-1-올 (1.0 g, 11.1 mmol)의 용액에 빙냉수에서  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.7 g, 16.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 환류 교반하였다. 얻어진 혼합물 중발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 20:1, v/v) 4-((4-히드록시부틸)아미노)퀴나졸린-6-올 (0.8 g, 62% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0458]

단계 4: 2,3,4,5-테트라히드로-[1,3]디아제페노[1,2-*c*]퀴나졸린-11-올의 합성

[0459]

[206]  $\text{SOCl}_2$  (10 mL) 중 4-((4-히드록시부틸)아미노)퀴나졸린-6-올 (800 mg, 3.43 mmol)의 용액을 2 시간 동안

환류 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔사에  $\text{Et}_3\text{N}$  (6 mL) 및  $\text{CHCl}_3$  (30 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3일간 환류 교반하였다. 얻어진 혼합물 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 30:1, v/v) 2,3,4,5-테트라하이드로-[1,3]디아제피노[1,2-c]퀴나졸린-11-올 (300 mg, 41% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0460] 단계 5: 2-플루오로-6-((2,3,4,5-테트라하이드로-[1,3]디아제피노[1,2-c]퀴나졸린-11-일)옥시)벤조니트릴의 합성

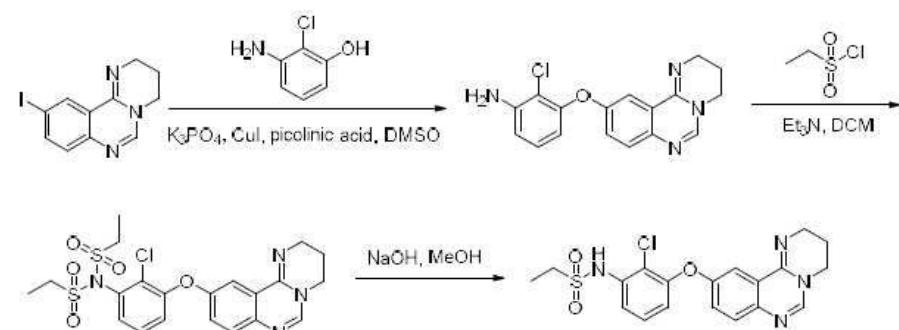
[207] 60%  $\text{NaH}$  (미네랄 오일 중 40%, 45 mg, 1.12 mmol)를 0°C DMF (20 mL) 중 2,3,4,5-테트라하이드로-[1,3]디아제피노[1,2-c]퀴나졸린-11-올 (200 mg, 0.93 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을  $\text{N}_2$ 로 탈기하고 실온에서 30분간 교반하였다. 이어서 2,6-디플루오로벤조니트릴 (130 mg, 0.93 mmol)를 첨가하고 혼합물을  $\text{N}_2$  하 실온에서 2 시간 교반하였다. 얻어진 혼합물 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 20:1, v/v) 2-플루오로-6-((2,3,4,5-테트라하이드로-[1,3]디아제피노[1,2-c]퀴나졸린-11-일)옥시)벤조니트릴 (100 mg, 32% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0462] 단계 6:  $N$ -(2-시아노-3-((2,3,4,5-테트라하이드로-[1,3]디아제피노[1,2-c]퀴나졸린-11-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[208] 60%  $\text{NaH}$  (미네랄 오일 중 40%, 16 mg, 0.40 mmol)를 0°C DMF (10 mL) 중 프로판-1-설폰아미드 (44 mg, 0.36 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을  $\text{N}_2$ 로 탈기하고 실온에서 30 분간 교반하였다. 이어서 2-플루오로-6-((2,3,4,5-테트라하이드로-[1,3]디아제피노[1,2-c]퀴나졸린-11-일)옥시)벤조니트릴 (60 mg, 0.18 mmol)을 첨가하고  $\text{N}_2$  하 100°C에서 혼합물을 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 잔사를 플래쉬 컬럼 (ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) 정제하여  $N$ -(2-시아노-3-((2,3,4,5-테트라하이드로-[1,3]디아제피노[1,2-c]퀴나졸린-11-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (18 mg, 23 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.35 (br, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J$  = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.55-6.52 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 4H), 3.07 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.94-1.92 (m, 4H), 1.80-1.74 (m, 2H), 0.99 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: 438.2 [M+1]<sup>+</sup>

[0464] 실시예 29:  $N$ -(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)에탄설폰아미드 (화합물 37)의 제조

[0465] 반응식 29



[0466]

단계 1: 2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)아닐린의 합성

[209] DMSO (20 mL) 중 10-요오도-3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린 (2.0 g, 6.43 mmol), 3-아미노-2-클로로페닐 (1.85 g, 12.86 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (4.1 g, 19.3 mmol),  $\text{CuI}$  (366 mg, 1.93 mmol) 및 피콜린산 (79 mg, 0.64 mmol)의 용액을  $\text{N}_2$  하 90°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후,  $\text{EtOAc}$ 를 첨가하고 혼합물을 여과한 다음, 케익을  $\text{EtOAc}$ 로 세척하고, 여액(filtrate)을 물 (50 mL)에 첨가하고  $\text{EtOAc}$  (100 mL x 3)로 세척한 다음, 결합된 유기층들을 식염수로 세척, 건조하고 농축시켜 2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)아닐린 (800 mg, 38% 수율)을 녹색 고체로서 수득하였다.

[0469] 단계 2:  $N$ -(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)- $N$ -(에틸설포닐)에탄설폰아미드의 합성

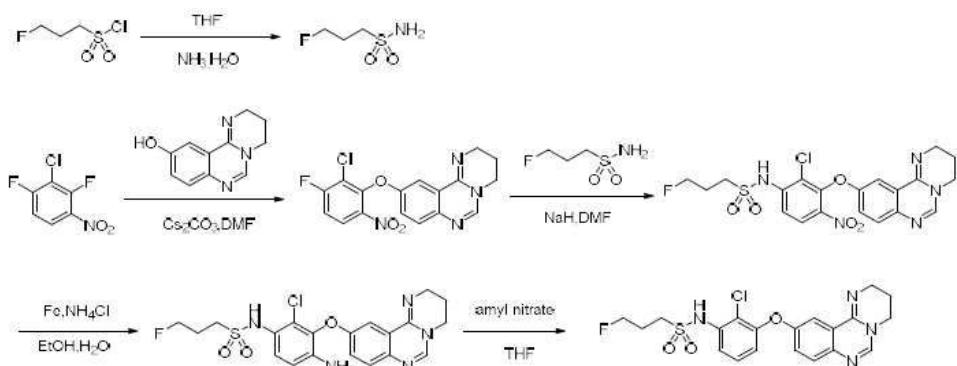
[0470] [210] DCM (50 mL) 중 2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)아닐린 (1.0 g, 3.1 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (3.7 g, 36.6 mmol)의 용액에 0°C에서 에탄설포닐 클로라이드 (3.9 g, 30.4 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 16 시간 교반하였다. LCMS는 76%의 N-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-N-(에틸설포닐)에탄설폰아미드 및 8%의 2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)아닐린을 나타냈으며 용매를 제거하고, 잔사를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0471] 단계 3: N-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)에탄설폰아미드의 합성

[0472] [211] MeOH (20 mL) 중 N-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-N-(에틸설포닐)에탄설폰아미드 (1.56 g, 3.07 mmol)의 용액에 NaOH (245 mg, 6.13 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 교반하자, LCMS는 반응이 완결되지 않았음을 나타내었고, NaOH (1.0 g, 25 mmol)를 첨가하고 2 시간 후, LCMS는 반응 완결을 나타내었다. pH = 6~7이 될 때까지 진한 HCl을 첨가하고, 혼합물을 DCM (200 mL x 3)으로 추출하고 결합된 유기층들을 건조 및 농축한 다음 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH = 150/1 + 0.5% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) N-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)에탄설폰아미드 (660 mg, 52% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.81 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.03 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 419.2.

[0473] 실시예 30: N-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-플루오로프로판-1-설폰아미드 (화합물 38)의 제조

[0474] 반응식 30



[0475]

[0476] 단계 1: 3-플루오로프로판-1-설폰아미드의 합성

[0477] [212] THF (3 mL) 중 3-플루오로프로판-1-설포닐 클로라이드 (700 mg, 4.36 mmol)의 용액을 0°C에서 NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (20 mL)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 3-플루오로프로판-1-설폰아미드 (560 mg, 91% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0478] 단계 2: 10-(2-클로로-3-플루오로-6-니트로페녹시)-3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린의 합성

[0479] [213] DMF (40 mL) 중 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로벤젠 (3.84 g, 20 mmol), 3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-올 (2.0 g, 10 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.48 g, 20 mmol)의 혼합물을 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 30:1, v/v) 10-(2-클로로-3-플루오로-6-니트로페녹시)-3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린 (2.49 g, 66% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0480] 단계 3: N-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-4-니트로페닐)-3-플루오로프로판-1-설폰아미드의 합성

[0481] [214] DMF (10 mL) 중 3-플루오로프로판-1-설폰아미드 (300 mg, 2.12 mmol)의 용액에 NaH (94 mg, 2.34 mmol, 미네랄 오일 중 60%)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 다음, 10-(2-클로로-3-플루

오로-6-니트로페녹시)-3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린 (717 mg, 1.91 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물 실온에서 밤새 교반하고 MeOH (2 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 50:1 내지 10:1, v/v) *N*-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-4-니트로페닐)-3-플루오로프로판-1-설폰아미드 (570 mg, 54% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0482] 단계 4: *N*-(4-아미노-2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-플루오로프로판-1-설폰아미드의 합성

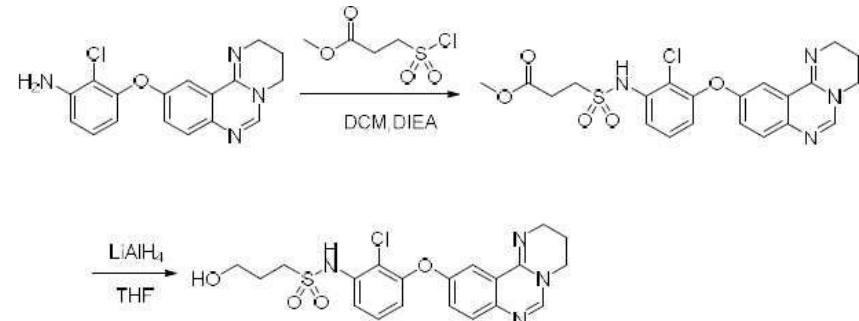
[215] EtOH (15 mL) 및 H<sub>2</sub>O (5 mL) 중 *N*-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-4-니트로페닐)-3-플루오로프로판-1-설폰아미드 (570 mg, 1.15 mmol), Fe (330 mg, 5.75 mmol) 및 NH<sub>4</sub>Cl (432 mg, 8.06 mmol)의 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 50:1 내지 10:1, v/v) *N*-(4-아미노-2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-플루오로프로판-1-설폰아미드 (480 mg, 89% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0484] 단계 5: *N*-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-플루오로프로판-1-설폰아미드의 합성

[216] THF (15 mL) 중 *N*-(4-아미노-2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-플루오로프로판-1-설폰아미드 (480 mg, 1.03 mmol) 및 아밀 니트레이트 (1.21 g, 10.3 mmol)의 혼합물을 N<sub>2</sub> 하 70°C에서 밤새 교반하였다. 대부분의 휘발성 물질을 제거한 후, 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 *N*-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-플루오로프로판-1-설폰아미드 (17 mg, 3.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): *δ* 7.72 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 6.93 (dd, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 4.57 (dt, *J* = 47.2, 6.0 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) *m/z*: 451.3.

[0486] 실시예 31: *N*-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-히드록시프로판-1-설폰아미드 (화합물 39)의 제조

[0487] 반응식 31



[0488] 단계 1: 메틸 3-(*N*-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)설파모일)프로파노에이트의 합성

[217] DCM (10 mL) 중 2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)아닐린 (100 mg, 0.31 mmol), 메틸 3-(클로로설파닐)프로파노에이트 (86 mg, 0.46 mmol), 및 DIEA (80 mg, 0.61 mmol)의 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 50:1 내지 30:1, v/v) 메틸 3-(*N*-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)설파모일)프로파노에이트 (100 mg, 68% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0491] 단계 2: *N*-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-페리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-히드록시프로판-1-설폰아미드의 합성

[0492]

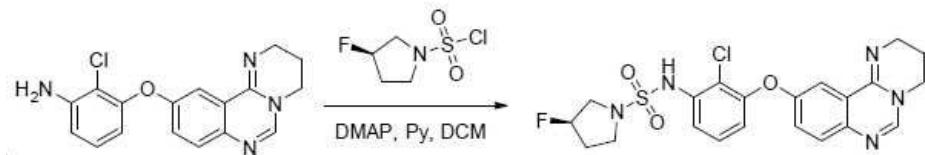
[218] THF (10 mL) 중 메틸 3-(*N*-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2*H*-파리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)설파모일)프로파노에이트 (100 mg, 0.21 mmol)의 혼합물에 LiAlH<sub>4</sub> (40 mg, 1.1 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 교반하였다. MeOH 및 EtOAc를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반하고, 혼합물을 여과한 다음 여액을 증발시키고 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 *N*-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2*H*-파리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-히드록시프로판-1-설폰아미드 (TFA 염, 17 mg, 14% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.73 (br s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 1H), 4.29 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 449.3.

[0493]

실시예 32: (*R*)-*N*-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2*H*-파리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-플루오로파롤리딘-1-설폰아미드 (화합물 40)의 제조

[0494]

반응식 32



[0495]

[0496]

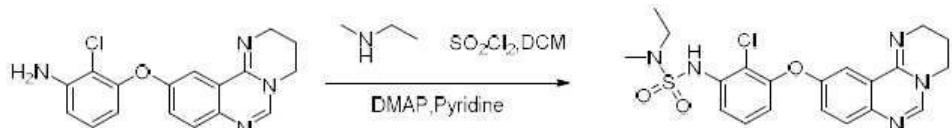
[219] DCM (5 mL) 중 2-클로로-3-((3,4-디히드로-2*H*-파리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)아닐린 (120 mg, 0.37 mmol) 및 DMAP (2.2 mg) 및 파리딘 (2 mL)의 용액에 (*R*)-3-플루오로파롤리딘-1-설포닐 클로라이드 (630 mg, 3.3 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 2시간 교반하였다. 혼합물을 MeOH (2 mL)로 켄칭하고 농축시켰다. 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 (*R*)-*N*-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2*H*-파리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-플루오로파롤리딘-1-설폰아미드 (8.0 mg, 4.5% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.25 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 5.24 (dt, *J* = 52.8, 3.6 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.61-3.30 (m, 4H), 2.29-1.97 (m, 4H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 478.1.

[0497]

실시예 33: *N*-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2*H*-파리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-*N*-에틸-*N*-메틸아미노-1-설폰아미드 (화합물 41)의 제조

[0498]

반응식 33



[0499]

[0500]

[220] DCM (10 mL) 중 SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.14 g, 8.47 mmol)의 혼합물에 *N*-메틸에탄아민 (500 mg, 8.47 mmol)을 0°C에서 서서히 첨가하고, N<sub>2</sub> 하 0°C에서 혼합물을 30분간 교반하였다. 혼합물을 파리딘 (5 mL) 중 2-클로로-3-((3,4-디히드로-2*H*-파리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)아닐린 (100 mg, 0.31 mmol) 및 DMAP (2 mg, 0.01 mmol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 증발시키고, 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 *N*-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2*H*-파리미도[1,2-*c*]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-*N*-에틸-*N*-메틸아미노-1-설폰아미드 (TFA 염, 2.7 mg, 1.5% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.26 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.31-2.25 (m, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 448.1.

[0501]

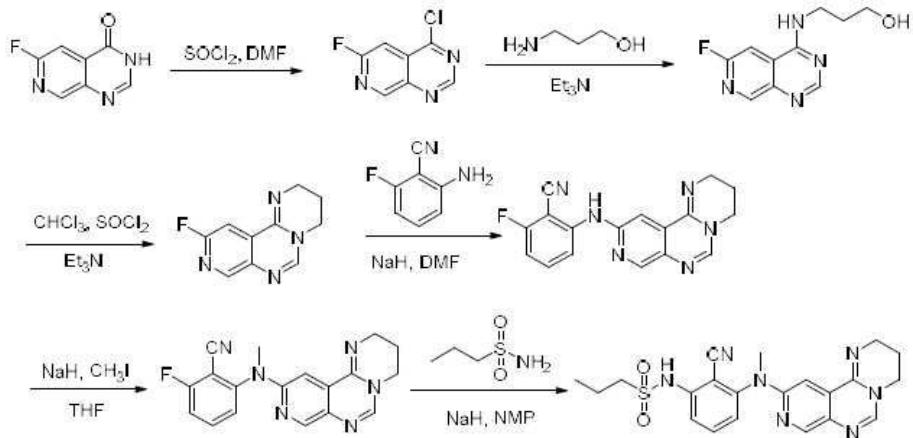
실시예

34:

**N-(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2H-피리도[4,3-e]피리미도[1,2-c]피리미딘-10-일)(메틸)아미노)페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 42)의 제조**

[0502]

## 반응식 34



[0503]

## 단계 1: 4-클로로-6-플루오로피리도[3,4-d]피리미딘의 합성

[0505]

[221]  $\text{SOCl}_2$  (20 mL) 중 6-플루오로피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온(1.0 g, 6.1 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  하에 DMF (3 방울)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90°C에서 48 시간 교반하였다. 혼합물을 증발시켜 4-클로로-6-플루오로피리도[3,4-d]피리미딘 (1.1 g, 100% 수율)을 얻었다.

[0506]

## 단계 2: 3-((6-플루오로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)프로판-1-올의 합성

[0507]

[222] 3-아미노프로판-1-올 (20 mL) 중 4-클로로-6-플루오로피리도[3,4-d]피리미딘 (1.1 g, 6.01 mmol)의 용액에  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.8 g, 18.03 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 20분간 교반하였다. 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 플래쉬 크로마토그래피 정제하여 (PE/EtOAc 5:1 내지 DCM/MeOH 20:1, v/v) 3-((6-플루오로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)프로판-1-올 (1.33 g, 100% 수율)을 얻었다.

[0508]

## 단계 3: 10-플루오로-3,4-디히드로-2H-피리도[4,3-e]피리미도[1,2-c]피리미딘의 합성

[0509]

[223]  $\text{CHCl}_3$  (15 mL) 중 3-((6-플루오로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)프로판-1-올 (1.33 g, 6.1 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  하에  $\text{SOCl}_2$  (3 mL)를 적가하였다. 얻어진 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 증발 건조시켰다. 잔사에  $\text{CHCl}_3$  (15 mL),  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.46 g, 24.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 플래쉬 크로마토그래피 정제하여 (PE/EtOAc 5:1 내지 DCM/MeOH 20:1, v/v) 10-플루오로-3,4-디히드로-2H-피리도[4,3-e]피리미도[1,2-c]피리미딘 (2.0 g, 조절)을 수득하였다.

[0510]

## 단계 4: 2-((3,4-디히드로-2H-피리도[4,3-e]피리미도[1,2-c]피리미딘-10-일)아미노)-6-플루오로벤조니트릴의 합성

[0511]

[224] DMF (10 mL) 중 10-플루오로-3,4-디히드로-2H-피리도[4,3-e]피리미도[1,2-c]피리미딘 (400 mg, 2.0 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  하에  $\text{NaH}$  (360 mg, 9.0 mmol, 미네랄 오일 중 60%)를 첨가하였다. 혼합물을  $\text{N}_2$  하에 실온에서 15분간 교반하였다. 이어서 2-아미노-6-플루오로벤조니트릴 (272 mg, 2.0 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을  $\text{N}_2$  하 60°C에서 48 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 정제하여 (PE/EtOAc 2:1 내지 DCM/MeOH 20:1, v/v) 2-((3,4-디히드로-2H-피리도[4,3-e]피리미도[1,2-c]피리미딘-10-일)아미노)-6-플루오로벤조니트릴 (140 mg, 22% 수율)을 수득하였다.

[0512]

## 단계 5: 2-((3,4-디히드로-2H-피리도[4,3-e]피리미도[1,2-c]피리미딘-10-일)(메틸)아미노)-6-플루오로벤조니트릴의 합성

[0513]

[225] 건조 THF (12 mL) 중 2-((3,4-디히드로-2H-피리도[4,3-e]피리미도[1,2-c]피리미딘-10-일)아미노)-6-플루오로벤조니트릴 (200 mg, 0.64 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  하에  $\text{NaH}$  (33 mg, 0.83 mmol, 미네랄 오일 중 60%)를 첨가하

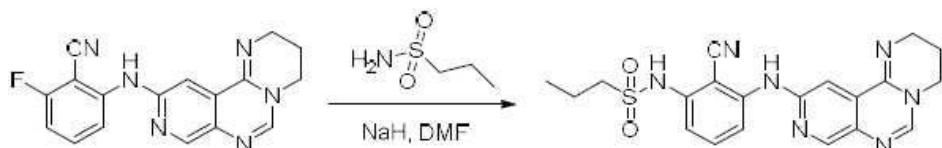
였다. 혼합물을  $N_2$  하에 0°C에서 30분간 교반하였다. 이어서  $CH_3I$  (90 mg, 0.64 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을  $N_2$  하에 실온에서 2 시간 교반하였다. 혼합물을 증발시키고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc 2:1 내지 DCM/MeOH 20:1, v/v) 2-((3,4-디히드로-2H-페리도[4,3-e]페리미도[1,2-c]페리미딘-10-일)(메틸)아미노)-6-플루오로벤조니트릴 (100 mg, 48% 수율)을 수득하였다.

[0514] 단계 6: *N*-(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2H-페리도[4,3-e]페리미도[1,2-c]페리미딘-10-일)(메틸)아미노)페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성

[226] NMP (6 mL) 중 2-((3,4-디히드로-2H-페리도[4,3-e]페리미도[1,2-c]페리미딘-10-일)(메틸)아미노)-6-플루오로벤조니트릴 (100 mg, 0.3 mmol)의 용액에  $N_2$  하에 NaH (120 mg, 3.0 mmol, 미네랄 오일 중 60%)를 첨가하였다. 혼합물을  $N_2$  하에 0°C에서 15분간 교반하였다. 이어서 프로판-1-설폰아미드 (369 mg, 3.0 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다.  $N_2$  하에 결과물을 100°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시키고 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 *N*-(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2H-페리도[4,3-e]페리미도[1,2-c]페리미딘-10-일)(메틸)아미노)페닐)프로판-1-설폰아미드 (10.0 mg, 5% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.52 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J$  = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J$  = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.06 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 3.60 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.05 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). LCMS ( $M+H^+$ ) m/z: 438.1.

[0516] 실시예 35: *N*-(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2H-페리도[4,3-e]페리미도[1,2-c]페리미딘-10-일)아미노)페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 43)의 제조

### 반응식 35

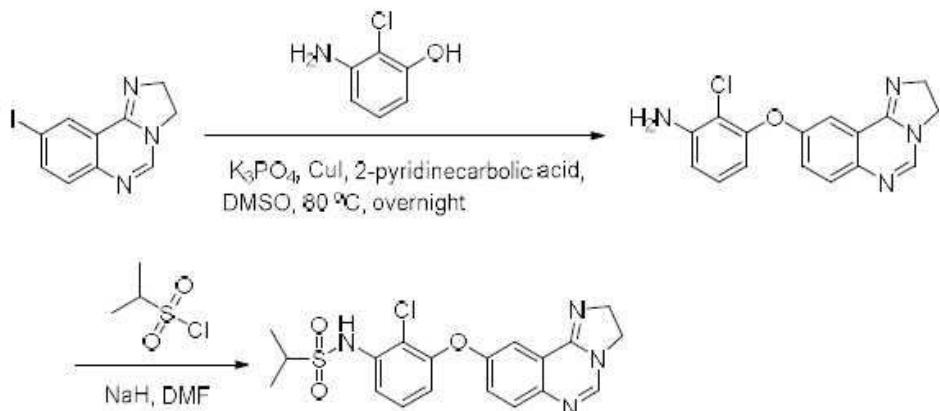


[0517]

[227] DMF (5.0 mL) 중 2-((3,4-디히드로-2H-페리도[4,3-e]페리미도[1,2-c]페리미딘-10-일)아미노)-6-플루오로벤조니트릴 (120 mg, 0.37 mmol) 및 프로판-1-설폰아미드 (54 mg, 0.44 mol)의 용액에 NaH (22 mg, 0.55 mmol, 미네랄 오일 중 60%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 밤새 교반하였다. 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 *N*-(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2H-페리도[4,3-e]페리미도[1,2-c]페리미딘-10-일)아미노)페닐)프로판-1-설폰아미드 (7.0 mg, 5% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) :  $\delta$  10.19 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (dd,  $J$  = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 3.55 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 0.99 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H). LCMS ( $M+H^+$ ) m/z: 424.2.

[0519] 실시예 36: *N*-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-2-설폰아미드 (화합물 44)의 제조

## 반응식 36



[0520]

단계 1: 2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)아닐린의 합성

[0521]

[228] DMSO (20.0 mL) 중 9-요오도-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 (1.0 g, 3.36 mmol) 및 3-아미노-2-클로로페놀 (0.96 g, 6.73 mmol)의 용액에 CuI (64 mg, 0.34 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.40 g, 6.60 mmol), 2-피리딘카르볼산 (41 mg, 0.34 mmol)을 첨가하였다. N<sub>2</sub> 하에 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 DCM (100 mL x 3)으로 물 (30.0 mL)로부터 추출하고, 유기층을 식염수 (50 mL x 2)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조, 여과하고 진공 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 증발시키고 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 50:1, v/v) 2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)아닐린 (0.6 g, 60% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[0522]

단계 2: N-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-2-설휤아미드의 합성

[0523]

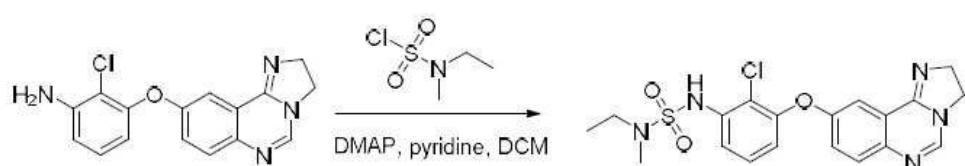
[229] DMF (5 mL) 중 2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)아닐린 (200 mg, 0.64 mmol)의 용액에 NaH (256 mg, 6.4 mmol, 미네랄 오일 중 60%)를 0°C에서 N<sub>2</sub> 하에 첨가하고 혼합물을 0°C에서 0.5 시간 교반하였다. 프로판-2-설휤 클로라이드 (454 mg, 3.2 mmol)을 이 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 MeOH (1.0 mL)로 켄칭하고 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 N-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-2-설휤아미드 (TFA 염, 4.5 mg, 1.3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.72 (br, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45–7.37 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.94 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.38–3.31 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). LCMS (M+H)<sup>+</sup> m/z: 419.2.

[0524]

실시예 37: N-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-N-에틸-N-메틸아미노-1-설휤아미드 (화합물 45)의 제조

[0525]

반응식 37



[0526]

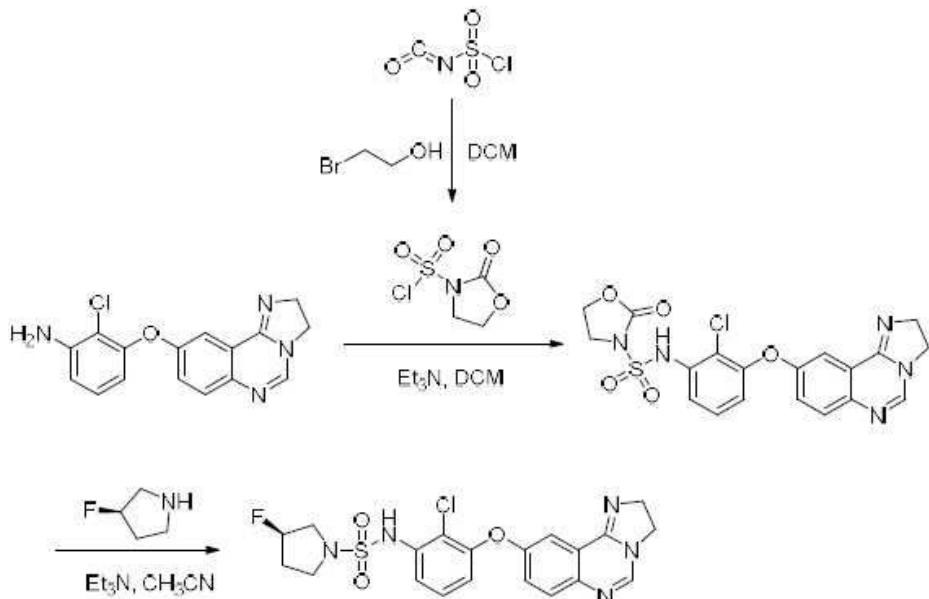
[230] DCM (20 mL) 중 2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)아닐린 (150 mg, 0.48 mmol)의 용액에 DMAP (3.0 mg, 0.05 mmol) 에틸(메틸)설휤모일 클로라이드 (136 mg, 1.44 mmol) 및 피리딘 (75 mg, 0.96 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 4일간 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 ○용매를 제거하였다. 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 N-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-N-에틸-N-메틸아미노-1-설휤아미드

(TFA 염, 18.0 mg, 7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.45 (br, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s 1H), 7.48–7.46 (m, 2H), 7.15 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 4.66 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 4.12 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 3.17–3.12 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.03 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). LCMS ( $\text{M}+\text{H}^+$ )  $m/z$ : 434.3.

[0529]

실시예 38: (*R*)-*N*-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-설폰아미드 (화합물 46)의 제조

### 반응식 38



[0530]

단계 1: *N*-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-3-설폰아미드의 합성

[0532]

[231] DCM (50 mL) 중 클로로설포닐 이소시아네이트 (9.07 g, 64 mmol)의 ○용액에  $\text{N}_2$  하에 2-브로모에탄-1-올 (7.93 g, 64 mmol)을  $-5^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 혼합물을  $-5$ – $0^\circ\text{C}$ 에서 2 시간 교반하였다. DCM (100 mL) 중 2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)아닐린 (1.0 g, 3.2 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (8.74 mL, 64 mmol)의 용액을  $\text{N}_2$  하에 상기 용액에  $0^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 혼합물을  $10^\circ\text{C}$ 에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH = 10/1, v/v) *N*-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-3-설폰아미드 (800 mg, 54% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0533]

단계 2: (*R*)-*N*-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-설폰아미드의 합성

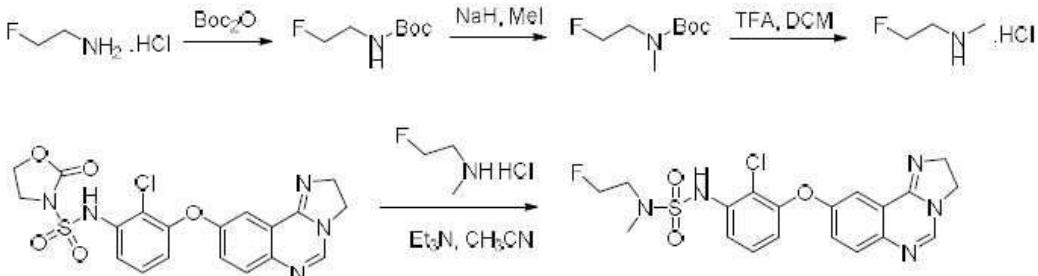
[0534]

[232] 아세토니트릴 (5 mL) 중 *N*-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-3-설忪아미드 (120 mg, 0.26 mmol) 및 (*R*)-3-플루오로피롤리딘 (231 mg, 2.6 mmol)의 용액에 Et<sub>3</sub>N (78 mg, 0.78 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을  $120^\circ\text{C}$ 에서 마이크로웨이 처리하면서 40분간 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 (*R*)-*N*-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-설忪아미드 (TFA 염, 43.5 mg, 29% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.39 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (t,  $J$  = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.54–7.44 (m, 2H), 7.17 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.31 (d,  $J$  = 54 Hz, 1H), 4.67 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 4.12 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 3.34–3.30 (m, 4H), 2.14–1.97 (m, 2H). LCMS ( $\text{M}+\text{H}^+$ )  $m/z$ : 464.2.

[0535]

실시예 39: *N*-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-(2-플루오로에틸)(메틸)아미노-1-설폰아미드 (화합물 47)의 제조

## 반응식 39



[0536]

[0537]

## 단계 1: 3차-부틸 (2-플루오로에틸)카르바메이트

[0538]

[233] THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (80 mL/80 mL) 중 2-플루오로에탄-1-아민 염산염 (5.0 g, 0.05 mol)의 용액에  $\text{NaHCO}_3$  (16.8 g, 0.2 mol)를 0°C에서 첨가하였다. 5 분 후,  $\text{Boc}_2\text{O}$  (12.4 mL, 0.05 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 농축하고,  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL)로 희석한 다음 DCM (100 mL x 3)으로 추출하고, 결합된 유기층들을  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL)로 세척한 다음  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 농축에 의해 3차-부틸 (2-플루오로에틸)카르바메이트 (7.8 g, 96%)가 무색 오일로서 수득되었다.

[0539]

## 단계 2: 3차-부틸 (2-플루오로에틸)(메틸)카르바메이트의 합성

[0540]

[234] 건조된 THF (100 mL) 중 3차-부틸 (2-플루오로에틸)카르바메이트 (7.8 g, 47.8 mmol)의 용액에  $\text{NaH}$  (2.25 g, 71.7 mmol, 미네랄 오일 중 60%)를  $\text{N}_2$  하, 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 0.5 시간 교반하였다.  $\text{MeI}$  (10.1 g, 71.7 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL)로 켄칭하고 농축하였다. 잔사를 DCM 및 물 사이에서 분별하였다. 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조 및 농축하여 3차-부틸 (2-플루오로에틸)(메틸)카르바메이트 (crude, 9.2 g, 100%)를 오일로서 수득하였다.

[0541]

## 단계 3: 2-플루오로-N-메틸에탄-1-아민 염산염의 합성

[0542]

[235] DCM (20 mL) 중 3차-부틸 (2-플루오로에틸)(메틸)카르바메이트 (8.8 g, 49.7 mmol)의 용액에 TFA (20 mL)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 잔사를  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  (2M, 20 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 농축하고 잔사를  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL x 2)로 세척하였다. 고체를 진공 건조하여 2-플루오로-N-메틸에탄-1-아민 염산염 (5.0 g, 89%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0543]

단계 4: *N*-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-(2-플루오로에틸)(메틸)아미노-1-설폰아미드의 합성

[0544]

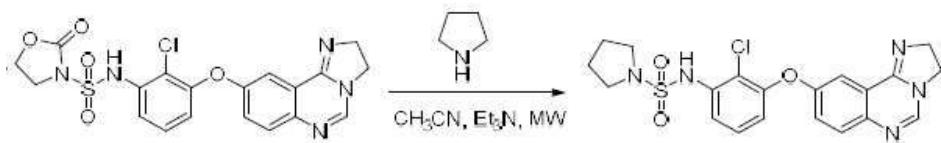
[236]  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 mL) 중 *N*-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-3-설폰아미드 (100 mg, 0.22 mmol) 및 2-플루오로-N-메틸에탄-1-아민 염산염 (237 mg, 2.1 mmol)의 혼합물에  $\text{Et}_3\text{N}$  (212 mg, 2.1 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 처리 하에 120°C에서 40분간 교반하였다. 용매 제거 후, 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 *N*-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-(2-플루오로에틸)(메틸)아미노-1-설폰아미드 (TFA 염, 6.7 mg, 5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.61 (br s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J$  = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.17 (dd,  $J$  = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 4.70-4.65 (m, 2H), 4.51 (dt,  $J$  = 47.2, 4.8 Hz, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.41 (dt,  $J$  = 26.8, 4.8 Hz, 1H), 3.38 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H). LCMS ( $\text{M}+\text{H}^+$ )  $m/z$ : 452.2.

[0545]

실시예 40: *N*-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-설폰아미드 (화합물 48)의 제조

[0546]

## 반응식 40



[0547]

[0548]

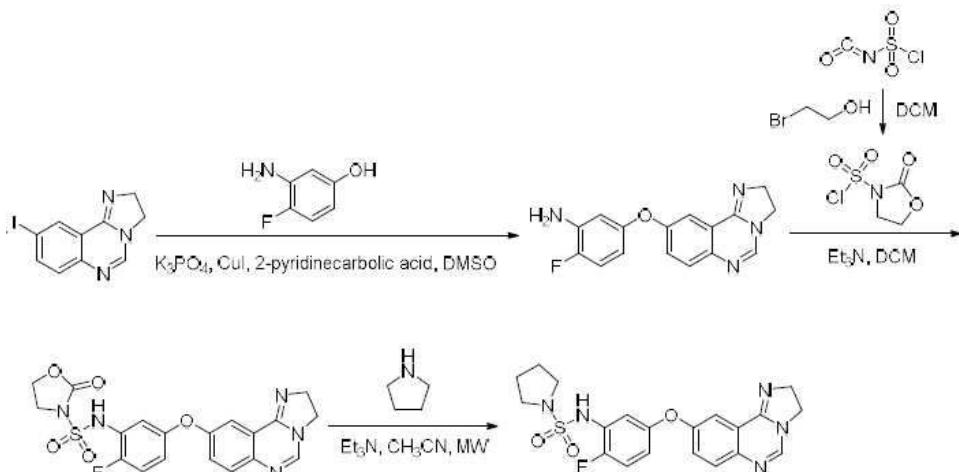
[237]  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mL) 중  $N$ -(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-3-설폰아미드 (50 mg, 0.11 mmol), 피롤리딘 (16 mg, 0.22 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$  (34 mg, 0.33 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 처리 하에  $120^\circ\text{C}$ 에서 1 시간 가열하였다. 혼합물을 중발시키고 잔사를 예비-HPLC로 정제하여  $N$ -(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)피롤리딘-1-설폰아미드 (10 mg, 20% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.03 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.33 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.30 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 4.04 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 3.31-3.28 (m, 4H), 1.86-1.83 (m, 4H). LCMS ( $\text{M}+\text{H}^+$ )  $m/z$ : 446.1.

[0549]

실시예 41:  $N$ -(5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)피롤리딘-1-설폰아미드 (화합물 49)의 제조

[0550]

## 반응식 41



[0551]

단계 1: 5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로아닐린

[0553]

[238] DMSO 중 9-요오도-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 (1.0 g, 3.37 mmol) 및 3-아미노-4-플루오로페놀 (0.85 g, 6.73 mmol)의 용액에  $\text{CuI}$  (64 mg, 0.34 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2.14 g, 10.11 mmol), 2-페리딘카르볼산 (41 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을  $\text{N}_2$  하에  $80^\circ\text{C}$ 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 DCM과 물 사이에서 분별시켰다. 유기층을 식염수로 세척하고 (50 mL x 2),  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 얻어진 혼합물을 농축하고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 대지 50:1, v/v) 5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로아닐린 (0.6 g, 60% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[0554]

단계 2:  $N$ -(5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-3-설폰아미드의 합성

[0555]

[239] DCM (20 mL) 중 클로로설포닐 이소시아네이트 (104 mg, 0.74 mmol)의 용액에 2-브로모에탄-1-올 (92 mg, 0.74 mmol)을  $-5^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 혼합물을  $-5\text{--}0^\circ\text{C}$ 에서 2 시간 교반하였다. DCM (10 mL) 중 5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로아닐린 (200 mg, 0.67 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$  (135 mg, 1.34 mmol)의 용액을  $\text{N}_2$  하에 상기 용액에  $0^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 혼합물을  $10^\circ\text{C}$ 에서 4 시간 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH = 30/1, v/v)  $N$ -(5-((2,3-디히드로이미다조

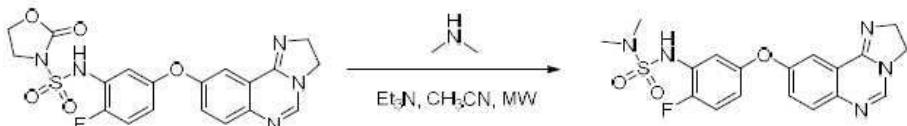
[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-3-설폰아미드 (50 mg, 17% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0556] 단계 3: N-(5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)파롤리딘-1-설폰아미드의 합성

[240] 아세토니트릴 (5 mL) 중 N-(5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-3-설폰아미드 (50 mg, 0.11 mmol) 및 파롤리딘 (80 mg, 1.12 mmol)의 용액에 Et<sub>3</sub>N (33 mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 처리하면서 150°C에서 1 시간 교반하였다. 혼합물을 농축하여 용매를 제거하였다. 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 N-(5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)파롤리딘-1-설폰아미드 (TFA 염, 10 mg, 16% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.43 (br, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 4.69 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.14 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.17-3.13 (m, 4H), 1.77-1.73 (m, 4H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 430.3.

[0558] 실시예 42: N-(5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)-N,N-디메틸아미노-1-설폰아미드 (화합물 50)의 제조

[0559] 반응식 42

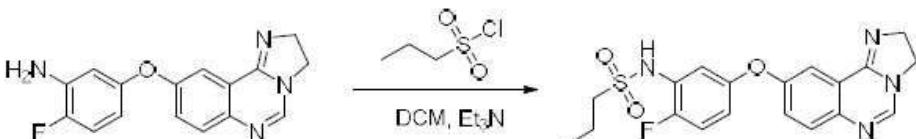


[0560]

[241] 아세토니트릴 (5 mL) 중 N-(5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-3-설폰아미드 (50 mg, 0.11 mmol) 및 디메틸아민/THF (0.5 mL)의 용액에 Et<sub>3</sub>N (34 mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 처리하여 150°C에서 60 분간 교반하였다. 혼합물을 농축하여 용매를 제거하였다. 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 N-(5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)-N,N-디메틸아미노-1-설폰아미드 (TFA 염, 12 mg, 21% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.41 (br, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 4.68 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.14 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 6H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 404.2.

[0562] 실시예 43: N-(5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 51)의 제조

[0563] 반응식 43



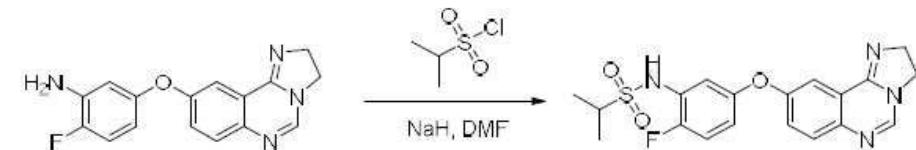
[0564]

[242] DCM (10 mL) 중 5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로아닐린 (100 mg, 0.33 mmol), 프로판-1-설포닐 클로라이드 (433.6 mg, 3.04 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (411 mg, 4.05 mmol)의 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeOH (10 mL) 및 aq. NaOH (10 mL, 2N)를 잔사에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 교반하였다. 반응 완결 후, pH = 6~7이 될 때까지 진한 HCl을 혼합물에 첨가하였다. 휘발성 물질 제거 후, 잔사를 DCM/MeOH (10/1)로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 농축에 의해 조질의 생성물이 얻어졌고, 이를 예비-HPLC로 정제하여 N-(5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드 (TFA 염, 62.8 mg, 37% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):

$\delta$  11.49 (br, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J$  = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 4.69 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 4.14 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 3.14 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H), 0.96 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). LCMS ( $M+H^+$ )  $m/z$ : 403.2.

[0566] 실시예 44: *N*-(5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-2-설폰아미드 (화합물 52)의 제조

반응식 44



[0568]

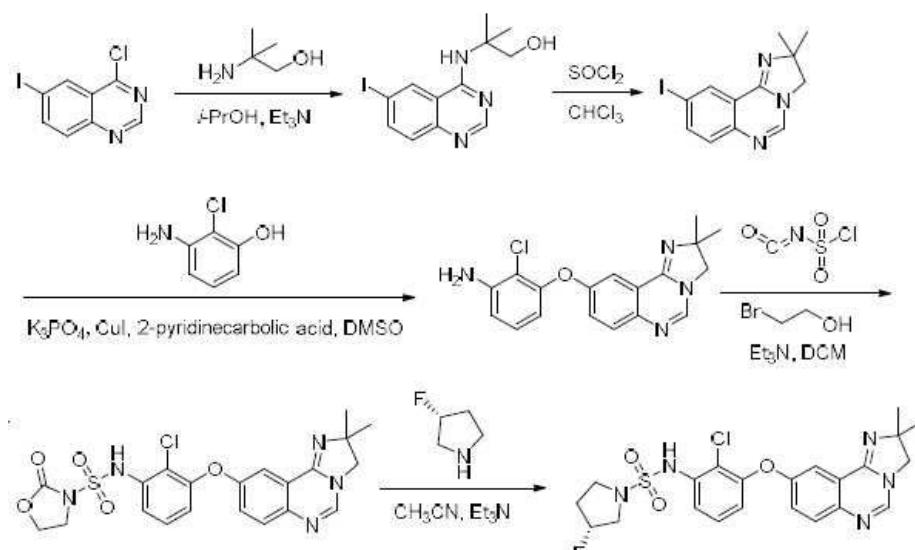
[243] DMF (5 mL) 중 5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로아닐린 (100 mg, 0.33 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일 중 60%, 270 mg, 6.7 mmol, 미네랄 오일 중 60%)를  $N_2$  하, 0°C에서 첨가하고 혼합물을 0°C에서 0.5 시간 교반하였다. 프로판-2-설포닐 클로라이드 (430 mg, 3.0 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 MeOH (1.0 mL)로 켄칭하고 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔사를 DCM과 물 사이에서 분별시켰다. 유기층을 농축하고 예비-HPLC로 정제하여 *N*-(5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-2-설폰아미드 (TFA 염, 4.6 mg, 3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.83 (br, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.25 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 4.11 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 2H), 3.90 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 3.32-3.30 (m, 1H), 1.25 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H). LCMS ( $M+H^+$ )  $m/z$ : 403.2.

[0570]

실시예 45: (*R*)-*N*-(2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-3-플루오로페롤리딘-1-설폰아미드 (화합물 53)의 제조

[0571]

반응식 45



[0572]

단계 1: 2-((6-요오도퀴나졸린-4-일)아미노)-2-메틸프로판-1-올의 합성

[0573]

[244] *i*-PrOH (30.0 mL) 중 4-클로로-6-요오도퀴나졸린 (3.0 g, 10.3 mmol) 및 2-아미노-2-메틸프로판-1-올 (1.8 g, 20.6 mmol)의 용액에 Et<sub>3</sub>N (2.1 g, 20.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각하고 고체를 여과하여 2-((6-요오도퀴나졸린-4-일)아미노)-2-메틸프로

판-1-올 (3.5 g, 100% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0575] 단계 2: 9-요오도-2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린의 합성

[245] CHCl<sub>3</sub> (10.0 mL) 중 2-((6-요오도퀴나졸린-4-일)아미노)-2-메틸프로판-1-올 (3.5 g, 10.2 mmol)의 용액에 SOCl<sub>2</sub> (20.0 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류 교반하였다. 얻어진 혼합물을 농축하여 잔사에 MeOH 및 DCM을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분간 교반하였다. 고체를 여과하여 9-요오도-2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 (3.3 g, 100% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0577] 단계 3: 2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)아닐린의 합성

[246] DMSO (20.0 mL) 중 9-요오도-2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 (1.0 g, 3.07 mmol) 및 3-아미노-2-클로로페놀 (0.88 g, 6.15 mmol)의 용액에 CuI (176 mg, 0.92 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.94 g, 13.8 mmol), 2-피리딘카르볼산 (114 mg, 0.92 mmol)을 첨가하였다. N<sub>2</sub> 하에 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 DCM (100 mL x 3)으로 추출하고 물 (40.0 mL)로부터, 유기층을 식염수로 세척하고 (60 mL x 2), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조, 여과, 진공 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 증발시켜 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 20:1, v/v) 2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)아닐린 (0.43 g, 41% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[0579] 단계 4: N-(2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-3-설폰아미드의 합성

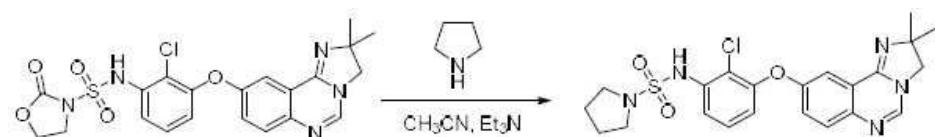
[247] DCM (20 mL) 중 클로로설포닐 이소시아네이트 (333 mg, 2.35 mmol)의 용액에 DCM (5 mL) 중 2-브로모에탄-1-올 (295 mg, 2.35 mmol)의 용액을 0°C에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1 시간 교반한 다음, 이 혼합물을 DCM (15 mL) 중 2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)아닐린 (200 mg, 0.59 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (238 mg, 2.35 mmol)의 교반된 용액에 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 농축에 의해 조질의 생성물을 얻고, 이를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 50:1 내지 10:1, v/v) N-(2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-3-설폰아미드 (100 mg, 35% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0581] 단계 5: (R)-N-(2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-3-플루오로파롤리딘-1-설폰아미드의 합성

[248] CH<sub>3</sub>CN (2 mL) 중 N-(2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-3-설폰아미드 (30 mg, 0.06 mmol), (R)-3-플루오로파롤리딘 (7 mg, 0.07 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (8 mg, 0.07 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 처리 하 120°C에서 1 시간 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 (R)-N-(2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-3-플루오로파롤리딘-1-설폰아미드 (TFA 염, 4 mg, 11% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.47 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 5.25 (dt, J = 50.4, 3.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.61-3.41 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.58 (s, 6H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 492.2.

[0583] 실시예 46: N-(2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)파롤리딘-1-설폰아미드 (화합물 54)의 제조

[0584] 반응식 46



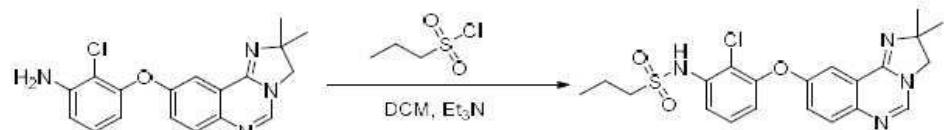
[0585] [249] CH<sub>3</sub>CN (2 mL) 중 N-(2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-

[0586] [249] CH<sub>3</sub>CN (2 mL) 중 N-(2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-

2-옥소옥사졸리딘-3-설폰아미드 (70 mg, 0.14 mmol), 피롤리딘 (13 mg, 0.17 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (18 mg, 0.17 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 처리 하에 120°C에서 1 시간 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 *N*-(2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)피롤리딘-1-설폰아미드 (TFA 염, 6 mg, 7% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.95 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3H), 6.99 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.34-3.28 (m, 4H), 1.86-1.83 (m, 4H), 1.36 (s, 6H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 474.4.

[0587] 실시예 47: *N*-(2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 55)의 제조

[0588] 반응식 47

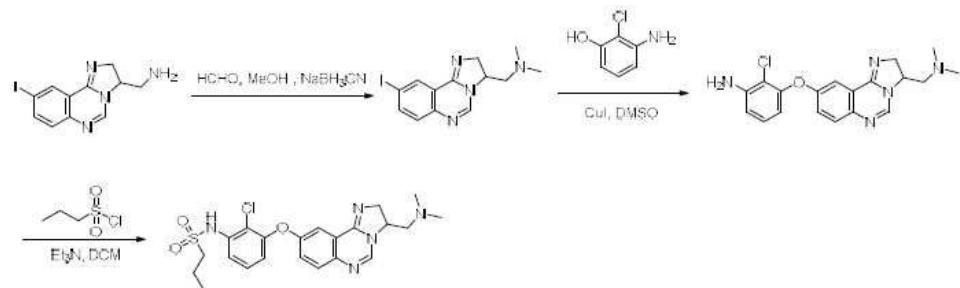


[0589]

[250] DCM (10 mL) 중 2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)아닐린 (100 mg, 0.29 mmol), 프로판-1-설포닐 클로라이드 (378 mg, 2.64 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (357 mg, 3.53 mmol)의 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MeOH (10 mL) 및 aq NaOH (10 mL, 2N)를 잔사에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 교반하였다. pH = 6~7이 될 때까지 진한 HCl을 첨가하였다. 혼합물을 증발시켜 잔사를 DCM/MeOH (10/1)으로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 농축에 의해 조질의 생성물을 얻고, 이를 예비-HPLC로 정제하여 *N*-(2-클로로-3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (TFA 염, 37 mg, 22% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.57 (br s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 447.2.

[0591] 실시예 48: *N*-(2-클로로-3-((3-((디메틸아미노)메틸)-2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (화합물 56)의 제조

[0592] 반응식 48



[0593]

단계 1: 1-(9-요오도-2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-3-일)-N,N-디메틸메탄아민의 합성

[251] MeOH (5 mL) 중 (9-요오도-2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-3-일)메탄아민 (100 mg, 0.31 mmol), 포름알데히드 (5 drops), NaBH<sub>3</sub>CN (40 mg, 0.62 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 결합된 유기층을 식염수로 세척하고(20 mL x 2), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 농축에 의해 조질의 생성물을 얻고, 이를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH 100:1 내지 20:1, v/v) 1-(9-요오도-2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-3-일)-N,N-디메틸메탄아민 (43 mg, 40% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

단계 2: 2-클로로-3-((3-((디메틸아미노)메틸)-2,3-디히드로이미다조[1,2-*c*]퀴나졸린-9-일)옥시)아닐린의 합성

- [0597] [252] DMSO (5 mL) 중 1-(9-요오도-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-3-일)-N,N-디메틸메탄아민 (43 mg, 0.12 mmol), 3-아미노-2-클로로페놀 (34 mg, 0.24 mmol), CuI (3 mg, 0.012 mmol)의 용액을 90°C에서 밤새 교반하였다. 잔사를 예비-HPLC로 정제하여 2-클로로-3-((3-((디메틸아미노)메틸)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)아닐린 (15 mg, 33% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0598] 단계 3: N-(2-클로로-3-((3-((디메틸아미노)메틸)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드의 합성
- [0599] [253] DCM (1 mL) 중 2-클로로-3-((3-((디메틸아미노)메틸)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)아닐린 (15 mg, 0.04 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (10 mg, 0.08 mmol)의 용액에, 프로판-1-설포닐 클로라이드 (5 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 교반하였다. NaOH 수용액 (1 mL, 1 mmol/mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 더 교반하였다. 농축에 의해 조질의 생성물을 얻고, 이를 예비-HPLC로 정제하여 N-(2-클로로-3-((3-((디메틸아미노)메틸)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드 (10.0 mg, 50% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.97 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.45 (s, 6H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 476.2.
- [0600] [254] 본원에 기술된 화합물, 용도 및 방법에 대한 상기 기재된 설명은 당업자로 하여금 본원에 기재된 화합물, 용도 및 방법을 제조하고 사용할 수 있게 하지만, 당업자라면 본원에 개시된 특정 구체예, 방법 및 실시예들에 대해 변형예, 조합 및 등가물이 존재함을 충분히 이해하고 인식할 것이다. 본원에서 제공된 화합물, 용도 및 방법은 따라서 전술한 구체예, 방법 또는 실시예의 개시 범위로 한정되는 것이 아니라 오히려 본원에 제공된 화합물, 용도 및 방법의 범위와 정신 내의 모든 구체예와 방법을 포괄하는 것이다.
- [0601] [255] 본원에 개시된 모든 참고 문헌은 그 전문이 참고로 포함된다.
- [0602] [256] 화학식 (I)의 화합물의 시험관내(*in vitro*) 및 생체내(*in vivo*) 활성을 하기 절차를 사용하여 측정하였다.
- [0603] 생물학적 실시예 B1
- [0604] 항증식 분석(Antiproliferation Assays)
- [0605] [257] CellTiter Glo에 의한 A375 세포주에서 시험 화합물의 시험관내 항증식 연구. 세포를 공기 중 5% CO<sub>2</sub>로 37°C에서 상응하는 배양 배지에서 단층 배양물로서 일상적으로 유지시켰다.
- [0606] [258] 트립신-EDTA 분해에 의해 대수 성장 세포를 수확한다. 신선한 배양 배지에서 세포 펠렛을 재현탁시키고, 필요에 따라 농도를 조정한다 (웰당 세포 밀도는 하기 형태로 열거됨). 트리판 블루 염색에 의한 세포 생존율은 98% 이상이다. 플레이트 맵 (90 μL/웰)에 따라 96웰 플레이트에 세포를 접종한다. 플레이트를 37°C 및 5% CO<sub>2</sub>에서 밤새 인큐베이션한다. 다음날, 플레이트 맵에 따라 10 x 화합물 함유 배지를 준비한다. 10 μL의 10 x 화합물 함유 배지를 분석 플레이트의 각 웰로 옮긴다 (최종 DMSO 농도는 0.5%임). 배지를 부드럽게 혼합하고 37°C 및 5% CO<sub>2</sub>에서 추가로 72 시간 또는 144 시간 동안 배양한다.
- [0607] [259] 제조 지침에 따라 시약을 준비한다. 각 웰에 50 μL CellTiter-Glo 시약을 첨가한다. 오비탈 진탕기에서 2분 동안 내용물을 혼합하여 세포 용해를 유도한다. 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션하여 발광 신호를 안정화시킨다. 투명 플레이트로부터 각각의 웰의 반응 내용물 100 μL를 백색 벽/백색 불투명 96- 웰 플레이트로 옮긴다. Envision에 발광을 기록한다.
- [0608] [260] 발광 척도 [타임 제로(T0), 대조군 성장(C) 및 6가지 농도 수준의 약물 존재 하에서의 시험 성장(Ti)]를 이용하여, 성장 백분율을 각각의 약물 농도 수준에서 계산한다.
- [0609] [261] 백분율 성장 억제 (GI)는: Ti > T0인 농도의 경우 GI (%) = [(Ti-T0)/(C-T0)] x 100이고, Ti < T0인 농도의 경우 GI (%) = [(T0-Ti)/T0] x 100이다. 농도 반응 곡선을 생성하기 위해 4-파라미터 방정식에 맞는 XLFit (Excel) 툴을 사용하여 데이터를 분석하였다. 대조군 세포 성장 (GI50)의 50%를 억제하는 화합물의 농도는, DMSO 처리된 대조군 웰의 순 성장(net growth)의 y=50%일 때 다음 방정식: f(x) = 205 [fit = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))]을 이용한 비선형 회귀법을 이용하여 역보간(back-interpolated)되었으며, 여기서 A는 최

소 반응(Ymin), B는 최대 반응(Ymax), C는 곡선의 변곡점(Re GI50)이고 D는 힐(Hill) 계수이다. 50% 성장 억제(GI50)는 곡선상의 50% 성장 억제에서 50%의 성장 억제(GI50)를 계산하였다. 지수 값은 각각의 시험된 화합물 농도에서 억제율(IR)의 합이었다. 표 A는 A375 흑색 종 세포 및 HT-29 결장암 세포에서 합성된 화합물의 항증식을 나타낸다.

표 A.

화합물 No.	화합물	MS (MH <sup>+</sup> )	1H NMR	A375	HT-29
1	N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드	410.70	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.73 (s, 1H), 8.06-7.96 (m, 3H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.74-4.69 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.02 (t, J =	+++	+++

[0610]

화합물 No.	화합물	MS (MH <sup>+</sup> )	1H NMR	A375	HT-29
			7.2 Hz, 3H).		
2	N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-N-메틸프로판-1-설폰아미드	424.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.98 (s, 1H), 7.72 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+	ND
3	N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-4-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드	428.70	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+++	ND
4	N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-4,6-디플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드	446.2	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.11 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	++	ND
5	N-(2-시아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-6-플루오로페닐)프로	428.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.48 (br, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 4.24 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 10.0 Hz, 2H),	++	ND

[0611]

화합 물 No.	화합물	MS (MH <sup>+</sup> )	1H NMR	A375	Ht-29
	판-1-설플론아미드		3.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).		
6	N-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설플론아미드	419.1	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 8.03 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).	+++	++
7	N-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로-4-나트로페닐)프로판-1-설플론아미드	448.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.19 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 9.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).	+	ND
8	N-(4-아미노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설플론아미드	418.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.46 (br, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.05 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).	+	ND
9	N-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-	403.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.62 (br, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 9.2,$	++	ND

화합 물 No.	화합물	MS (MH <sup>+</sup> )	1H NMR	A375	Ht-29
	플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드		2.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.30 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.68 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H).		
10	N-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드	421.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.61 (br, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.14 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	+	ND
11	N-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-설폰아미드	453.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.54 (br, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	++	ND
12	N-(3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-나트로페닐)프로판-1-설폰아미드	430.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.24 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.72-1.66 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	+++	ND
13	N-(2-아미노-3-((2,3-디히드로이미다조[1	400.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.94 (br s, 1H), 7.89 (s,	+	ND

화합물 No.	화합물	MS (MH <sup>+</sup> )	1H NMR	A375	Ht-29
	,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드		1H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.07 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).		
14	N-(2-시)아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-2-플루오로벤젠설폰아미드	462.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ 7.92 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.07 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H).	+++	ND
15	N-(2-시)아노-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)티오펜-2-설폰아미드	450.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.96 (dd, $J = 4.8, 3.6$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H).	++	ND
16	N-(2-시)아노-3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드	424.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ 8.21 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H).	+++	+++

화합물 No.	화합물	MS (M <sup>+</sup> )	1H NMR	A375	Ht-29
			Hz, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H).		
17	N-(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-4-플루오로페닐)프로판-1-설플아미드	442.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.65 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.6, 4.4 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	+++	ND
18	N-(3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설플아미드	417.3	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.30 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.69 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+++	++
19	N-(3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로-6-나트로페닐)프로판-1-설플아미드	462.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.36 (br, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 3H), 6.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.75-1.65	+	ND

화합 물 No.	화합물	MS (MH <sup>+</sup> )	1H NMR	A375	Ht-29
			(m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).		
20	N-(6-아미노-3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드	432.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ 9.00 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.33 (br s, 2H), 3.84 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).	+	ND
21	N-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드	433.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ 9.55 (br, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H), 6.96-6.94 (m, 1H), 3.86 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).	+++	+++
22	N-(2-((3,4-디히드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-3-나트로파리딘-4-일)프로판-1-설폰아미드	445.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ 10.94 (br, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).	+	ND

화합물 No.	화합물	MS (MH <sup>+</sup> )	1H NMR	A375	Ht-29
23	N-(4-((3,4-디하이드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)-3-나트로파리딘-2-일)프로판-1-설폰아미드	445.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.67 (br, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	+	+
24	N-(3-시아노-4-((3,4-디하이드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)파리딘-2-일)프로판-1-설폰아미드	425.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.67 (br, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+	ND
25	N-(3-시아노-2-((3,4-디하이드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)파리딘-4-일)프로판-1-설폰아미드	425.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.60 (br, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	+	ND
26	N-(3-클로로-4-((3,4-디하이드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)파리딘-2-일)프로판-1-	434.2	1H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 0.83 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.69-3.63 (m,	+++	+++

화합 물 No.	화합물	MS (MH <sup>+</sup> )	1H NMR	A375	Ht-29
	설폰아미드		4H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H).		
27	N-(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[4,3-e]파리미도[1,2-c]파리미딘-10-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드	425.3	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.38 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 6.68 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	++	ND
28	N-(2-시아노-3-((2,3,4,5-테트라히드로-[1,3]디아제파노[1,2-c]퀴나졸린-11-일)옥시)페닐)프로판-1-설폰아미드	438.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.35 (br, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55-6.52 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 4H), 3.07 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.94-1.92 (m, 4H), 1.80-1.74 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+	ND
37	N-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)에탄설폰아미드	419.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.81 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.03 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	ND	ND

화합 물 No.	화합물	MS (MH <sup>+</sup> )	1H NMR	A375	Ht-29
38	N-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-플루오로프로판-1-설폰아미드	451.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.72 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 6.93 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 4.57 (dt, J = 47.2, 6.0 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H).	+++	ND
39	N-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-히드록시프로판-1-설폰아미드	449.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.73 (br s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 1H), 4.29 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H).	++	ND
40	(R)-N-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-3-플루오로파롤리딘-1-설폰아미드	478.1	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.25 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 5.24 (dt, J = 52.8, 3.6 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.61-3.30 (m, 4H), 2.29-1.97 (m, 4H).	+++	ND
41	N-(2-클로로-3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[1,2-c]퀴나졸린-10-일)옥시)페닐)-N-에틸-N-메틸아미노-1-설폰아미드	448.1	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.26 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.6 Hz,	+++	ND

화합물 No.	화합물	MS (MH <sup>+</sup> )	1H NMR	A375	Ht-29
			2H), 3.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.31-2.25 (m, 2H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).		
42	N-(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[4,3-e]파리미도[1,2-c]파리미딘-10-일)(메틸)아미노)페닐)프로판-1-설폰아미드	438.1	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 8.52 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.06 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).	+	ND
43	N-(2-시아노-3-((3,4-디히드로-2H-파리미도[4,3-e]파리미도[1,2-c]파리미딘-10-일)아미노)페닐)프로판-1-설폰아미드	424.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 10.19 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).	++	ND
44	N-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)프로판-2-설폰아미드	419.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 9.72 (br, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 3.38-3.31 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).	+++	ND

화합 물 No.	화합물	MS (MH <sup>+</sup> )	1H NMR	A375	Ht-29
45	N-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-N-에틸-N-메틸아미노-1-설폰아미드	434.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.45 (br, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.15 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+	ND
46	(R)-N-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-3-플루오로파리딘-1-설폰아미드	464.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.39 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 54 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.34-3.30 (m, 4H), 2.14-1.97 (m, 2H).	+++	ND
47	N-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)-(2-플루오로에틸)(메틸)아미노-1-설폰아미드	452.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.61 (br s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 4.70-4.65 (m, 2H), 4.51 (dt, J = 47.2, 4.8 Hz, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.41 (dt, J = 26.8, 4.8 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H).	+++	ND

화합물 No.	화합물	MS (MH <sup>+</sup> )	1H NMR	A375	Ht-29
48	N-(2-클로로-3-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)페닐)페롤리딘-1-설폰아미드	446.1	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.03 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.31-3.28 (m, 4H), 1.86-1.83 (m, 4H).	+++	ND
49	N-(5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)페롤리딘-1-설폰아미드	430.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.43 (br, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 4.69 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.17-3.13 (m, 4H), 1.77-1.73 (m, 4H).	+	ND
50	N-(5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)-N,N-디메틸아미노-1-설폰아미드	404.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.41 (br, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 4.68 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 6H).	ND	ND
51	N-(5-((2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-9-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-설폰아미드	403.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.49 (br, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 4.69 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 10.0 Hz,	+	ND

화합 물 No.	화합물	MS (MH <sup>+</sup> )	1H NMR	A375	Ht-29
			2H), 3.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H).		
52	N-(5-((2,3- 디히드로이미다조[1 ,2-c]퀴나졸린-9- 일)옥시)-2- 플루오로페닐)프로 판-2-설폰아미드	403.2	1H NMR (400 MHz, DMSO- d6): δ 9.83 (br, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 4.11 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.32-3.30 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	ND	ND
53	(R)-N-(2-클로로-3- ((2,2-디메틸-2,3- 디히드로이미다조[1 ,2-c]퀴나졸린-9- 일)옥시)페닐)-3- 플루오로페롤리딘- 1-설폰아미드	492.2	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.47 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 5.25 (dt, J = 50.4, 3.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.61-3.41 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.58 (s, 6H).	+++	ND
54	N-(2-클로로-3-((2,2- 디메틸-2,3- 디히드로이미다조[1 ,2-c]퀴나졸린-9- 일)옥시)페닐)페롤 리딘-1-설폰아미드	474.4	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 7.95 (s, 1H), 7.60- 7.54 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.34-3.28 (m, 4H), 1.86-1.83 (m, 4H), 1.36 (s, 6H).	+++	ND
55	N-(2-클로로-3-((2,2- 디메틸-2,3- 디히드로이미다조[1 ,2-c]퀴나졸린-9- 일)옥시)페닐)프로 판-1-설폰아미드	447.2	1H NMR (400 MHz, DMSO- d6): δ 11.57 (br s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.23 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.52 (s, 6H).	+++	ND

[0624]

화합 물 No.	화합물	MS (MH <sup>+</sup> )	1H NMR	A375	Ht-29
			(s, 6H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H).		
56	N-(2-클로로-3-((3- ((디메틸아미노)메 틸)-2,3- 디히드로이미다조[1 ,2-c]퀴나졸린-9- 일)옥시)페닐)프로 판-1-설폰아미드	476.2	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 7.97 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50- 4.46 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.15 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.45 (s, 6H), 1.88- 1.83 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	ND	ND

[0625]

+++: &lt;100 nM; ++: 100-1000 nM; +: &gt;1000 nM; ND: 결정되지 않음

[0627] 생물학적 실시예 B2[0628] MDCK-MDR1 투과성 분석

[262] MDCK-MDR1 세포는 유출 단백질인, P-당단백질을 인코딩하는 유전자인 *MDR1* 유전자를 이용한 Madin Darby 개 신장 (Madin Darby canine kidney: MDCK) 세포의 형질감염으로부터 유래된다. 이 세포주는 억제제의 유무에 관계없이 P-gp의 기질을 확인하는데 이상적이다. 실험 전 4일에 걸쳐 세포를 Multiscreen™ 플레이트에 접종하여 컨플루언트한 단층을 형성시킨다. 제4일에, 시험 화합물 (1-30  $\mu$ M 농도)을 막의 정점 측에 첨가하고 단층을 통한 화합물의 수송을 120분에 걸쳐 모니터링한다. 약물 유출을 연구하기 위해서는, 기저부 구획에서 정단부 구획으로의 화합물의 수송을 조사하고 유출비(efflux ratio)를 계산할 필요가 있다.

[0630] [263] 투과 계수( $P_{app}$ )는 다음 방정식으로부터 계산된다:

$$P_{app} = [(dQ/dt)/C_0 \times A]$$

[0632] 식 중  $dQ/dt$ 는 세포를 가로지르는 약물의 투과 속도이고,  $C_0$ 은 제로 시간에서의 공여 구획 농도이고  $A$ 는 세포 단층의 면적이다.

[0633] [264] 유출비는 평균 정점 대 기저측 (A-B)  $P_{app}$  데이터 및 기저 측 대 정점 (B-A)  $P_{app}$  데이터로부터 계산된다.

$$\text{유출비} = P_{app}(B-A)/P_{app}(A-B)$$

[0635] [265] 표 B는 MDCK-MDR1 분석에 있어서 선택된 화합물의 투과성을 요약한 것이다.

[0636] 표 B.

화합물 No.	Papp (a to b)	Papp (b to a)	Efflux Ratio
1	3.65	23.83	6.53
2	19.01	50.01	2.63
3	2.15	21.18	9.85
5	1.21	2.19	1.82
6	26.30	37.25	1.42
9	17.59	43.36	2.47
11	34.64	42.34	1.22
12	6.60	28.37	4.30
14	3.03	8.29	2.73
15	3.10	5.36	1.73
16	1.01	8.89	8.79
17	0.70	9.28	13.21
21	24.10	40.54	1.68
26	3.95	19.63	4.98
46	20.79	57.91	2.79

[0637]

생물학적 실시예 B3

Caco-2 투과성 분석

[0640] [266] Caco-2 세포는 약물 화합물의 투과성을 측정하기 위한 시험관내 분석에서 널리 사용된다. Caco-2 세포주는 인간 대장암종으로부터 유래된 것으로, 배양시, 세포는 분극된 장세포의 단층으로 자발적으로 분화된다. Caco-2 세포는 약물 화합물의 세포 내로의 투과성 및 혈액 뇌 장벽에 영향을 미치는 가장 관련성 있는 세포막 활성 운반체 중 두 가지인 P-당 단백질 및 유방암 내성 단백질을 발현한다.

[0641] [267] 세포를 밀리포어 밀리셀(Millipore Millicell) 플레이트 상에 접종하고 실험 전 20일에 걸쳐 컨플루언트 단층을 형성한다. 제20일에, 시험 화합물 (1 내지 30  $\mu$ M 농도)을 막의 정점 측에 첨가하고 단층을 통한 화합물의 수송을 120 분에 걸쳐 모니터링한다. 약물 유출을 연구하기 위해서는, 기저부 구획으로부터 정단부 구획으로의 화합물의 수송을 조사하는 것도 필요하다.

[0642] [268] 투과 계수 (Papp)는 다음 식으로부터 계산된다:

$$P_{app} = [(dQ/dt)/C_0 \times A]$$

[0644] 식 중  $dQ/dt$ 는 세포를 가로지르는 약물의 투과 속도이고,  $C_0$ 은 제로 시간에서의 공여 구획 농도이고  $A$ 는 세포 단층의 면적이다.  $C_0$ 은 스타트 실험에서 투여 용액의 분석으로부터 얻어진다.

[0645] [269] Caco-2 분석에 있어서 선택된 화합물의 투과성을 표 C에 요약하였다.

표 C.

화합물 No.	Papp (a to b)	Papp (b to a)	Efflux Ratio
1	6.42	18.71	2.92
3	9.24	13.71	1.48
6	43.49	13.51	0.31
14	6.37	17.66	2.77
15	5.08	14.93	2.94
18	11.32	24.85	2.20
21	52.89	19.24	0.36

[0647]

생물학적 실시예 B4

마우스 약동학 연구

[270] 선택된 화합물의 약동학적 특성을 표준 프로토콜을 사용하여 정맥내 및 경구 투여를 통해 CD-1 마우스를 연구하였다. 시험 물품을 투명한 용액 또는 미세 혼탁액으로서 20% 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린으로 제형화하였다. 표 D는 마우스에서 선택된 화합물의 정맥 주사에 의한 약동학적 특성을 나타낸다.

표 D.

화합물 No.	IV Dose (mg/kg)	$t_{1/2}$ (h)	$Cl_p$ (mL/min.kg)	$V_d$ (L/kg)
1	2.5	$1.47 \pm 0.19$	$2.77 \pm 0.52$	$0.348 \pm 0.037$
6	2.5	$0.467 \pm 0.012$	$30.3 \pm 4.64$	$1.22 \pm 0.16$
21	2.5	$1.21 \pm 0.10$	$9.03 \pm 1.31$	$0.948 \pm 0.166$

[0652]

[271] 표 E는 마우스에서 선택된 화합물의 경구 투여에 의한 혈장 노출을 나타낸다.

표 E.

화합물 No.	PO Dose (mg/kg)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	AUC (ng/mL.h)	F (%)
1	30	$37267 \pm 6243$	$1.00 \pm 0.00$	$206509 \pm 25861$	$112 \pm 14$
6	25	$4217 \pm 1351$	$0.250 \pm 0.00$	$8221 \pm 3003$	$58.9 \pm 21.5$
21	25	$11720 \pm 2378$	$0.500 \pm 0.000$	$53845 \pm 5207$	$113 \pm 11.1$

[0655]

생물학적 실시예 B5

생체내 약동학적 연구

[272] 생체내에서 화학식 (I)의 화합물의 활성은 대조군과 비교한, 시험 화합물에 의한 종양 성장의 억제량에 의해 결정될 수 있다. 다양한 화합물의 종양 성장 억제 효과는 Corbett T. H. 등의 "화학요법 분석을 위한 마우스에 있어서 결장의 이식 가능한 암의 발생에서 종양 유도 관계, 발암물질 구조에 대한 참고 사항", Cancer Res., 35, 2434-2439 (1975) 및 Corbett T. H., 등의 "실험 치료를 위한 마우스 결장-종양 모델", Cancer Chemother. Rep. (Part 2) ", 5, 169-186 (1975)의 방법을 살짝 변형시켜 측정한다. 종양은 0.1 mL RPMI 1640 배지에 혼탁시킨 1-5백만 개의 대수상으로 배양된 종양 세포 (인간 A375 흑색종 또는 HT-29 대장암 세포)의 피하 주사에 의해 좌측 옆구리에서 유도된다. 종양이 촉지(100-150  $mm^3$  크기)/5-6 mm 직경)되기에 충분한 시간이

경과한 후 시험 동물 (BALB/c 암컷 누드 마우스)을 시험 화합물(20% 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린 중 10 내지 15 mg/ml의 농도로 제제화됨)을 하루 1회 또는 2회 경구 경로로 투여함으로써 치료한다. 항종양 효과를 결정하기 위해 두 직경에 걸쳐 버니어 캘리퍼를 사용하여 종양을 밀리미터 단위로 측정하고 종양 크기(mm<sup>3</sup>)는 Geran, R. I., 등의 방법 [ "Protocols for Screening Chemical Agents and Natural Products Against Animal Tumors and Other Biological Systems", Third Edition, Cancer Chemother. Rep., 3, 1-104 (1972)]에 따라 다음 공식을 사용하여 계산한다: 종양 크기 (mm<sup>3</sup>) = (길이 x 폭<sup>2</sup>)/2. 결과를 공식: 억제(%) = (TuW<sub>대조군</sub>-TuW<sub>시험화합물</sub>)/TuW<sub>대조군</sub> x 100%에 따라, 억제 백분율로서 나타내었다. 종양 이식된 옆구리 부위는 다양한 화학 요법제에 대해 재현 가능한 용량/반응 효과를 제공하고, 측정 방법 (종양 직경)은 종양 성장을 평가하기 위한 신뢰할 수 있는 방법이다.

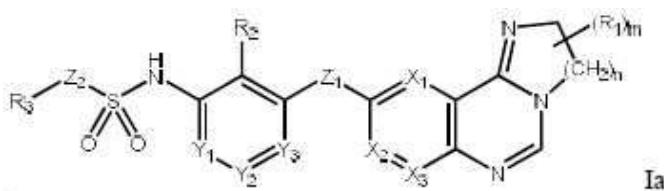
[0659] [273] 본 발명의 화합물 (이하, "활성 화합물(들)")의 투여는 화합물을 작용 부위로 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다. 이를 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사 (정맥, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입 포함), 국소 및 직장 투여를 포함한다.

[0660] [274] 의약 조성물은, 예컨대 정제, 캡슐, 알약, 분말, 서방성 제형, 용액, 혼탁액과 같은 경구 투여, 멸균 용액, 혼탁액 또는 에멀젼과 같은 비경구 주사, 연고 또는 크림과 같은 국소 투여 또는 좌제와 같은 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다. 의약 조성물은 정확한 용량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태일 수 있다. 의약 조성물은 통상적인 약학적 담체 또는 부형제 및 활성 성분으로서 본 발명에 따른 화합물을 포함한다. 또한, 다른 의약 또는 약리학적 물질, 담체, 아쥬반트 등을 포함할 수도 있다.

[0661] [275] 하기 제공된 실시예 및 제제는 본 발명의 화합물 및 이러한 화합물의 제조 방법을 추가로 설명 및 예시한다. 본 발명의 범위는 어떠한 식으로든 다음의 실시예와 제조 방법으로 한정되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 하기 실시예에서, 달리 언급되지 않는 한, 단일 키랄 중심을 갖는 분자는 라세미 혼합물로서 존재한다. 달리 언급되지 않는 한, 키랄 중심을 두 개 이상 갖는 이들 분자는 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로서 존재한다. 단일 에난티오머/부분입체이성질체는 당업자에게 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0662] 예시적인 구체예.

[0663] [276] 1. 화학식 Ia의 시클릭 이미노피리미딘 유도체



[0664]

및 이들의 동위원소 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물로서,

[0665]

식 중:

[0666]

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, 및 X<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>a</sup>;

[0667]

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, 및 Y<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>b</sup>;

[0668]

Z<sub>1</sub>은 O, S, NR<sup>c</sup> 또는 CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>;

[0669]

Z<sub>2</sub>는 결합, 또는 NR<sup>f</sup>;

[0670]

m = 0, 1, 2 또는 3;

[0671]

n = 1, 2 또는 3;

[0672]

R<sub>1</sub>은 수소, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 디알킬아미노 또는 할로겐에 의해 선택적으로 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

[0673]

R<sub>2</sub>는 수소, 시아노, 니트로, 할로겐, CF<sub>3</sub>, MeSO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 디알킬아미노;

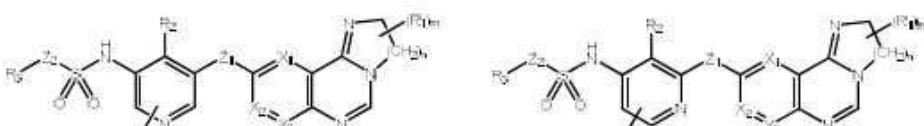
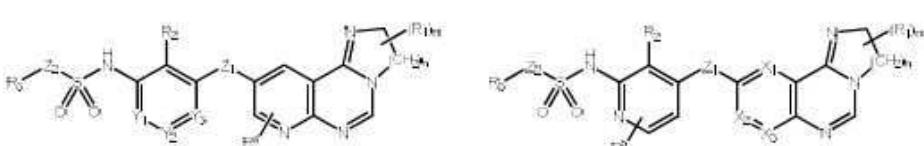
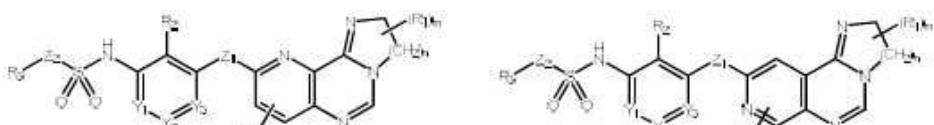
[0675]  $R_3$ 는 1-3개의 할로겐 또는  $C_1-C_6$  알킬에 의해 각각 선택적으로 치환되는  $C_1-C_6$  알킬, 또는 아릴 또는 헤테로아릴,

[0676]  $R^a$  및  $R^b$ 는 수소, 할로겐, 시아노, 니트로,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕실, 및  $C_1-C_6$  디알킬아미노로부터 독립적으로 선택되고;

[0677]  $R^c$ 는 수소, 또는  $C_1-C_6$  알킬;

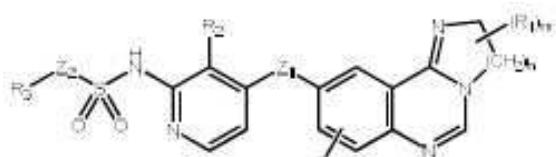
[0678] 각각의  $R^d$ ,  $R^e$  및  $R^f$ 는 수소 및  $C_1-C_6$  알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0679] [277] 2. 구체예 1에 있어서, 하기 구조식으로부터 선택되는 화학식 Ia의 시클릭 이미노페리미딘 유도체



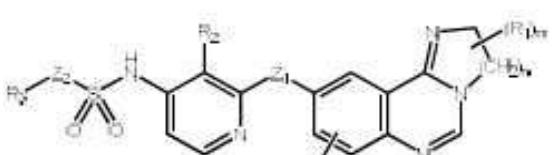
[0680]

[0681] [278] 3. 구체예 1에 있어서, 하기 구조식으로부터 선택되는 화학식 Ia의 시클릭 이미노페리미딘 유도체



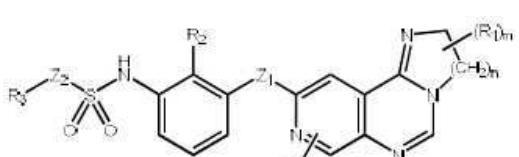
[0682]

[0683] [279] 4. 구체예 1에 있어서, 하기 구조식으로부터 선택되는 화학식 Ia의 시클릭 이미노페리미딘 유도체



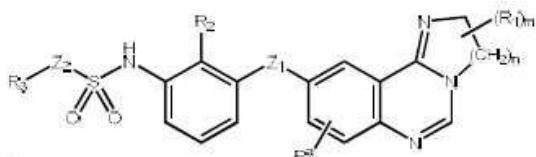
[0684]

[0685] [280] 5. 구체예 1에 있어서, 하기 구조식으로부터 선택되는 화학식 Ia의 시클릭 이미노페리미딘 유도체



[0686]

[0687] [281] 6. 구체예 1에 있어서, 하기 구조식으로부터 선택되는 화학식 Ia의 시클릭 이미노페리미딘 유도체



[0688]

[282] 7. 화학식 Ia의 화합물의 다른 특정 구체예에는  $Z_1$ 이 0인 것들이 포함된다.

[0689]

[283] 8. 화학식 Ia의 화합물의 다른 특정 구체예에는  $Z_1$ 이 결합인 것들이 포함된다.

[0690]

[284] 9. 화학식 Ia의 화합물의 다른 특정 구체예에는  $m = 0$ 인 것들이 포함된다.

[0691]

[285] 10. 화학식 Ia의 화합물의 다른 특정 구체예에는  $n = 1$ 인 것들이 포함된다.

[0692]

[286] 11. 화학식 Ia의 화합물의 다른 특정 구체예에는  $n = 2$ 인 것들이 포함된다.

[0693]

[287] 12. 화학식 Ia의 화합물의 다른 특정 구체예에는  $R_1 = H$ 인 것들이 포함된다.

[0694]

[288] 13. 화학식 Ia의 화합물의 다른 특정 구체예에는  $R_2$ 가 CN인 것들이 포함된다.

[0695]

[289] 14. 화학식 Ia의 화합물의 다른 특정 구체예에는  $R_2$ 가 C1인 것들이 포함된다.

[0696]

[290] 15. 화학식 Ia의 화합물의 다른 특정 구체예에는  $R_3$ 가 2-FPh인 것들이 포함된다.

[0697]

[291] 16. 화학식 Ia의 화합물의 다른 특정 구체예에는  $R_3$ 가 프로필인 것들이 포함된다.

[0698]

[292] 17. 화학식 Ia의 화합물의 다른 특정 구체예에는  $R_3$ 가 티오페닐인 것들이 포함된다.

[0699]

[293] 18. 화학식 Ia의 화합물의 다른 특정 구체예에는  $R^a$ 가 H인 것들이 포함된다. 화학식 Ia의 화합물의 다른 특정 구체예에는  $R^b$ 가 H인 것들이 포함된다.

[0700]

[294] 19. 화학식 Ia의 화합물의 다른 특정 구체예에는  $R^a$ 가 F인 것들이 포함된다. 화학식 Ia의 화합물의 다른 특정 구체예에는  $R^b$ 가 F인 것들이 포함된다.

[0701]

[295] 20. 포유동물에게 구체예 1 내지 19 중 어느 하나에 설명된 화학식 Ia의 시클릭 이미노페리미딘 유도체, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 B-Raf V600E 키나아제 효소에 대한 억제 효과를 생성하는 방법.

[0702]

[296] 21. 구체예 1 내지 19 중 어느 하나에 설명된 화학식 Ia의 시클릭 이미노페리미딘 유도체, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 의약 조성물.

[0703]

[297] 22. 항암 치료를 필요로 하는 포유동물에게 구체예 1 내지 19 중 어느 하나에 설명된 화학식 Ia의 시클릭 이미노페리미딘 유도체, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 항암 효과를 생성하는 방법.

[0704]

[298] 23. 항신경퇴행 효과를 필요로 하는 포유동물에게 구체예 1 내지 19 중 어느 하나에 설명된 화학식 Ia의 시클릭 이미노페리미딘 유도체, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 항신경퇴행 효과를 생성하는 방법.

[0705]

[299] 24. B-Raf V600E 키나아제 효소의 억제에 민감한 암에 걸린 포유동물에 있어서 항증식 효과를 생성하는 방법으로서, 상기 포유동물에게 구체예 1 내지 19 중 어느 하나에 설명된 화학식 Ia의 시클릭 이미노페리미딘 유도체, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.