(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0012554
(43) 공개일자 2025년01월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7036844
(22) 출원일자(국제) 2023년04월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년11월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/017384
(87) 국제공개번호 WO 2023/196283
국제공개일자 2023년10월12일
(30) 우선권주장
63/327,631 2022년04월05일 미국(US)

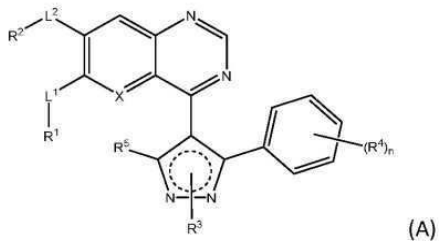
(71) 출원인
블루프린트 메디신즈 코포레이션
미국, 02139 메사추세츠, 캠브릿지, 시드니 스트리트 45
(72) 발명자
아마드, 오마르
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 시드니 스트리트 45
바르비안, 케빈, 케이.
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 시드니 스트리트 45
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 48 항

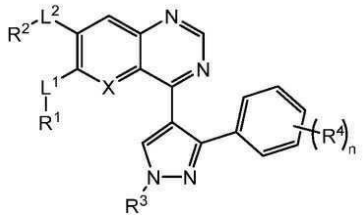
(54) 발명의 명칭 **EGFR 억제제**

(57) 요 약

본 개시물은 암의 치료에 유용한 하기 구조식 (A) 또는 (I)로 나타내는 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



(A)



(I)

(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 403/04 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 487/04 (2022.08)

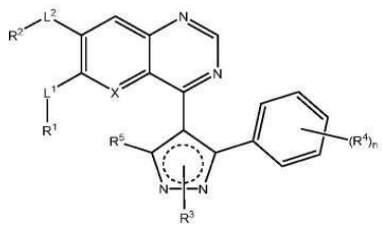
(72) 발명자
캠벨, 존, 엠머슨
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 시드니 스트리트 45
디닌, 토마스, 에이.
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 시드니 스트리트 45
에노, 메레디쓰, 수잔
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 시드니 스트리트 45
페르난도, 딜리니, 프라사디니
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 시드니 스트리트 45
페롤라, 엠마누엘
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 시드니 스트리트 45
히베이로 다 실바, 비니시우스, 바호스
프랑스 75017 파리 뤼 드 프로니 65 이크토스 에스.아. 내
페롱, 캉탱
프랑스 75017 파리 뤼 드 프로니 65 이크토스 에스.아. 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염:



(A),

여기서

X는 CR^x 또는 N이고;

R^x는 H 또는 F이고;

L^1은 결합, NH, -NHC(O)-*, -NHC(O)O-*, O, 또는 -OC(O)-*이고; 여기서 -*는 R^1과 부착하는 지점을 나타내고;

L^2는 결합 또는 O이고;

R^1은 H; 또는

할로, 중수소, OR^a, NR^aR^b, C_3-C_6시클로알킬, 4 내지 12원 헤테로시클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 C_1-C_4알킬, - 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 할로, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환됨 -; 또는

C_3-C_8시클로알킬, 페닐, 4 내지 12원 헤테로시클릴, 또는 5 내지 12원 헤테로아릴이고, 여기서 R^1이 나타내는 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 R^{11}으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

각 R^{11}은 할로, 중수소, OR^a, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^a$, NR^aR^b, $S(O)_2R^a$, C_1-C_4알킬, C_3-C_6시클로알킬, 페닐, 4 내지 12원 헤테로시클릴 및 5 내지 12원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, - 여기서 R^{11}이 나타내는 알킬, 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 중수소, 할로, C_1-C_4 알킬, OR^a 및 NR^aR^b로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환됨 -, 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^{11}은 함께 취하여 =O를 형성하고;

R^2는

H, C_1-C_4알킬, C_3-C_8시클로알킬, C_2-C_4알케닐 또는 C_2-C_4알키닐, - 이들 각각은 할로, 중수소, OR^a, NR^aR^b, 및 할로, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환됨 -; 또는 4 내지 12원 헤테로시클릴 또는 5 내지 12원 헤테로아릴이고, 여기서 R^2가 나타내는 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 중수소, C_1-C_4알킬, $C(O)R^a$, 및 할로, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릴로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

R^3는 피라졸 고리의 어느 하나의 질소 원자에 부착되고, H, 중수소, C_1-C_4알킬, C_3-C_6시클로알킬 및 4 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 R^3가 나타내는 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴은 각각 할로, 중수소, OR^a, NR^aR^b 및 C_3-C_6시클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

각 R^4는 할로, 중수소 및 OR^a로부터 독립적으로 선택되고;

R^5는 H, 중수소, 할로, 및 할로, 중수소, OR^a, NR^aR^b, C_3-C_6시클로알킬, 4 내지 12원 헤테로시클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 C_1-C_4알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 할로, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

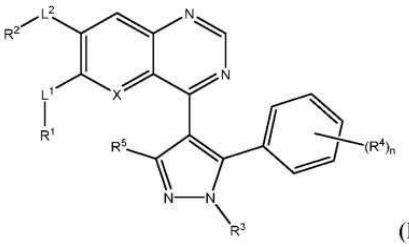
각 R^a는 H, 중수소, C_1-C_4알킬, C_1-C_4할로알킬, C_3-C_6시클로알킬 및 4 내지 6원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

각 R^b는 H, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되고;

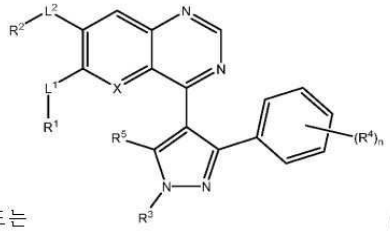
n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5임.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 (B) 또는 (C)를 갖는 것인 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염:



(B) 또는



(C) .

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, L^1 및 L^2가 각각 결합일 때, R^1이 H이고, R^2가 H가 아닌 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

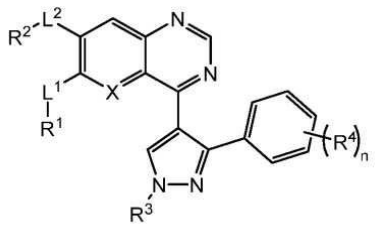
R^2가 C_1-C_4알킬, C_3-C_8시클로알킬, C_2-C_4알케닐 또는 C_2-C_4알키닐, - 이들 각각은 할로, 중수소, OR^a, NR^aR^b, 및 할로, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환됨 -; 또는 4 내지 12원 헤테로시클릴 또는 5 내지 12원 헤테로아릴이고, 여기서 R^2가 나타내는 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 중수소, C_1-C_4알킬, $C(O)R^a$, 및 할로, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릴로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 것인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가 H, F 또는 메틸인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염:



(I)

,

여기서:

X는 CR^x 또는 N이고;

R^x는 H 또는 F이고;

L^1은 결합, NH, -NHC(O)-*, -NHC(O)O-*, O, 또는 -OC(O)-*이고; 여기서 -*는 R^1과 부착하는 지점을 나타내고;

L^2는 결합 또는 O이고;

R^1은 H; 또는

할로, 중수소, OR^a, NR^aR^b, C_3-C_6시클로알킬, 4 내지 12원 헤테로시클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 C_1-C_4알킬, - 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 할로, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환됨 -; 또는

C_3-C_8시클로알킬, 페닐, 4 내지 12원 헤테로시클릴, 또는 5 내지 12원 헤테로아릴이고, 여기서 R^1이 나타내는 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 R^{11}으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

각 R^{11}은 할로, 중수소, OR^a, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^a$, NR^aR^b, $S(O)_2R^a$, C_1-C_4알킬, C_3-C_6시클로알킬, 페닐, 4 내지 12원 헤테로시클릴 및 5 내지 12원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, - 여기서 R^{11}이 나타내는 알킬, 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 중수소, 할로, C_1-C_4 알킬, OR^a 및 NR^aR^b로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환됨 -, 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^{11}은 함께 취하여 =O를 형성하고;

R^2는

C_1-C_4알킬, C_3-C_8시클로알킬, C_2-C_4알케닐 또는 C_2-C_4알키닐, - 이들 각각은 할로, 중수소, OR^a, NR^aR^b, 및 할로, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환됨 -; 또는 4 내지 12원 헤테로시클릴 또는 5 내지 12원 헤테로아릴이고, 여기서 R^2가 나타내는 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 중수소, C_1-C_4알킬, $C(O)R^a$, 및 할로, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릴로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

R^3는 H, 중수소, C_1-C_4알킬, C_3-C_6시클로알킬 또는 4 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^3가 나타내는 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴은 각각 할로, 중수소, OR^a, NR^aR^b 및 C_3-C_6시클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내

지 4개의 기로 임의로 치환되고;

각 R^4는 할로, 중수소 및 OR^a로부터 독립적으로 선택되고;

각 R^a는 H, 중수소, C_1-C_4알킬, C_1-C_4할로알킬, C_3-C_6시클로알킬 및 4 내지 6원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

각 R^b는 H, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되고;

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5임.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 화합물이 하기 구조식 중 하나로 나타내는 것인 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염:



(II-1) ,



(II-2) ,



(II-3) ,



(II-4) ,



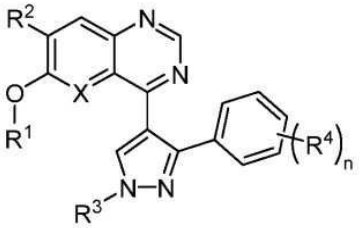
(II-5) ,



(II-6) ,



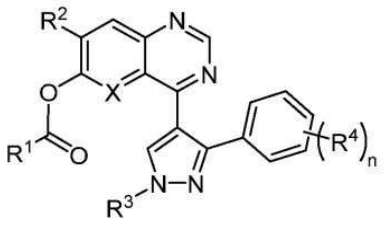
(II-7) ,



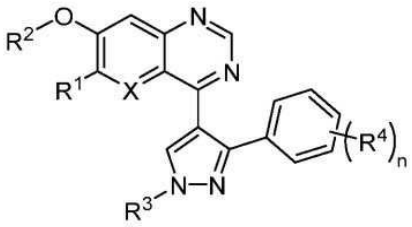
(II-8) ,



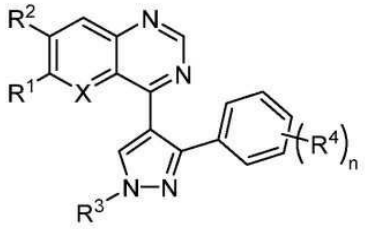
(II-9) ,



(II-10) ,



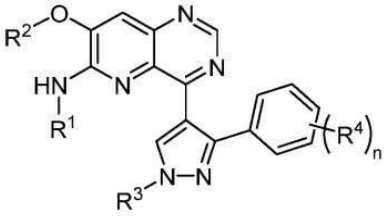
(II-11) 또는



(II-12) .

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 화합물이 하기 구조식 중 하나로 나타내는 것인 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염:



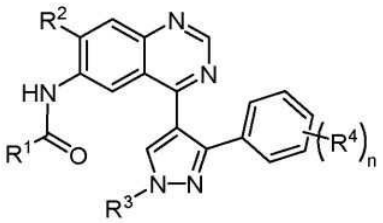
(II-1a) ,



(II-3a)



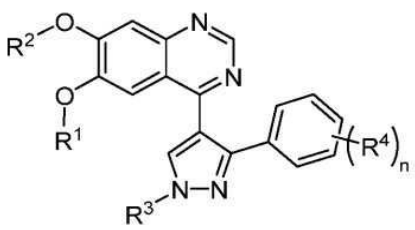
(II-3b) ,



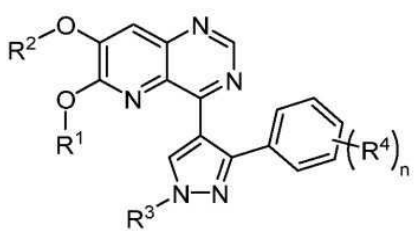
(II-4a) ,



(II-5a) ,



(II-7a)



(II-7b) ,



(II-8a) ,



(II-9a) ,



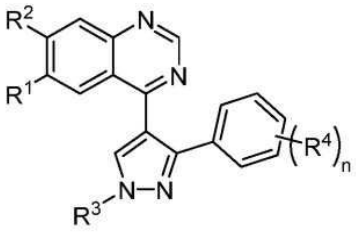
(II-9b) ,



(II-11a) ,



(II-11b) 또는



(II-12a) .

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^x가 H인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1이 H; 또는

할로, OR^a, NR^aR^b, C_3-C_5시클로알킬, 4 내지 6원 헤테로시클릴 및 5 내지 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환된 C_1-C_3알킬, - 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 할로 및 $-CH_3$로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환됨 -; 또는

C_3-C_8시클로알킬, 페닐, 4 내지 9원 헤테로시클릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 R^1이 나타내는 기에서 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴이 각각 R^{11}으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

각 R^a가 독립적으로 H 또는 $-CH_3$이고; 각 R^b가 $-CH_3$인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

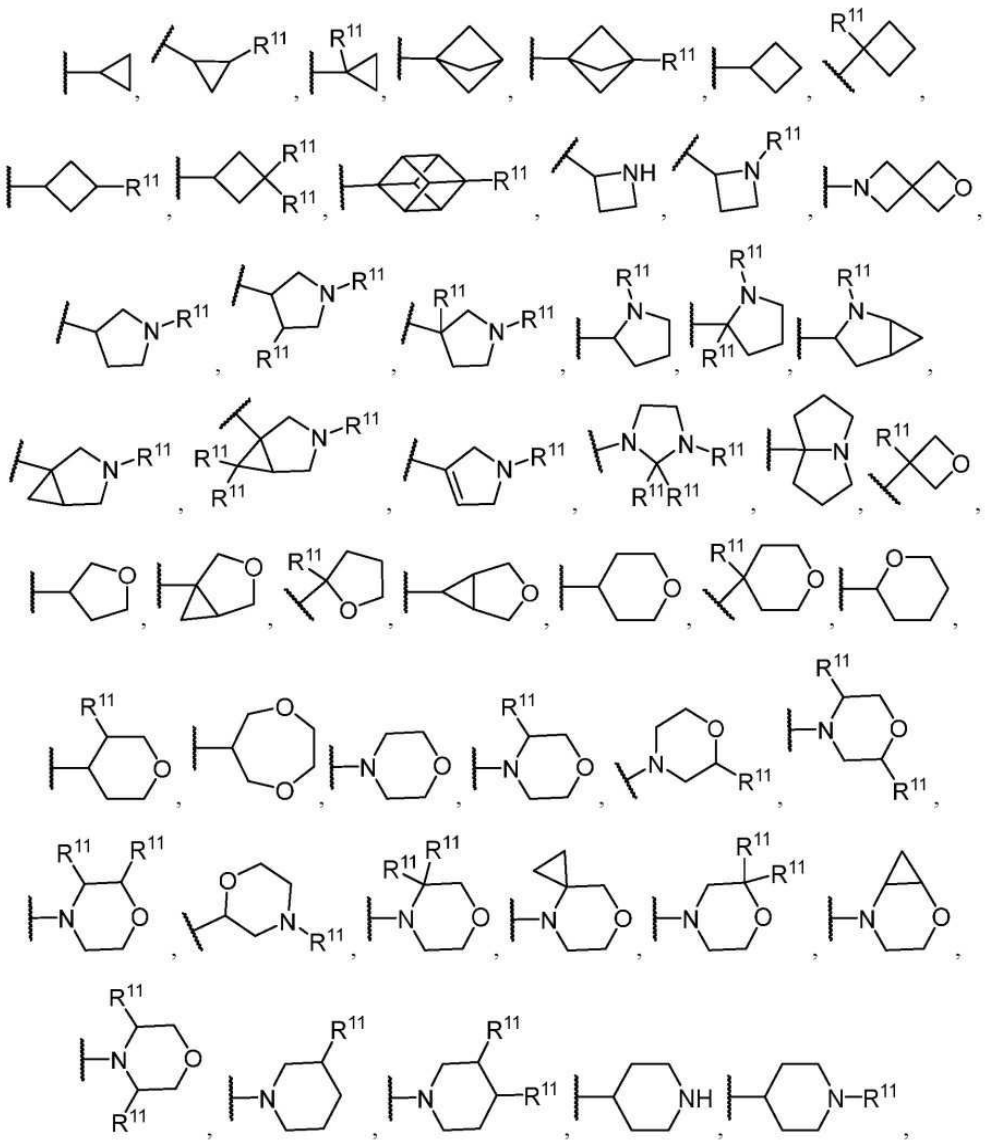
R^1이 H이거나; 또는

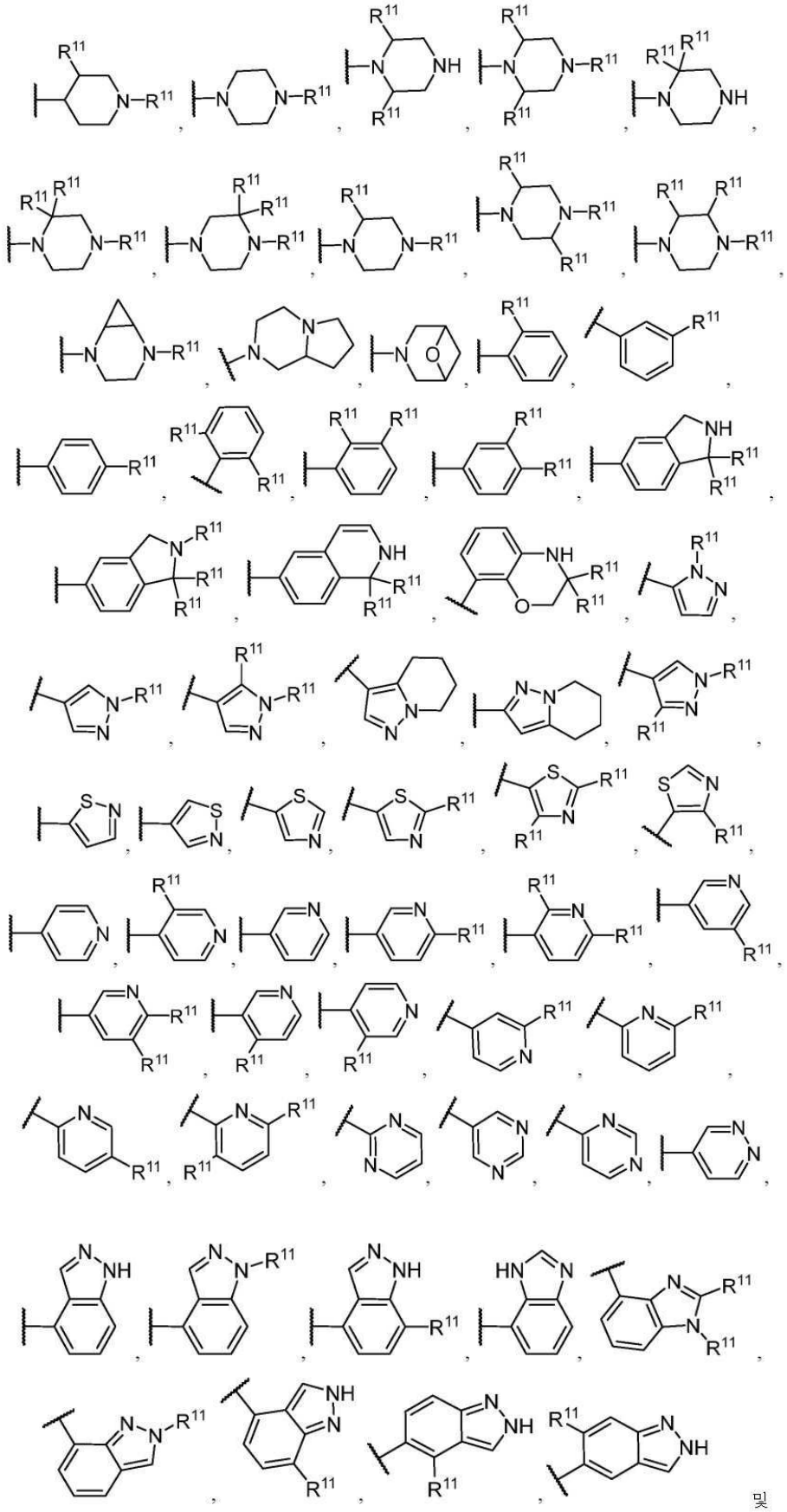
R^1이 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_3CH_3$ 및 $-CH(CH_3)_2$로부터 선택되거나, - 이들 각각은 F, -OH, $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, 시클로프로필, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥세타닐, 옥사졸릴, 피리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라졸릴, 티아졸릴 및 트리아졸릴로부터 선택되는 1-3개의 기로 임의로 치환되고, 여기서 피리디닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴 및 트리아졸릴은 각각 F, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$로 임의로 치환됨 -; 또는

R^1이 아자바이시클로[3.1.0]헥사닐, 아제티디닐, 1*H*-벤조[*d*]이미다졸릴, 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 쿠바닐, 시클로부틸, 시클로프로필, 디히드로이소퀴놀리닐, 디히드로피롤릴, 디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사지닐, 디옥세파닐, 헥사히드로-1H-피롤리지닐, 이미다졸리디닐, 인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소티아졸릴, 모르폴리닐, 옥타히드로피롤로[1,2-*a*]피라지닐, 옥사바이시클로[3.1.0]헥사닐, 6-옥사-3-아자바이시클로[3.1.1]헵타닐, 옥사바이시클로[3.3]헵타닐, 7-옥사-4-아자스피로[2.5]옥타닐, 옥세타닐, 페닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤로피리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐 및 티아졸릴로부터 선택되고, 이들 각각이 R^{11}으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 것인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^1이 H, $-CH_3$, $-CH_2(R^{11})$, $-CH(R^{11})_2$, $-CH_2CH_3$, $-CH(R^{11})-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-R^{11}$, $-CH_2CH_2CH_2-R^{11}$, $-CH(CH_3)CH_2-R^{11}$,





및

로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

각 R^{11}이 할로, OR^a, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^a$, NR^aR^b, C_1-C_4알킬, C_3-C_6시클로알킬, 4 내지 12원 헤테로시클릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, - 여기서 R^{11}이 나타내는 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴은 각각 중수소, 할로, OR^a 및 NR^aR^b로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨 -, 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2 개의 R^{11}이 함께 취하여 =O를 형성하고;

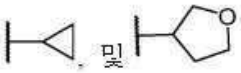
각 R^a가 H, C_1-C_4알킬, C_3-C_6시클로알킬, 및 4 내지 6원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

각 R^b가 H 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

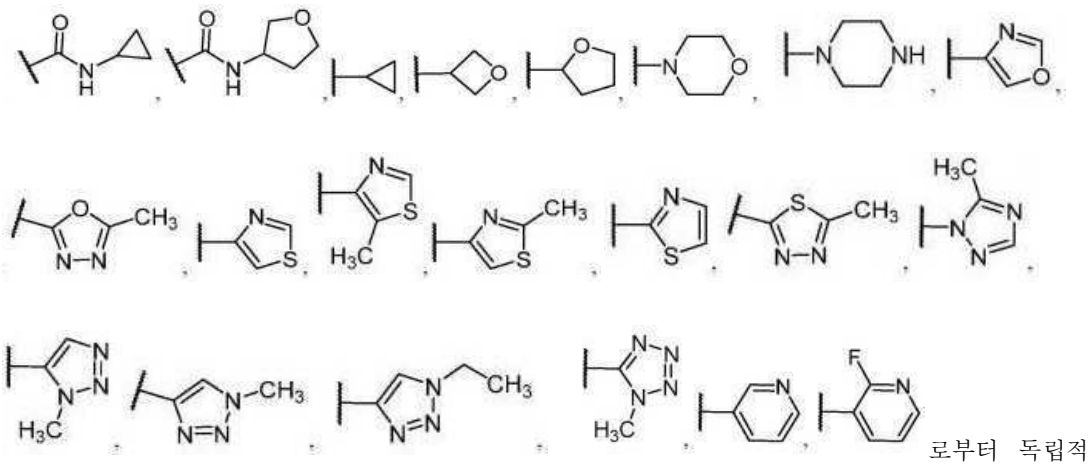
각 R^{11}이 할로, OR^a, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^a$, NR^aR^b, C_1-C_3알킬, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥세타닐, 피리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴 및 티아졸릴로부터 독립적으로 선택되거나, - 여기서 R^{11}이 나타내는 알킬, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥세타닐, 피리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴 및 티아졸릴은 각각 중수소, 할로, OR^a 및 NR^aR^b로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨 -, 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2 개의 R^{11}이 함께 취하여 =O를 형성하고;

각 R^a가 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$.  로부터 독립적으로 선택되고;

각 R^b가 독립적으로 H 또는 $-CH_3$인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^{11}이 Cl, F, -OH, $-OCH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2$-$N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2$-$N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2$-OH,



로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2 개의 R^{11}이 함께 취하여 =O를 형성하는 것인 화합물, 또는 이의 제약학적

으로 허용되는 염.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, L^2가 O인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2가 C_1-C_4알킬, C_3-C_8시클로알킬, C_2-C_4알케닐 또는 C_2-C_4알키닐, - 이들 각각은 할로, OR^a, NR^aR^b 및 4 내지 12원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨 - 또는 4 내지 12원 헤테로시클릴 또는 5 내지 12원 헤테로아릴이고, 여기서 R^2가 나타내는 헤테로시클릴 및 헤테로아릴이 각각 C_1-C_4알킬, $C(O)R^a$, 및 할로 및 C_1-C_4알킬로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릴로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

각 R^a가 H 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되고;

각 R^b가 H 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2가 C_1-C_3알킬, C_3-C_5시클로알킬 또는 C_3-C_4알키닐, - 이들 각각은 할로, OR^a, NR^aR^b 및 4 내지 6원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환됨 - , 또는 5 내지 7원 헤테로시클릴 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^2가 나타내는 기에서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴이 각각 C_1-C_2알킬, $C(O)R^a$, 및 C_1-C_2알킬로 임의로 치환된 6원 헤테로시클릴로부터 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환되고;

각 R^a가 H 및 $-CH_3$로부터 독립적으로 선택되고;

각 R^b가 $-CH_3$인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

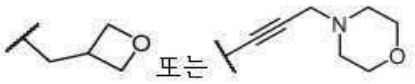
R^2가 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 시클로프로필 또는  이거나, - 이들 각각은 F, $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, 모르폴리닐 또는 옥세타닐로 임의로 치환됨 -; 또는

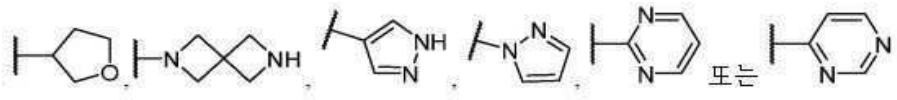
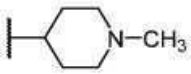
R^2가 디아자스피로[3.3]헵타닐, 피라졸릴, 피리미디닐 또는 테트라히드로푸라닐이고, 이들 각각이 C_1-C_2알킬, $C(O)C_1$-C_4알킬, 또는 $-CH_3$로 임의로 치환된 피페리디닐로 임의로 치환된 것인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2가 $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2-OCH_3$, $-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, 시클로프로

필,  이거나; 또는

R^2가  이고, 이들 각각이 $-CH_3$, $C(O)CH_3$ 또는  로 임의로 치환된 것인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3가 H, C_1-C_4알킬, C_3-C_6시클로알킬 또는 4 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^3가 나타내는 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴이 각각 할로, 중수소, OR^a, NR^aR^b 및 C_3-C_6시클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

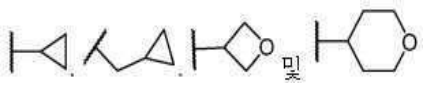
각 R^a가 독립적으로 H 또는 C_1-C_4알킬이고;

각 R^b가 독립적으로 H 또는 C_1-C_4알킬인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^3가 H, 시클로프로필, 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 또는 할로, 중수소, OH, $N(CH_3)_2$ 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 C_1-C_3알킬인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^3가 H, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2$-OH, $-CH_2CH_2$-$N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_3CH_3$, $-CH(CH_3)_2$,  로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

각 R^4가 할로 또는 OR^a이고;

각 R^a가 H 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되고;

n이 0, 1, 2 또는 3인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1 또는 2이고, 각 R^4가 F 및 OH로부터 독립적으로 선택되는 것

인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 27

제1항 내지 제4항 또는 제6항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 구조식 중 하나로 나타내는 것인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염:



(II-3c)

또는



(II-3b)

.

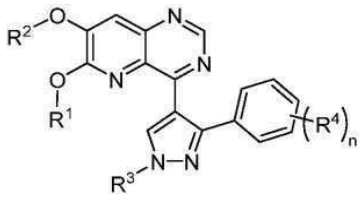
청구항 28

제1항 내지 제4항 또는 제6항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 구조식 중 하나로 나타내는 것인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염:



(II-7a)

또는



(II-7b)

.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서,

R^1이

5 내지 10원 헤테로아릴로 임의로 치환된 C_1-C_4알킬, - 여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 C_1-C_2알킬로 임의로 치환됨 -, 또는

C_3-C_8시클로알킬, 4 내지 12원 헤테로시클릴 또는 5 내지 12원 헤테로아릴이고, 여기서 R^1이 나타내는 시클로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴이 각각 R^{11}으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

각 R^{11}이 할로, NR^aR^b, C_3-C_6시클로알킬, 및 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환된 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되고, 각 R^a가 H 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^2 및 R^3가 각각 독립적으로 C_1-C_4알킬이고;

R^4가 할로이고, n이 0, 1 또는 2인 화합물.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1이

5원 헤테로아릴로 임의로 치환된 C_1-C_2알킬, - 여기서 5원 헤테로아릴은 C_1-C_2알킬로 임의로 치환됨 -, 또는

C_3-C_5시클로알킬, 5-7원 헤테로시클릴 또는 5-6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^1이 나타내는 시클로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴이 각각 R^{11}으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환되고;

각 R^{11}이 할로, $N(CH_3)_2$, C_3-C_5시클로알킬, 및 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환된 C_1-C_2알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^2 및 R^3가 각각 독립적으로 C_1-C_2알킬이고;

R^4가 할로이고;

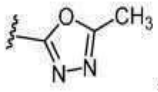
n이 0, 1 또는 2인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 31

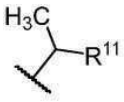
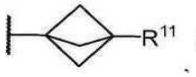
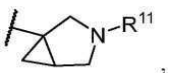
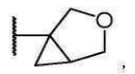
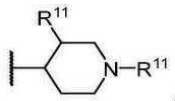
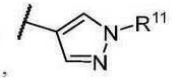
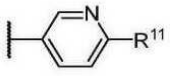
제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

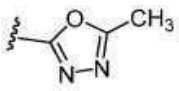
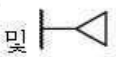
R^1이 $-CH_3$로 임의로 치환된 옥사디아졸릴로 치환된 $-CH_2CH_3$이거나; 또는

R^1이 아자바이시클로[3.1.0]헥사닐, 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 시클로프로필, 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥사닐, 피페리디닐, 피라졸릴 및 피리디닐로부터 선택되고, 이들 각각이 R^{11}으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환되고,

각 R^{11}이 F, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CF_3$, , 및 로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 32

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^1이 , , , , , , , 및 로부터 선택되고,

각 R^{11}이 F, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CF_3$, , 및 로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 33

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2가 C_1-C_4알킬이고;

R^3가 C_1-C_4알킬이고;

각 R^4가 독립적으로 할로이고;

n이 0, 1 또는 2인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 34

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2가 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$이고;

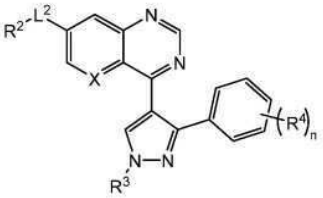
R^3가 $-CH_3$이고;

R^4가 F이고;

n이 0 또는 1인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 35

제6항, 제9항 및 제16항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 (III)으로 나타내는 것인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염:

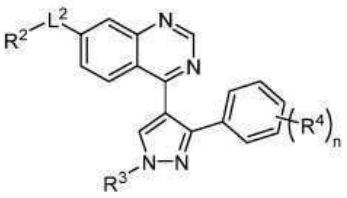


(III)

.

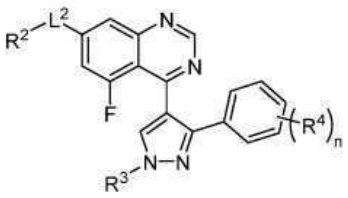
청구항 36

제6항 및 제16항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 (III-1) 또는 (III-2)로 나타내는 것인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염:



(III-1)

,



(III-2)

.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, L^2가 결합인 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 38

제약학적으로 허용되는 담체 및 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 39

암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 제38항의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 암이 폐암, 결장암, 요로상피암, 유방암, 전립선암, 뇌암(뇌교종), 난소암, 위암, 췌장암, 두경부암, 방광암 또는 중피종인 방법.

청구항 41

제39항에 있어서, 상기 암이 비소세포 폐암인 방법.

청구항 42

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암이 전이된 것인 방법.

청구항 43

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 표피 성장 인자 수용체(EGFR) L858R 돌연변이를 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 44

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 엑손 19 결실을 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 45

제39항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 표피 성장 인자 수용체(EGFR) C797S 돌연변이를 추가 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 46

제39항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 표피 성장 인자 수용체(EGFR) T790M 돌연변이를 추가 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 47

제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 아파티닙 또는 오시메르티닙을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 48

표피 성장 인자 수용체(EGFR)의 억제를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 제38항의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본 출원은 2022년 4월 5일에 출원된 미국 가출원 번호 63/327,631의 우선권을 주장한다. 상기 출원의 전체 내용은 참조로 본원에 통합된다.

배 경 기 술

[0003] 배경

[0004] EGFR(표피 성장 인자 수용체)은 erbB 수용체 계열의 구성원이고, 이것은 막관통 단백질 티로신 키나제 수용체를 포함한다. 그의 리간드, 예컨대 표피 성장 인자(EGF)에 결합함으로써, EGFR은 세포막 상에 동종이량체를 형성할 수 있거나 또는 그 계열의 다른 수용체, 예컨대 erbB2, erbB3 또는 erbB4와 이종이량체를 형성할 수 있다. 이들 이량체의 형성은 EGFR 세포에서 핵심 티로신 잔기의 포스포릴화를 야기할 수 있고, 이렇게 함으로써 세포에서 많은 하류 신호전달 경로를 활성화한다. 이들 세포내 신호전달 경로는 세포 증식, 생존 및 항세포자멸에서 중요한 역할을 한다. 리간드 및 수용체의 증가된 발현, EGFR 유전자 증폭 및 변형 예컨대 돌연변이, 결실 등을 포함한 EGFR 신호 변환(signal transduction) 경로의 장애는 세포의 악성 형질전환을 촉진할 수 있고, 종양 세포 증식, 침습, 전이 및 혈관신생에서 중요한 역할을 할 수 있다. 예를 들어, EGFR 유전자의 변형 예컨대 돌연변이 및 결실이 비소세포 폐암(NSCLC) 종양에서 발견된다. NSCLC 종양에서 발견되는 가장 빈번한 두 가지 EGFR 변형은 엑손 19의 짧은 인프레임 결실(del19) 및 엑손 21의 단일 미스센스 돌연변이 L858R이다(*Cancer Discovery*

2016 6(6) 601). 감작 돌연변이라고도 부르는 이 두 가지 변형은 리간드와 무관한 EGFR 활성화를 일으키고, EGFR 돌연변이체 NSCLC(EGFR M+)에서의 1차 또는 활성화 돌연변이라고 부른다. 임상 경험은 EGFR 티로신 키나제 억제제(TKI)인 에를로티닙, 게피티닙, 아파티닙 및 오시메르티닙으로 1차(1L) 치료를 받은 EGFR M+ NSCLC 환자에서 대략 60-85%의 객관적 반응률(ORR)을 나타내고(*Lancet Oncol.* 2010 Vol. 11, 121; *Lancet Oncol.* 2016 Vol. 17, 577; N. Engl. J. Med. 2017 Nov 18 Doi:10.1056/NEJMoa1713137; *Lancet Oncol.* 2011 Vol. 12, 735), 따라서 EGFR 돌연변이체 NSCLC 종양이 생존 및 증식을 위해 발암성 EGFR 활성에 의존한다는 것을 입증하고, del19 및 L858R 돌연변이된 EGFR이 질병의 발암성 동인임을 확립하고, 따라서 NSCLC 치료를 위한 약물 표적 및 바이오마커의 유효성을 확인한다.

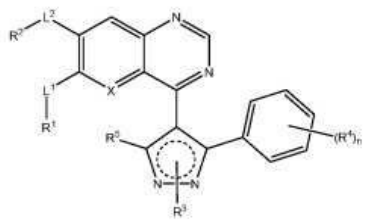
[0005] 오시메르티닙은 공유결합성 3세대(3^{rd}) EGFR TKI이고, 이것은 현재 del19 및 L858R 돌연변이를 하버링(harboring)하는 NSCLC의 치료를 위한 1차 치료(1L)로 승인된 표준치료제(SOC)이다. 18.9 개월의 무진행 생존기간(PFS)(JC Soria *et al* - NEJM, 2018년 1월; 378(2):113-125)과 함께, 그것은 1세대 TKI에 비해 환자에게 획기적인 성과를 보여준다. 그러나 평균 10-12개월의 치료 후, 거의 모든 NSCLC 환자에서 내성이 관찰되었다(Lancet Oncol. 2010년 2월;11(2):121-8.; Lancet Oncol. 2016년 5월;17(5):577-89; Lancet Oncol. 2011년 8월;12(8):735-42). 추가적인 3세대 TKI가 최전선에서 사용되고 있고(예를 들어, 레이저티닙), EGFR에 결합하는 동일한 공유결합성 메커니즘에 의존한다. 가장 두드러진 표적적중 내성 메커니즘은 C797X(여기서 "X"는 "S" 또는 "G" 또는 "N" 또는 "Y" 또는 "T" 또는 "D"일 수 있음)라는 EGFR에서의 2차 돌연변이 때문이고, 이는 최전선에서 사용되는 3세대 EGFR 억제제로 진전을 보이는 환자의 7% 내지 22%에서 발생한다(Blakely, 2012; Kobayashi, 2005). 이 2차 C797S 돌연변이는 약물과 표적의 친화성을 감소시키고, 이렇게 함으로써 약물 내성을 생성하고, 종양 재발 또는 질병 진행을 초래한다. 감작 돌연변이 del19 또는 L858R 및 내성 돌연변이 C797X(예를 들어, C797S)를 하버링하는 결과적인 "이중 돌연변이체" 종양은 더 이상 2세대 및 3세대 TKI에 감응하지 않는다. 이중 돌연변이체 환자를 치료하는 승인된 약물은 없다. 1세대 TKI(게피티닙 및 에를로티닙)는 C797X(예를 들어, C797S)에 대해 활성이 있지만, 그것은 야생형 EGFR 억제와 관련된 활성 때문에 내약성이 좋지 않고, 혈액 뇌 장벽(BBB)을 가로지르는 능력이 낮기 때문에 뇌 질병을 제어하지 못한다.

[0006] 이중 돌연변이체 종양을 치료하고, 뇌를 침투하여 뇌 질병을 치료하며, 야생형 EGFR 억제와 관련된 독성(설사, 피부 발진)이 감소된 선택적 치료제에 대한 충족되지 않은 필요가 있다.

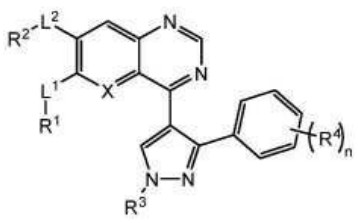
발명의 내용

[0007] 본 출원인은 EGFR의 특정 돌연변이체 형태의 효과적인 억제제인 신규 화합물을 발견하였다(합성 실시예 1-454 및 458-500 참조). 특히, 본 개시물의 화합물이 EGFR의 특정 돌연변이체 형태를 효과적으로 억제한다는 것이 입증되었다. 본 개시물의 화합물(또한 본원에서는 "개시된 화합물"이라고도 부름) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 L858R 또는 엑손 19 결실 돌연변이 및 C797X(예를 들어, C797S) 돌연변이를 포함한 하나 이상의 변형이 있는 EGFR(이하 "LRCS 돌연변이가 있는 EGFR" 또는 "이중 돌연변이체 EGFR")을 효과적으로 억제하고(생물학적 실시예 1 참조), 다양한 암, 예를 들어 폐암을 치료하는 데 사용될 수 있다(생물학적 실시예 2 참조). 중요한 것은, 개시된 화합물이 선택적 EGFR 억제제이고, 즉, 개시된 화합물이 야생형 EGFR 및 키놈에 대해 활성을 갖지 않거나 또는 낮은 활성을 갖는다. 이러한 선택성과 관련된 이점은 효능있는 투여를 용이하게 하는 것 및 EGFR 매개 표적적중 독성을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 개시된 화합물 중 일부는 뇌 및 혈액 뇌 장벽의 양호한 침투(예를 들어, 5 미만의 PGP 유출비)를 나타낸다. 따라서 본 개시물의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 연수막 질병을 포함한 뇌 전이 및 다른 전신 전이를 포함한 전이성 암의 치료에 효과적일 것으로 예상된다. 개시된 화합물 중 일부는 또한 높은 마이크로솜 안정성을 갖는다는 이점을 가진다. 본 개시물의 화합물은 또한 다른 비키나제 표적과 관련된 유리한 독성 프로파일을 가질 수 있다.

[0008] 한 측면에서, 본 개시물은 하기 구조식 (A) 또는 (I)로 나타내는 화합물:



(A) 또는



(I)

[0009] ,

[0010] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 각 변수의 정의는 아래에서 제공된다.

[0011] 또 다른 측면에서, 본 개시물은 제약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제 및 본원에 개시된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물("본 개시물의 제약 조성물")을 제공한다.

[0012] 본 개시물은 암이 있는 대상체에게 유효량의 본 개시물의 화합물(예를 들어, 화학식 (A) 또는 (I)의 화합물) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본 개시물의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 암이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체의 암은 뇌로 전이되었다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 비소세포 폐암으로부터의 뇌 전이를 가졌다.

[0013] 한 실시양태에서, 치료할 암은 표피 성장 인자 수용체(EGFR) L858R 돌연변이 또는 엑손 19 결실 돌연변이를 가진다. 또 다른 실시양태에서, 치료할 암은 추가로 표피 성장 인자 수용체(EGFR) L858R 돌연변이 또는 엑손 19 결실 돌연변이 및 C797X(예를 들어, C797S) 돌연변이를 가질 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 실시양태 중 어느 하나에서도 치료할 암은 폐암, 예를 들어 비소세포 폐암이다. 구체적인 실시양태에서, 암은 뇌 전이 또는 연수막 질병이 있는 비소세포 폐암이다.

[0014] 본원에 개시된 치료 방법은 추가로 대상체에게 유효량의 EGFR 억제제(예를 들어, 아파티닙 및/또는 오시메르티닙) 및 MET 억제제를 유효량의 본 개시물의 화합물과 조합하여 투여하는 단계를 포함한다.

[0015] 본 개시물은 또한 표피 성장 인자 수용체(EGFR)의 억제를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 개시물의 화합물(예를 들어, 화학식 (A) 또는 (I)의 화합물) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본 개시물의 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 표피 성장 인자 수용체(EGFR)의 억제를 필요로 하는 대상체에서 표피 성장 인자 수용체(EGFR)를 억제하는 방법을 제공한다.

[0016] 본 개시물은 또한 암 치료용 약제를 제조하기 위한 유효량의 본 개시물의 화합물(예를 들어, 화학식 (A) 또는 (I)의 화합물) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시물의 제약 조성물의 용도를 제공한다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본원에서는 암 치료에 사용하기 위한 화학식 (A) 또는 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시물의 제약 조성물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 정의

[0019] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "할로"는 할로겐을 의미하고, 클로로, 플루오로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.

[0020] 단독으로 또는 더 큰 모이어티, 예컨대 "알콕시" 등의 일부로 사용되는 용어 "알킬"은 포화된 지방족 직쇄 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 알킬 기는 대표적으로 1-6개의 탄소 원자를 가지고, 즉 (C_1-C_6)알킬이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "(C_1-C_6)알킬" 기는 선형 또는 분지형 배열로 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미한다. 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필 등을 포함한다.

[0021] 용어 "할로알킬" 또는 "C_{1-4}할로알킬"은 수소 원자 중 적어도 하나가 할로 원자로 대체된 알킬 기를 지칭한다. C_{1-4}할로알킬 기는 모노할로-C_{1-4}알킬, 디할로-C_{1-4}알킬, 또는 퍼할로-C_{1-4}알킬을 포함한 폴리할로-C_{1-4}알킬일 수 있다. 모노할로-C_{1-4}알킬은 알킬 기 내에 하나의 아이오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로를 가질 수 있다. 디할로-C_{1-4}알킬 및 폴리할로-C_{1-4}알킬 기는 알킬 내에 2개 이상의 동일한 할로 원자 또는 상이한 할로 기의 조합을 가질 수 있다. 대표적으로 폴리할로-C_{1-4}알킬 기는 최대 9, 또는 8, 또는 7, 또는 6, 또는 5, 또는 4, 또는 3 또는 2개의 할로 기를 함유한다. C_{1-4}할로알킬의 비제한적 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필을 포함한다. 퍼할로-C_{1-4}알킬 기는 모든 수소 원자가 할로 원자로 대체된 C_{1-4}알킬 기를 지칭한다.

[0022] 용어 "알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 알킬 라디칼을 의미하며, -O-알킬로 나타낸다. 예를 들어, "(C_1-C_4)알콕시"는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 부톡시를 포함한다.

[0023] 용어 "시클로알킬"은 모노시클릭 또는 바이시클릭 또는 폴리시클릭 포화 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 시

클로알킬은 융합된 및/또는 가교된 고리 및/또는 스피로시클릭 고리를 포함할 수 있다. 융합된/가교된 시클로알킬의 비제한적 예는 다음을 포함한다: 바이시클로[1.1.0]부탄, 바이시클로[2.1.0]펜탄, 바이시클로[1.1.0]펜탄, 바이시클로[3.1.0]헥산, 바이시클로[2.1.1]헥산, 바이시클로[3.2.0]헵탄, 바이시클로[4.1.0]헵탄, 바이시클로[2.2.1]헵탄, 바이시클로[3.1.1]헵탄, 바이시클로[4.2.0]옥탄, 바이시클로[3.2.1]옥탄, 바이시클로[2.2.2]옥탄 등. 시클로알킬은 또한 스피로시클릭 고리(예를 들어, 두 개의 고리가 하나의 고리 원자를 공유하는 스피로시클릭 바이시클)를 포함한다. 스피로시클릭 시클로알킬의 비제한적 예는 스피로[2.2]펜탄, 스피로[2.5]옥탄, 스피로[3.5]노난, 스피로[3.5]노난, 스피로[3.5]노난, 스피로[4.4]노난, 스피로[2.6]노난, 스피로[4.5]데칸, 스피로[3.6]데칸, 스피로[5.5]운데칸 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 시클로알킬은 3-12개의 탄소 원자를 가진다. 예를 들어, C_3-C_6시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다. 달리 기술되지 않는 한, "시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 가진다.

[0024] 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 4 내지 12원 비방향족 고리 시스템의 라디칼을 지칭하며, 여기서 각 헤테로원자는 질소, 4차 질소, 산화된 질소(예를 들어, NO), 산소, 및 술폭시드 및 술폰을 포함한 황으로부터 독립적으로 선택된다("4-12원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개(대표적으로 1 내지 2개)의 고리 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 비방향족 고리 시스템이며, 여기서 각 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("4-8원 헤테로시클릴"). 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴 기에서, 부착점은 원자가가 허용하는 한 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 모노시클릭("모노시클릭 헤테로시클릴") 또는 폴리시클릭(예를 들어, 바이시클릭 시스템("바이시클릭 헤테로시클릴") 또는 트리시클릭 시스템("트리시클릭 헤테로시클릴"))일 수 있다. 폴리시클릭 고리 시스템은 융합된, 가교된, 또는 스피로 고리 시스템을 포함한다. 헤테로시클릴 기가 폴리시클릭 고리 시스템인 경우, 상기 고리 시스템은 적어도 하나의 비방향족 고리를 포함한다. 전형적인 모노시클릭 헤테로시클릴 기는 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피롤리딘-2-오닐, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 아제파닐, 옥세파닐, 티에파닐, 테트라히드로피리디닐 등을 포함한다. 헤테로시클릴 폴리시클릭 고리 시스템은 폴리시클릭 고리 시스템 - 페닐 또는 헤테로아릴 고리에 융합된 비방향족 고리를 갖는 폴리시클릭 고리 시스템을 포함함 - 의 하나 이상의 고리에 헤테로원자를 포함할 수 있다. 전형적인 폴리시클릭 헤테로시클릭 기는 2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-오닐, 이소인돌린-1-오닐, 이소퀴놀린-1(2H)-오닐, 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥사닐, 8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥타닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 6-옥사-3-아자바이시클로[3.1.1]헵타닐, 테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리디닐 등을 포함한다. 치환체가 폴리시클릭 고리 시스템의 하나 이상의 고리에 존재할 수 있다.

[0025] "헤테로아릴"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 4 내지 12원 방향족 고리 시스템의 라디칼을 지칭하며, 여기서 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개(대표적으로 1 내지 2개)의 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴이다. 대표 헤테로아릴 기는 각 고리가 헤테로원자를 포함하고 방향족인 고리 시스템, 예를 들어 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 피롤릴, 푸라닐, 티오페닐 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐 및 프테리디닐을 포함한다.

[0026] 가교된 바이시클릭 시스템은 5-12개의 고리 원자를 함유하는 2개의 비방향족 고리(헤테로시클릴 또는 시클로알킬)를 가지고, 이 비방향족 고리들이 3개 이상의 고리 원자를 공유하고, 2개의 브리지헤드(bridgehead) 고리 원자가 적어도 1개의 원자를 함유하는 가교로 분리된다. "가교된 헤테로시클릴"은 바이시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 또는 아자-가교된 탄화수소 기를 포함하고; 예는 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥사닐, 2-아자바이시클로[2.2.1]헵타닐, 6-옥사-3-아자바이시클로[3.1.1]헵타닐, 3-아자바이시클로[3.2.1]옥타닐, 6-옥사-2-아자바이시클로[3.2.1]옥타닐, 6-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥타닐, 및 8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥타닐을 포함한다.

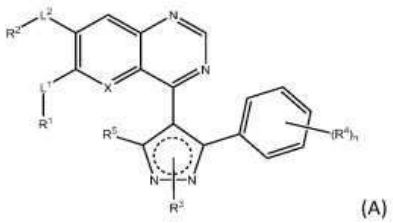
[0027] 융합된 바이시클릭 시스템은 6-12개의 고리 원자를 함유하고 2개의 인접한 고리 원자를 공유하는 두 개의 고리를 가진다. 융합된 바이시클릭 시스템이 헤테로시클릴인 경우, 고리 중 적어도 하나는 비방향족이다. 융합된 바이시클릭 시스템의 예는 헥사히드로-1H-푸로[3,4-b]피롤릴 및 헥사히드로-1H-푸로[3,4-c]피롤릴을 포함한다.

[0028] 스피로 바이시클릭 시스템은 7-12개의 고리 원자를 함유하고(헤테로시클릴 또는 시클로알킬) 1개의 고리 원자를 공유하는 2개의 비방향족 고리를 가진다. 스피로 바이시클릭 시스템의 예는 1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일 및 1,4-디옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸-9-일을 포함한다.

[0029] 본 개시물의 화합물

[0030] 본원에서는 화학식 (A) 또는 (I)의 일반 구조를 가지는 화합물의 실시양태가 개시된다. 이들 화합물은 L858R, Ex19del, L858RC797S 및 Ex19DelC797S EGFR의 선택적 억제제이다. 다른 EGFR 억제제 예컨대 EGFR에 비가역적으로 결합하는 오시메르티닙과 대조적으로, 본 개시물의 화합물은 비공유결합성 억제제이다.

[0031] 제1 실시양태에서, 본 개시물은 하기 구조식 (A)로 나타내는 화합물:

[0032] 
(A)

[0033] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서

[0034] X는 CR^x 또는 N이고;

[0035] R^x는 H 또는 F이고;

[0036] L^1은 결합, NH, -NHC(O)-*, -NHC(O)O-*, O, 또는 -OC(O)-*이고; 여기서 -*는 R^1과 부착하는 지점을 나타내고;

[0037] L^2는 결합 또는 O이고;

[0038] R^1은 H; 또는

[0039] 할로, 중수소, OR^a, NR^aR^b, C_3-C_6시클로알킬, 4 내지 12원 헤테로시클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 C_1-C_4알킬, - 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 할로, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환됨 -; 또는

[0040] C_3-C_8시클로알킬, 페닐, 4 내지 12원 헤테로시클릴, 또는 5 내지 12원 헤테로아릴이고, 여기서 R^1이 나타내는 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 R^{11}으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0041] 각 R^{11}은 할로, 중수소, OR^a, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^a$, NR^aR^b, $S(O)_2R^a$, C_1-C_4알킬, C_3-C_6시클로알킬, 페닐, 4 내지 12원 헤테로시클릴 및 5 내지 12원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, - 여기서 R^{11}이 나타내는 알킬, 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 중수소, 할로, C_1-C_4 알킬, OR^a 및 NR^aR^b로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환됨 -, 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^{11}은 함께 취하여 =O를 형성하고;

[0042] R^2는

[0043] H, C_1-C_4알킬, C_3-C_8시클로알킬, C_2-C_4알케닐 또는 C_2-C_4알키닐, - 이들 각각은 할로, 중수소, OR^a, NR^aR^b, 및 할로, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환됨 -; 또는

[0044] 4 내지 12원 헤테로시클릴 또는 5 내지 12원 헤테로아릴이고, 여기서 R^2가 나타내는 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 중수소, C_1-C_4알킬, $C(O)R^a$, 및 할로, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릴로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0045] R^3는 피라졸 고리의 어느 하나의 질소 원자에 부착되고, H, 중수소, C_1-C_4알킬, C_3-C_6시클로알킬 및 4 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 R^3가 나타내는 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴은 각각 할로, 중수소, OR^a, NR^aR^b 및 C_3-C_6시클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0046] 각 R^4는 할로, 중수소 및 OR^a로부터 독립적으로 선택되고;

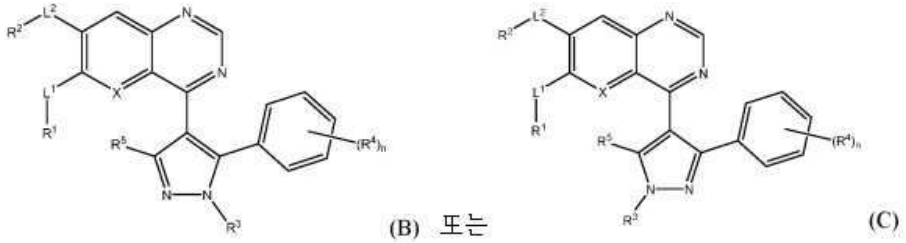
[0047] R^5는 H, 중수소, 할로, 및 할로, 중수소, OR^a, NR^aR^b, C_3-C_6시클로알킬, 4 내지 12원 헤테로시클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 C_1-C_4알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 할로, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0048] 각 R^a는 H, 중수소, C_1-C_4알킬, C_1-C_4할로알킬, C_3-C_6시클로알킬 및 4 내지 6원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0049] 각 R^b는 H, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0050] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0051] 제2 실시양태에서, 구조식 (A)에 따른 화합물은 하기 (B) 및 (C)로부터 선택되는 구조식:

[0052] 
(B) 또는 (C)

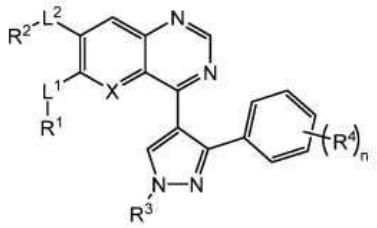
[0053] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염으로 나타내고, 여기서 변수는 제1 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0054] 제3 실시양태에서, 본 개시물은 L^1 및 L^2가 각각 결합일 때, R^1이 H이고, R^2가 H가 아니며, 나머지 변수가 제1 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B) 또는 (C)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0055] 제4 실시양태에서, 본 개시물은 R^2가 C_1-C_4알킬, C_3-C_8시클로알킬, C_2-C_4알케닐 또는 C_2-C_4알키닐, - 이들 각각은 할로, 중수소, OR^a, NR^aR^b, 및 할로, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환됨 -; 또는 4 내지 12원 헤테로시클릴 또는 5 내지 12원 헤테로아릴이고, 여기서 R^2가 나타내는 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 중수소, C_1-C_4알킬, $C(O)R^a$, 및 할로, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릴로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고, 나머지 변수가 제1 또는 제3 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B) 또는 (C)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0056] 제5 실시양태에서, 본 개시물은 R^5가 H, F 또는 메틸이고, 나머지 변수가 제1, 제3 또는 제4 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B) 또는 (C)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0057] 제6 실시양태에서, 본 개시물은 하기 구조식 (I)로 나타내는 화합물:



(I)

[0058] ,

[0059] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서

[0060] X는 CR^x 또는 N이고;

[0061] R^x는 H 또는 F이고;

[0062] L^1은 결합, NH, -NHC(O)-*, -NHC(O)O-*, O 또는 -OC(O)-*이고; 여기서 -*는 R^1과 부착하는 지점을 나타내고;

[0063] L^2는 결합 또는 O이고;

[0064] R^1은 H; 또는

[0065] 할로, 중수소, OR^a, NR^aR^b, C_3-C_6시클로알킬, 4 내지 12원 헤테로시클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 C_1-C_4알킬, - 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 할로, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환됨 -; 또는

[0066] C_3-C_8시클로알킬, 페닐, 4 내지 12원 헤테로시클릴, 또는 5 내지 12원 헤테로아릴이고, 여기서 R^1이 나타내는 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 R^{11}으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0067] 각 R^{11}은 할로, 중수소, OR^a, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^a$, NR^aR^b, $S(O)_2R^a$, C_1-C_4알킬, C_3-C_6시클로알킬, 페닐, 4 내지 12원 헤테로시클릴 및 5 내지 12원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, - 여기서 R^{11}이 나타내는 알킬, 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 중수소, 할로, C_1-C_4알킬, OR^a 및 NR^aR^b로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환됨 -, 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2 개의 R^{11}은 함께 취하여 =O를 형성하고;

[0068] R^2는:

[0069] C_1-C_4알킬, C_3-C_8시클로알킬, C_2-C_4알케닐 또는 C_2-C_4알키닐, - 이들 각각은 할로, 중수소, OR^a, NR^aR^b, 및 할로, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환됨 -; 또는

[0070] 4 내지 12원 헤테로시클릴 또는 5 내지 12원 헤테로아릴이고, 여기서 R^2가 나타내는 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 중수소, C_1-C_4알킬, $C(O)R^a$, 및 할로, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릴로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0071] R^3는 H, 중수소, C_1-C_4알킬, C_3-C_6시클로알킬 또는 4 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^3가 나타내는 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴은 각각 할로, 중수소, OR^a, NR^aR^b 및 C_3-C_6시클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

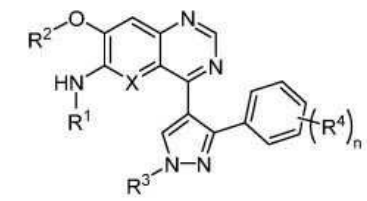
[0072] 각 R^4는 할로, 중수소 및 OR^a로부터 독립적으로 선택되고;

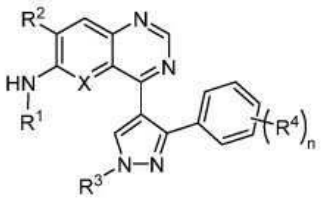
[0073] 각 R^a는 H, 중수소, C_1-C_4알킬, C_1-C_4할로알킬, C_3-C_6시클로알킬 및 4 내지 6원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

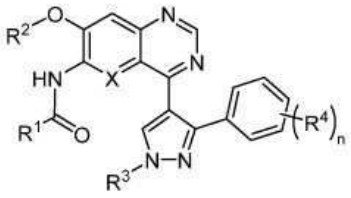
[0074] 각 R^b는 H, 중수소 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되고;

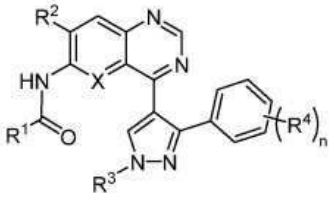
[0075] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 대안으로, 구조식 (I)의 변수는 제1, 제3 또는 제4 실시양태에서 정의된 바와 같다.

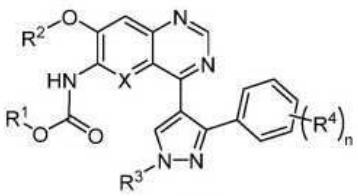
[0076] 제7 실시양태에서, 구조식 (I)에 따른 화합물은 하기 구조식 (II-1), (II-2), (II-3), (II-4), (II-5), (II-6), (II-7), (II-8), (II-9), (II-10), (II-11) 또는 (II-12) 중 하나:

[0077] 
(II-1)

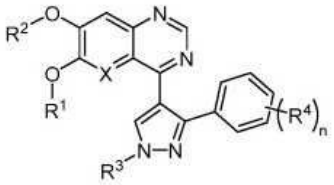

(II-2)

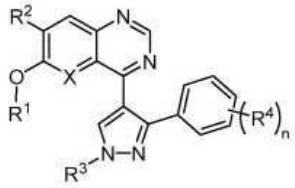

(II-3)

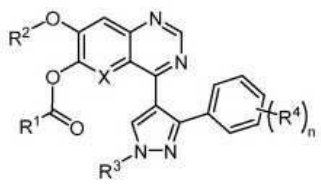

(II-4)

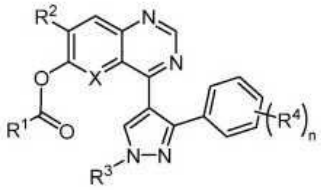

(II-5)

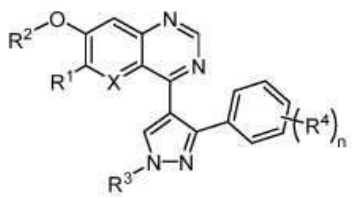
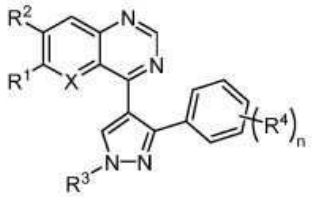

(II-6)


(II-7)


(II-8)

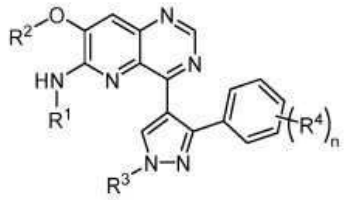
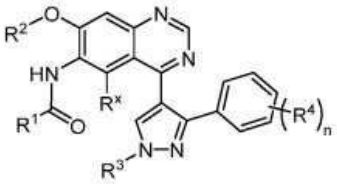
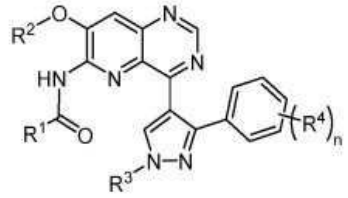
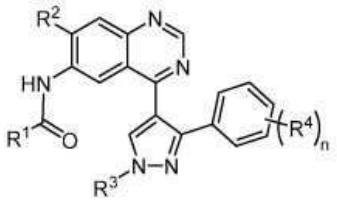
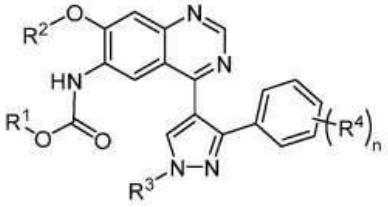
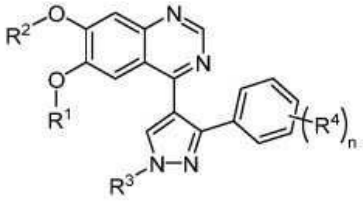
[0078] 
(II-9)

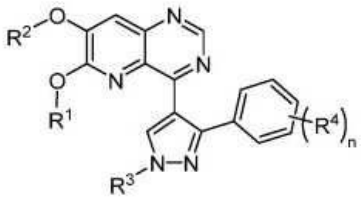
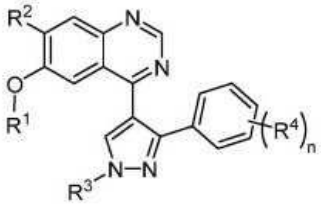

(II-10)

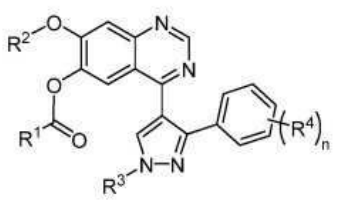
[0079]  (II-11) 또는  (II-12),

[0080] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염으로 나타내고, 여기서 변수는 제1, 제3, 제4 또는 제6 실시양태에서 정의된 바와 같다.

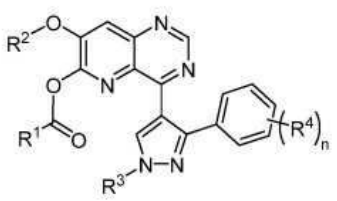
[0081] 제8 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조식 (II-1a), (II-3a), (II-3b), (II-4a), (II-5a), (II-7a), (II-7b), (II-8a), (II-9a), (II-9b), (II-11a), (II-11b) 또는 (II-12a) 중 하나:

[0082]  (II-1a),  (II-3a),  (II-3b),  (II-4a),  (II-5a),  (II-7a),

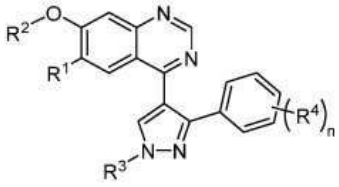
[0083]  (II-7b),  (II-8a)



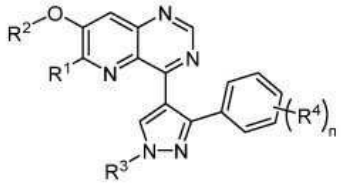
(II-9a)



(II-9b)

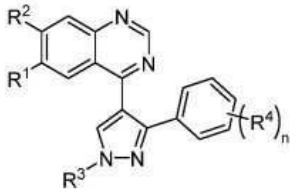


(II-11a)



(II-11b)

또는



(II-12a)

[0084]

[0085] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염으로 나타내고, 여기서 변수는 제1, 제3, 제4 또는 제6 실시양태에서 정의된 바와 같다.

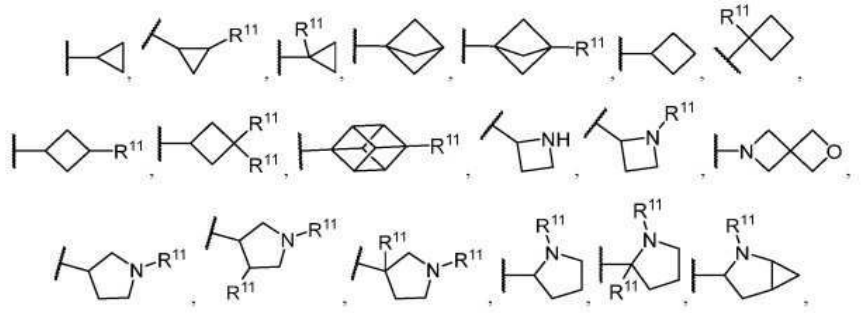
[0086] 제9 실시양태에서, 본 개시물은 R^x가 H이고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제5 또는 제6 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B), (C), (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7), (II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-11a), (II-11b), (II-12) 또는 (II-12a)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

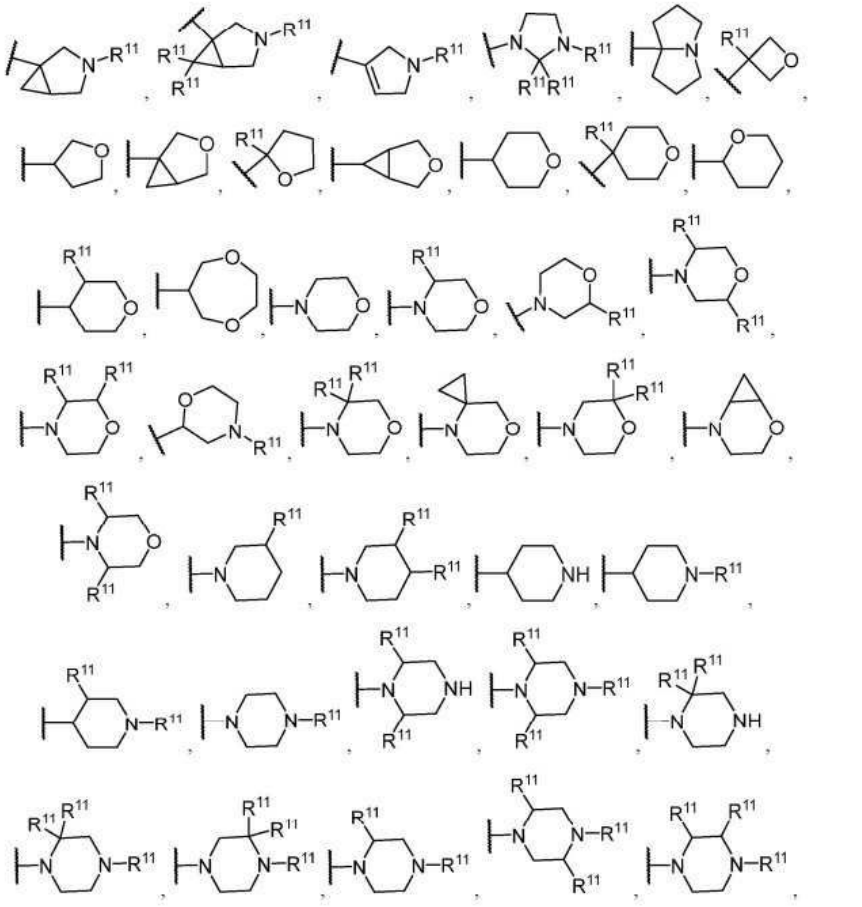
[0087] 제10 실시양태에서, 본 개시물은 R^1이 H; 또는 할로, OR^a, NR^aR^b, C_3-C_5시클로알킬, 4 내지 6원 헤테로시클릴 및 5 내지 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환된 C_1-C_3알킬, - 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 할로 및 $-CH_3$로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환됨 -; 또는 C_3-C_8시클로알킬, 페닐, 4 내지 9원 헤테로시클릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 R^1이 나타내는 기에서 시클로알킬, 페닐, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴이 각각 R^{11}으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고; 각 R^a가 독립적으로 H 또는 $-CH_3$이고; 각 R^b가 $-CH_3$이고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제5, 제6 또는 제9 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B), (C), (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7), (II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-11a), (II-11b), (II-12) 또는 (II-12a)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

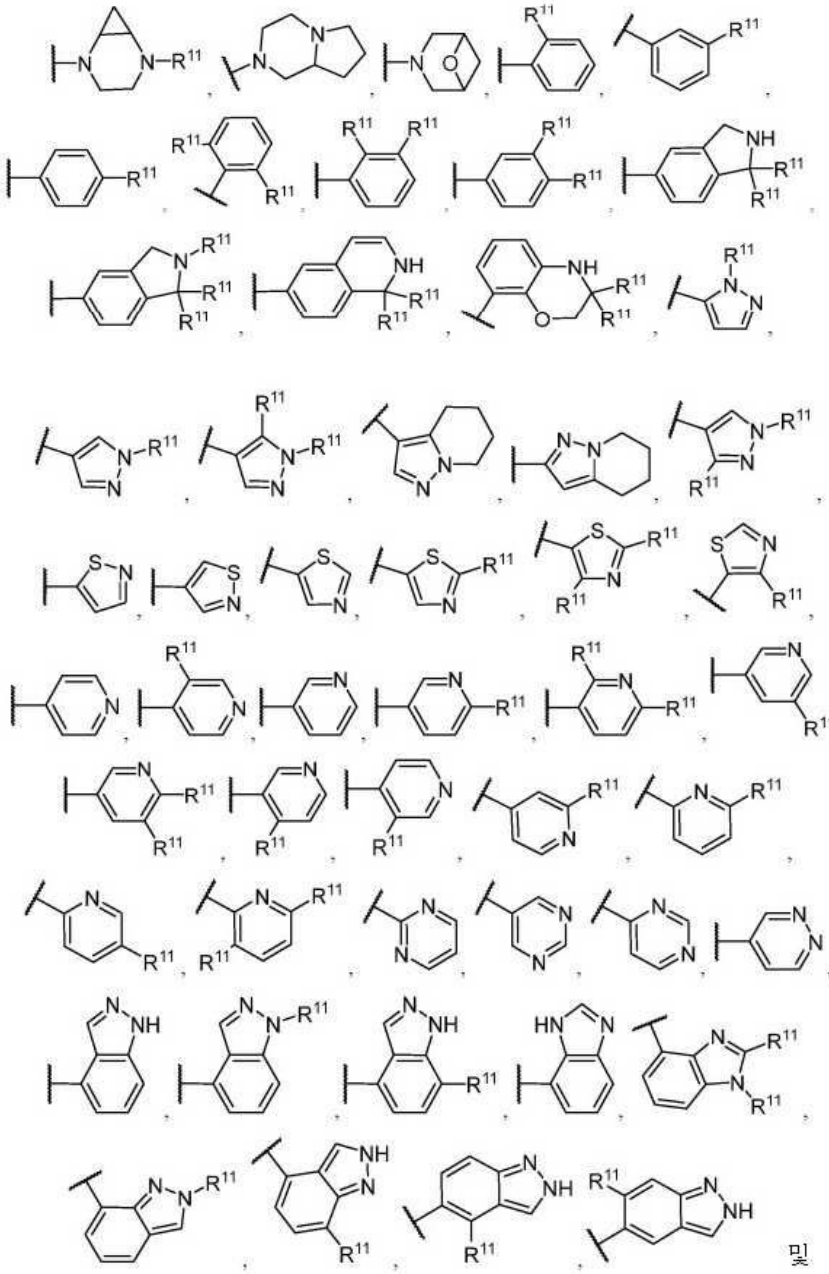
[0088] 제11 실시양태에서, 본 개시물은 R^1이 H이거나; 또는 R^1이 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_3CH_3$ 및 $-CH(CH_3)_2$로부터 선택되거나, - 이들 각각은 F, -OH, $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, 시클로프로필, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥세타닐, 옥사졸릴, 피리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라졸릴, 티아졸릴 및 트리아졸릴로부터 선택되는 1-3개의 기로 임의로 치환되고, 여기서 피리디닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴 및 트리아졸릴은 각각 F, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$로 임의로 치환됨 -; 또는 R^1이 아자바이시클로[3.1.0]헥사닐, 아제티디닐, 1*H*-벤조[*d*]이미다졸릴, 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 쿠바닐, 시클로부틸, 시클로프로필, 디히드로이소퀴놀리닐, 디히드로피롤릴, 디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사지닐, 디옥세파닐, 헥사히드로-1H-피롤리지닐, 이미다졸리디닐, 인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소티아졸릴, 모르폴리닐,

옥타히드로피롤로[1,2-*a*]피라지닐, 옥사바이시클로[3.1.0]헥사닐, 6-옥사-3-아자바이시클로[3.1.1]헵타닐, 옥사바이시클로[3.3]헵타닐, 7-옥사-4-아자스피로[2.5]옥타닐, 옥세타닐, 페닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤로피리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐 및 티아졸릴로부터 선택되고, - 이들 각각은 R^{11}으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨 -; 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제5, 제6, 제9 또는 제10 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B), (C), (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7), (II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-11a), (II-11b), (II-12) 또는 (II-12a)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

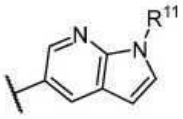
[0089] 제12 실시양태에서, 본 개시물은 R^1이 H, $-CH_3$, $-CH_2(R^{11})$, $-CH(R^{11})_2$, $-CH_2CH_3$, $-CH(R^{11})-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-R^{11}$, $-CH_2CH_2CH_2-R^{11}$, $-CH(CH_3)CH_2-R^{11}$,

[0090] 

[0091] 

[0092] 

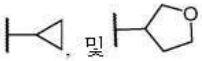
[0093] 및



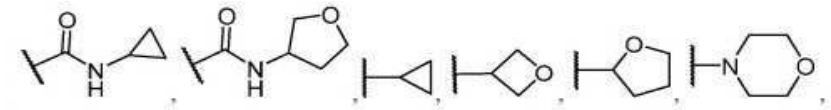
[0094] 으로부터 선택되고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제5, 제6, 제9, 제10 또는 제11 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B), (C), (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7), (II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-11a), (II-11b), (II-12) 또는 (II-12a)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0095] 제13 실시양태에서, 본 개시물은 각 R^{11}이 할로, OR^a, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^a$, NR^aR^b, C_1-C_4알킬, C_3-C_6시클로알킬, 4 내지 12원 헤테로시클릴, 및 5 내지 12원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, - 여기서 R^{11}이 나타내는 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴은 각각 중수소, 할로, OR^a 및 NR^aR^b로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨 -, 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2 개의 R^{11}이 함께 취하여 =O를 형성하고; 각 R^a가 H, C_1-C_4알킬, C_3-C_6시클로알킬, 및 4 내지 6원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 각 R^b가 H 및

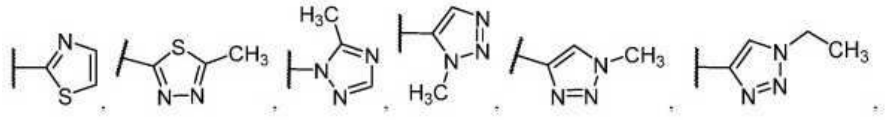
C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제5, 제6, 제9, 제10, 제11 또는 제12 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7), (II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-11a), (II-11b), (II-12) 또는 (II-12a)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

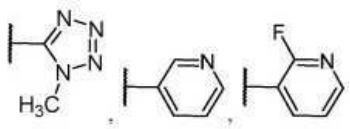
[0096] 제14 실시양태에서, 본 개시물은 각 R^{11}이 할로, OR^a, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^a$, NR^aR^b, C_1-C_3알킬, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥세타닐, 피리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴 및 티아졸릴로부터 독립적으로 선택되거나, - 여기서 R^{11}이 나타내는 알킬, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥세타닐, 피리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴 및 티아졸릴은 각각 중수소, 할로, OR^a 및 NR^aR^b로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨 -, 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2 개의 R^{11}이 함께 취하여 =O를 형성하고; 각 R^a가 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$,  로부터 독립적으로 선택되고; 각 R^b가 독립적으로 H 또는 $-CH_3$이고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제5, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12 또는 제13 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B), (C), (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7), (II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-11a), (II-11b), (II-12) 또는 (II-12a)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0097] 제15 실시양태에서, 본 개시물은 각 R^{11}이 Cl, F, -OH, $-OCH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2$-$N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2$-$N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2$-OH,



[0098]



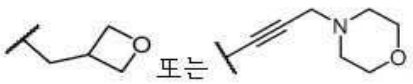
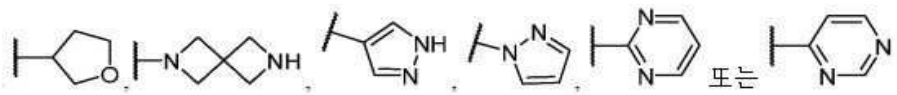
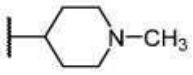
[0099]  로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2 개의 R^{11}이 함께 취하여 =O를 형성하고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제5, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13 또는 제14 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B), (C), (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7), (II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-11a), (II-11b), (II-12) 또는 (II-12a)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0100] 제16 실시양태에서, 본 개시물은 L^2가 O이고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제5, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14 또는 제15 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B), (C), (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7), (II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-11a), (II-11b), (II-12) 또는 (II-12a)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0101] 제17 실시양태에서, 본 개시물은 R^2가 C_1-C_4알킬, C_3-C_8시클로알킬, C_2-C_4알케닐 또는 C_2-C_4알키닐, - 이들 각각은 할로, OR^a, NR^aR^b 및 4 내지 12원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨 - 또는 4 내지 12원 헤테로시클릴 또는 5 내지 12원 헤테로아릴이고, 여기서 R^2가 나타내는 헤테로시클릴 및 헤테로아릴이 각각 C_1-C_4알킬, $C(O)R^a$, 및 할로 및 C_1-C_4알킬로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로시클릴로부터 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고; 각 R^a가 H 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되고; 각 R^b가 H 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제5, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15 또는 제16 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B), (C), (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7), (II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-11a), (II-11b), (II-12) 또는 (II-12a)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0102] 제18 실시양태에서, 본 개시물은 R^2가 C_1-C_3알킬, C_3-C_5시클로알킬 또는 C_3-C_4알키닐, - 이들 각각은 할로, OR^a, NR^aR^b 및 4 내지 6원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환됨 - , 또는 5 내지 7원 헤테로시클릴 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^2가 나타내는 기에서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴이 각각 C_1-C_2알킬, $C(O)R^a$, 및 C_1-C_2알킬로 임의로 치환된 6원 헤테로시클릴로부터 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환되고; 각 R^a가 H 및 $-CH_3$로부터 독립적으로 선택되고; 각 R^b가 $-CH_3$이고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제5, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16 또는 제17 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B), (C), (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7), (II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-11a), (II-11b), (II-12) 또는 (II-12a)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

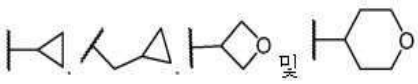
[0103] 제19 실시양태에서, 본 개시물은 R^2가 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 시클로프로필 또는 이거나, - 이들 각각은 F, $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, 모르폴리닐 또는 옥세타닐로 임의로 치환됨 -; 또는 R^2가 디아자스피로[3.3]헵타닐, 피라졸릴, 피리미디닐 또는 테트라히드로푸라닐이고, - 이들 각각은 C_1-C_2알킬, $C(O)C_1$-C_4알킬, 또는 $-CH_3$로 임의로 치환된 피페리디닐로 임의로 치환됨 -, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제5, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 또는 제18 실시앙태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B), (C), (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7), (II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-11a), (II-11b), (II-12) 또는 (II-12a)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0104] 제20 실시양태에서, 본 개시물은 R^2가 $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2-OCH_3$, $-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, 시클로프로필, 이거나; 또는 R^2가 이고, - 이들 각각은 $-CH_3$, $C(O)CH_3$ 또는 으로 임의로 치환됨 -, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제5, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18 또는 제19 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B), (C), (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7), (II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-

11a), (II-11b), (II-12) 또는 (II-12a)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0105] 제21 실시양태에서, 본 개시물은 R^3가 H, C_1-C_4알킬, C_3-C_6시클로알킬 또는 4 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 R^3가 나타내는 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴이 각각 할로, 중수소, OR^a, NR^aR^b 및 C_3-C_6시클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고; 각 R^a가 독립적으로 H 또는 C_1-C_4알킬이고; 각 R^b가 독립적으로 H 또는 C_1-C_4알킬이고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제5, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19 또는 제20 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B), (C), (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7), (II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-11a), (II-11b), (II-12) 또는 (II-12a)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0106] 제22 실시양태에서, 본 개시물은 R^3가 H, 시클로프로필, 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 또는 할로, 중수소, OH, $N(CH_3)_2$ 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 C_1-C_3알킬이고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제5, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20 또는 제21 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B), (C), (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7), (II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-11a), (II-11b), (II-12) 또는 (II-12a)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

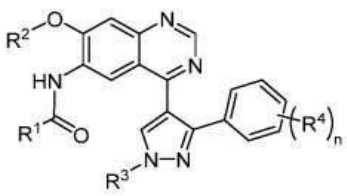
[0107] 제23 실시양태에서, 본 개시물은 R^3가 H, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2$-OH, $-CH_2CH_2$-$N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_3CH_3$, $-CH(CH_3)_2$,  및 로부터 선택되고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제5, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21 또는 제22 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B), (C), (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7), (II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-11a), (II-11b), (II-12) 또는 (II-12a)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0108] 제24 실시양태에서, 본 개시물은 각 R^4가 할로 또는 OR^a이고; 각 R^a가 H 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되고; n이 0, 1, 2 또는 3이고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제5, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22 또는 제23 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B), (C), (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7), (II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-11a), (II-11b), (II-12) 또는 (II-12a)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

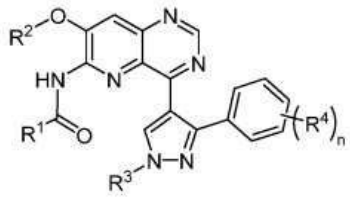
[0109] 제25 실시양태에서, 본 개시물은 n이 0이고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제5, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23 또는 제24 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B), (C), (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7), (II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-11a), (II-11b), (II-12) 또는 (II-12a)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0110] 제26 실시양태에서, 본 개시물은 n이 1 또는 2이고, 각 R^4가 F 및 OH로부터 독립적으로 선택되고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제5, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24 또는 제25 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (A), (B), (C), (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7), (II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-11a), (II-11b), (II-12) 또는 (II-12a)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0111] 제27 실시양태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조식 (II-3c) 또는 (II-3b) 중 하나:



(II-3c)

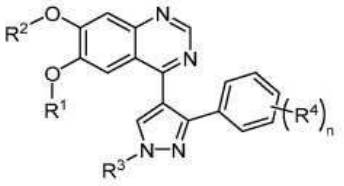


(II-3b)

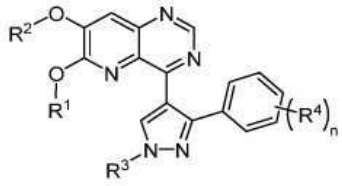
[0112] 또는 ,

[0113] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염으로 나타내고, 여기서 변수는 제1, 제3, 제4, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25 또는 제26 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0114] 제28 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조식 (II-7a) 또는 (II-7b) 중 하나:



(II-7a)



(II-7b)

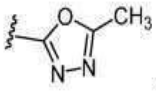
[0115] 또는 ,

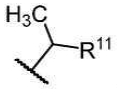
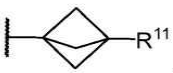
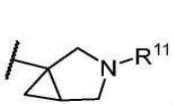
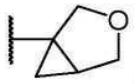
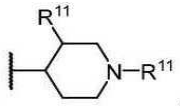
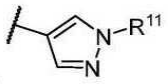
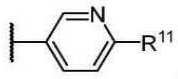
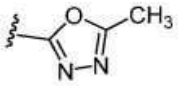
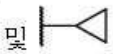
[0116] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염으로 나타내고, 여기서 변수는 제1, 제3, 제4, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25 또는 제26 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0117] 제29 실시양태에서, 본 개시물은 R^1이 5 내지 10원 헤테로아릴로 임의로 치환된 C_1-C_4알킬, - 여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 C_1-C_2알킬로 임의로 치환됨 -, 또는 C_3-C_8시클로알킬, 4 내지 12원 헤테로시클릴 또는 5 내지 12원 헤테로아릴이고, 여기서 R^1이 나타내는 시클로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴이 각각 R^{11}으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고; 각 R^{11}이 할로, NR^aR^b, C_3-C_6시클로알킬, 및 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환된 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되고, 각 R^a가 H 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^2 및 R^3가 각각 독립적으로 C_1-C_4알킬이고; R^4가 할로이고, n이 0, 1 또는 2이고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25 또는 제26 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (II-3c), (II-3b), (II-7a) 또는 (II-7b)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0118] 제30 실시양태에서, 본 개시물은 R^1이 5원 헤테로아릴로 임의로 치환된 C_1-C_2알킬, - 여기서 5원 헤테로아릴은 C_1-C_2알킬로 임의로 치환됨 -, 또는 C_3-C_5시클로알킬, 5-7원 헤테로시클릴 또는 5-6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^1이 나타내는 시클로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴이 각각 R^{11}으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환되고; 각 R^{11}이 할로, $N(CH_3)_2$, C_3-C_5시클로알킬, 및 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환된 C_1-C_2알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^2 및 R^3가 각각 독립적으로 C_1-C_2알킬이고; R^4가 할로이고; n이 0, 1 또는 2이고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26 또는 제29 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (II-3c), (II-3b), (II-7a) 또는 (II-7b)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0119] 제31 실시양태에서, 본 개시물은 R^1이 $-CH_3$로 임의로 치환된 옥사디아졸릴로 치환된 $-CH_2CH_3$이거나; 또는 R^1이 아자바이시클로[3.1.0]헥사닐, 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 시클로프로필, 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥사닐, 피페리

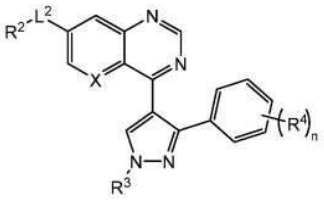
디닐, 피라졸릴 및 피리디닐로부터 선택되고, 이들 각각이 R^{11}으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 기로 임의로 치환되고, 각 R^{11}이 F, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CF_3$,  및  로부터 독립적으로 선택되고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제29 또는 제30 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (II-3c), (II-3b), (II-7a) 또는 (II-7b)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0120] 제32 실시양태에서, 본 개시물은 R^1이 , , , , , ,  및  로부터 선택되고, 각 R^{11}이 F, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CF_3$  및  로부터 독립적으로 선택되고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제29, 제30 또는 제31 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (II-3c), (II-3b), (II-7a) 또는 (II-7b)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0121] 제33 실시양태에서, 본 개시물은 R^2가 C_1-C_4알킬이고; R^3가 C_1-C_4알킬이고; 각 R^4가 독립적으로 할로이고; n이 0, 1 또는 2이고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제29, 제30, 제31 또는 제32 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (II-3c), (II-3b), (II-7a) 또는 (II-7b)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0122] 제34 실시양태에서, 본 개시물은 R^2가 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$이고; R^3가 $-CH_3$이고; R^4가 F이고; n이 0 또는 1이고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제6, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제29, 제30, 제31, 제32 또는 제33 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (II-3c), (II-3b), (II-7a) 또는 (II-7b)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0123] 제35 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조식 (III):

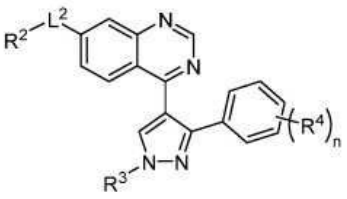
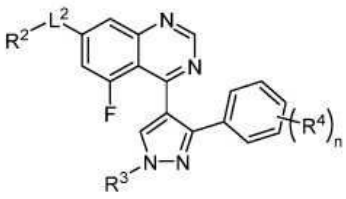
[0124] 

(III)

,

[0125] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염으로 나타내고, 여기서 변수는 제1, 제3, 제4, 제6, 제9, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제33 및 제34 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0126] 제36 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조식 (III-1) 또는 (III-2) 중 하나:

[0127]  (III-1) ,  (III-2) ,

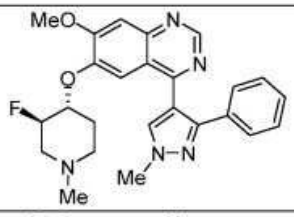
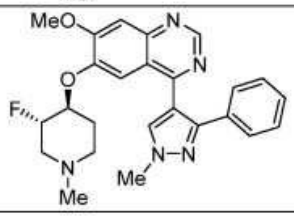
[0128] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염으로 나타내고, 여기서 변수는 제1, 제3, 제4, 제6, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제33 및 제34 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0129] 제37 실시양태에서, 본 개시물은 L^2가 결합이고, 나머지 변수가 제1, 제3, 제4, 제6, 제9, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제33 및 제34 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인 구조식 (III), (III-1) 또는 (III-2)에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

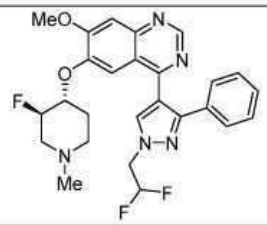
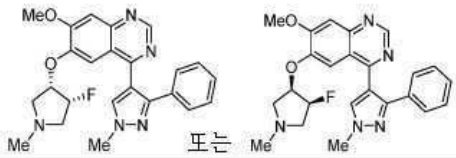
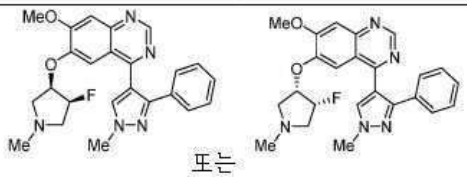
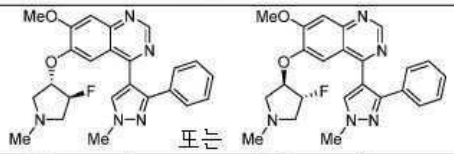
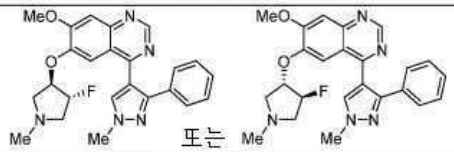
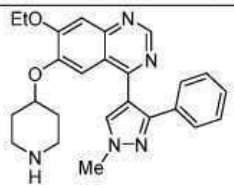
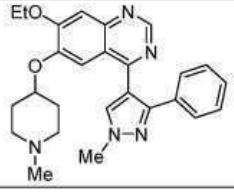
[0130] 제38 실시양태에서, 본 개시물의 화합물은 실시예에 개시된 화합물(중성 형태, 제약학적으로 허용되는 염 및 중간체 포함) 및 표 1에 개시된 화합물 중 어느 하나, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다.

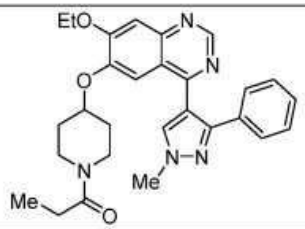
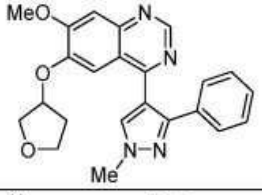
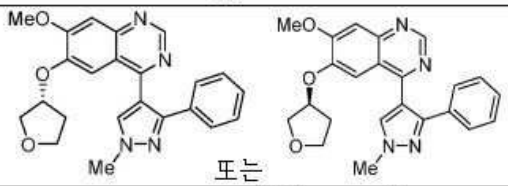
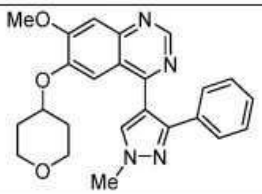
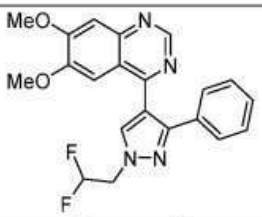
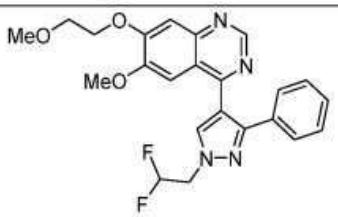
표 1

[0131]

실시예 번호	구조
1	
2	

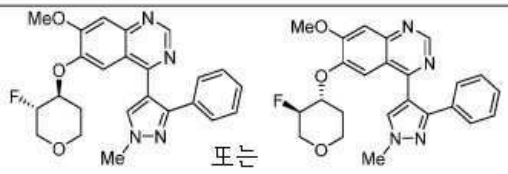
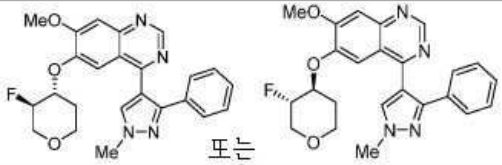
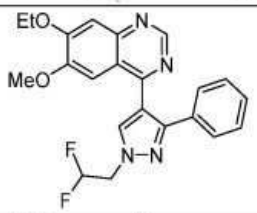
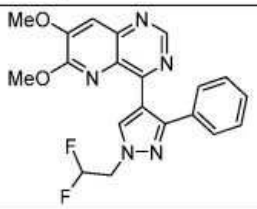
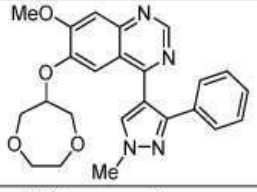
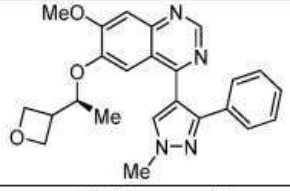
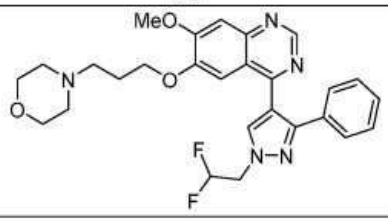
[0132]

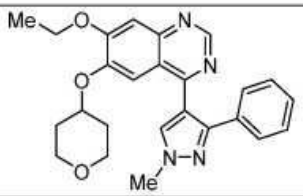
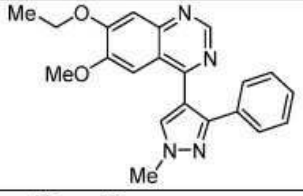
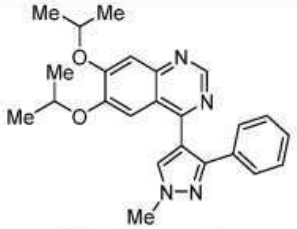
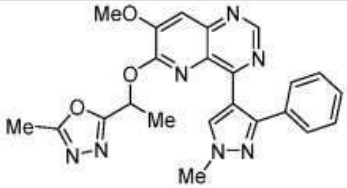
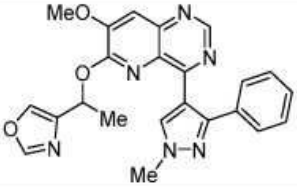
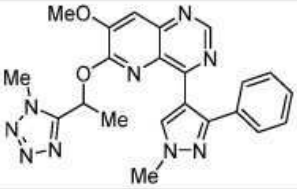
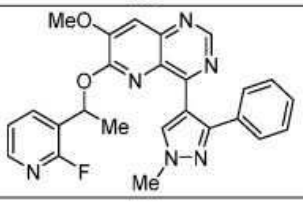
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

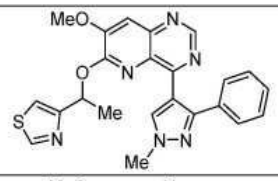
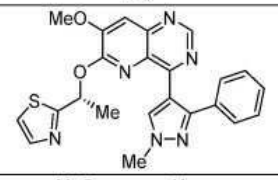
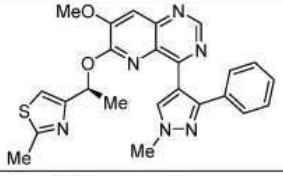
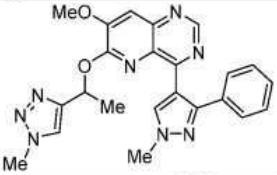
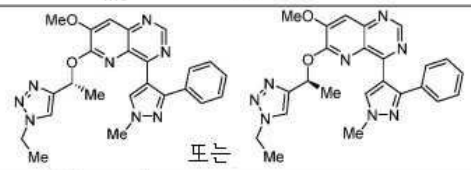
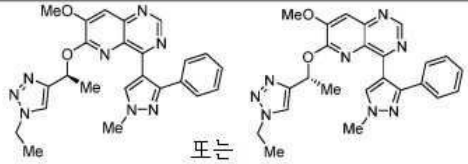
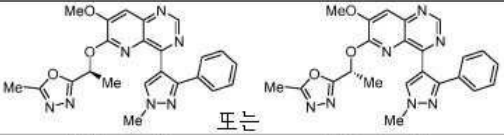
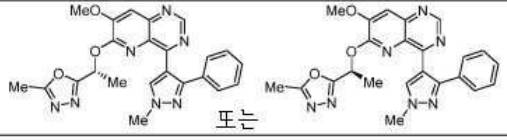
10	
11	
12	 또는
13	 또는
14	
15	
16	

[0133]

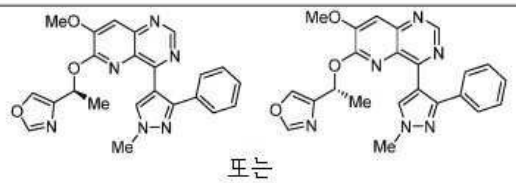
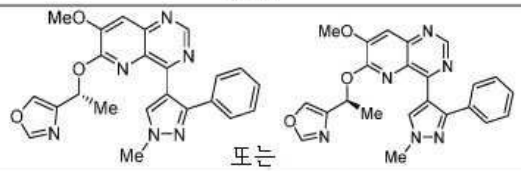
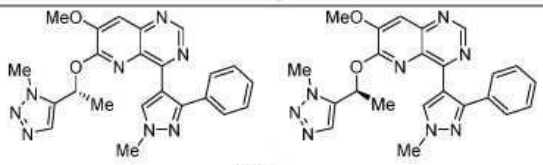
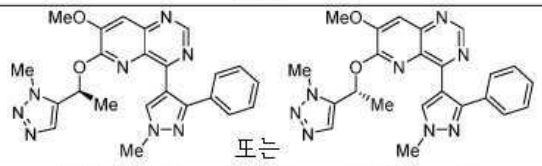
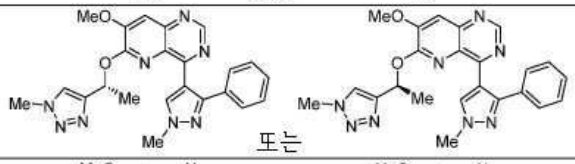
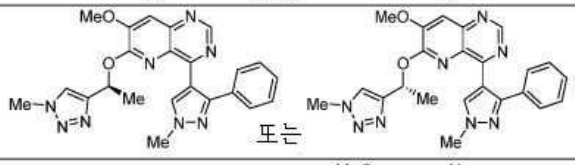
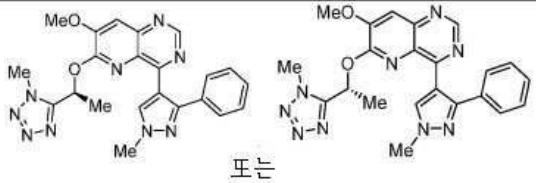
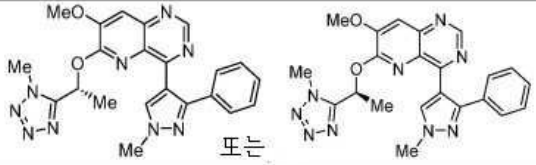
[0134]

17	 또는
18	 또는
19	
20	
21	
22	
23	

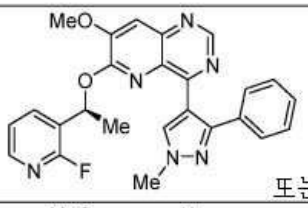
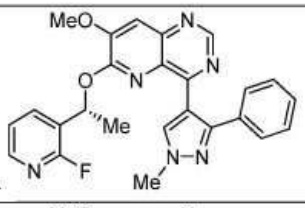
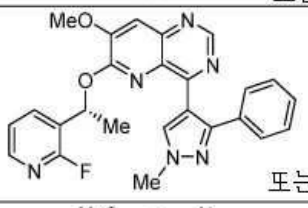
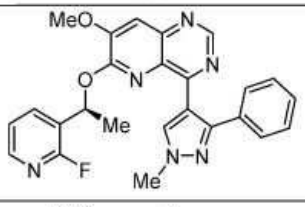
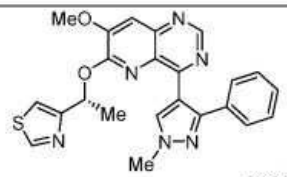
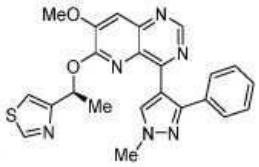
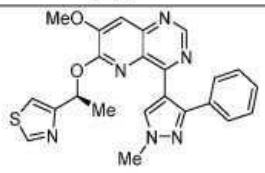
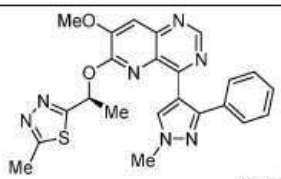
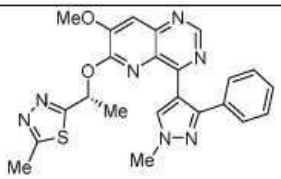
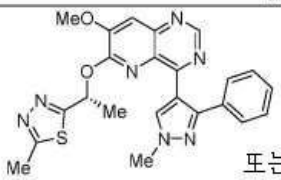
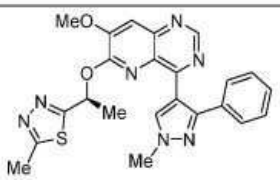
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

31	
32	
33	
34	
35	 또는
36	 또는
37	 또는
38	 또는

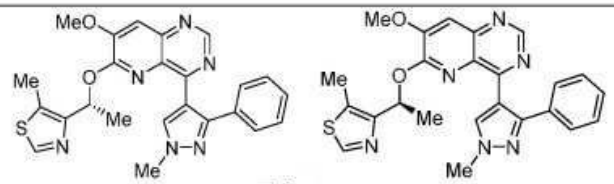
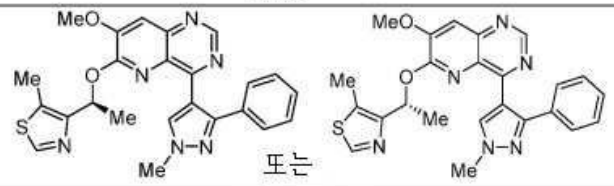
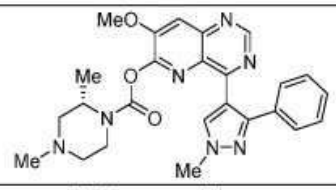
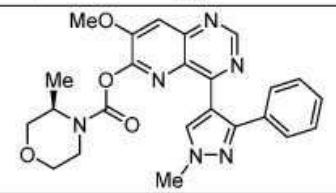
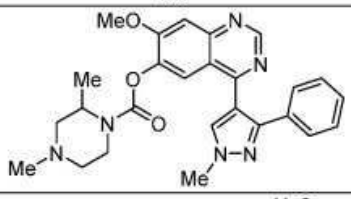
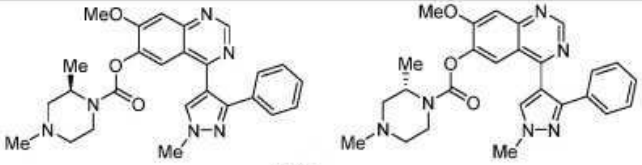
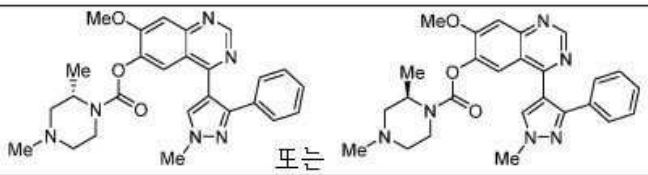
[0135]

39	 또는
40	 또는
41	 또는
42	 또는
43	 또는
44	 또는
45	 또는
46	 또는

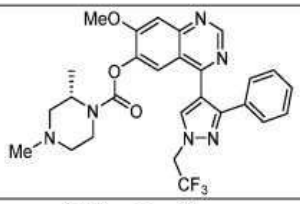
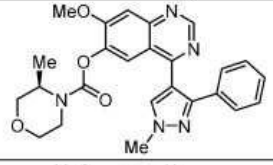
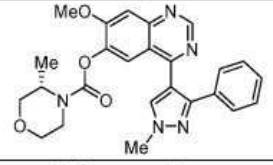
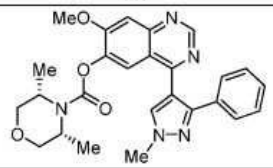
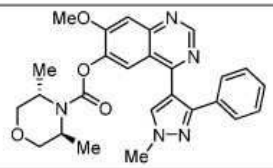
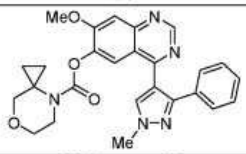
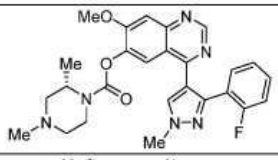
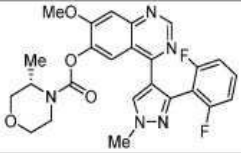
[0136]

47	 또는 
48	 또는 
49	 또는 
50	 또는 
51	 또는 
52	 또는 

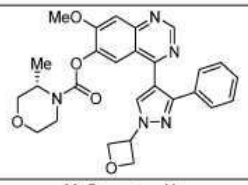
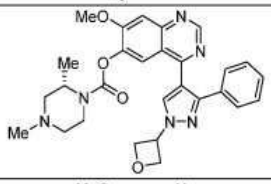
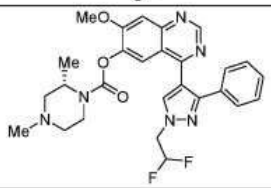
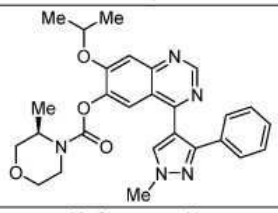
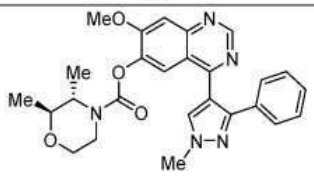
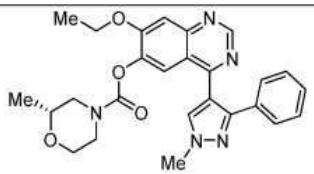
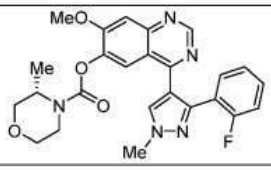
[0137]

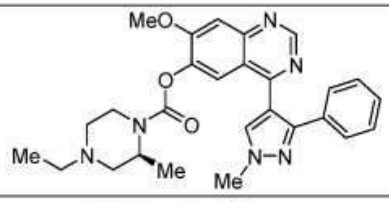
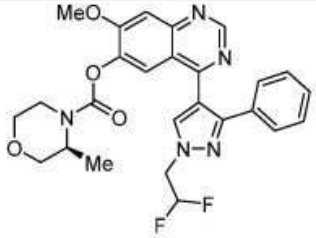
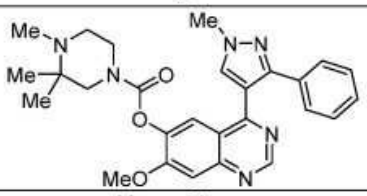
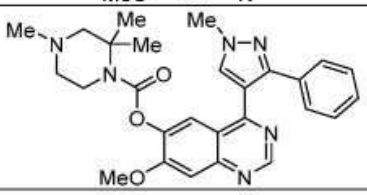
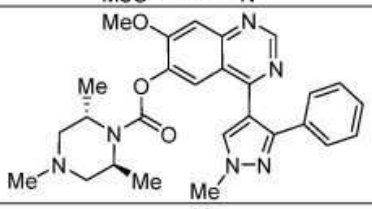
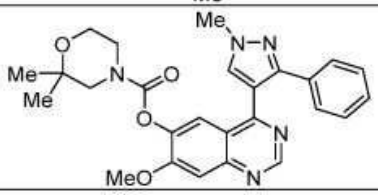
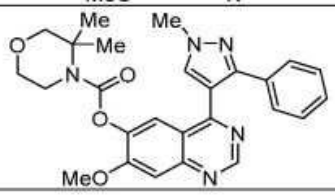
53	 또는
54	 또는
55	
56	
57	
58	 또는
59	 또는

[0138]

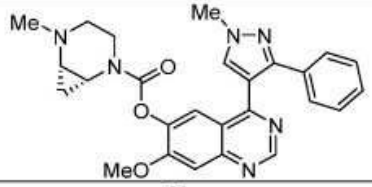
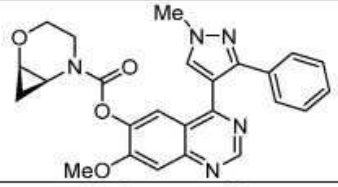
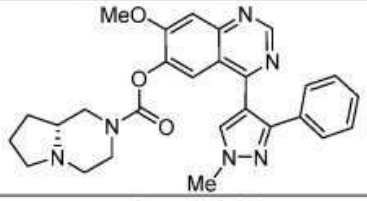
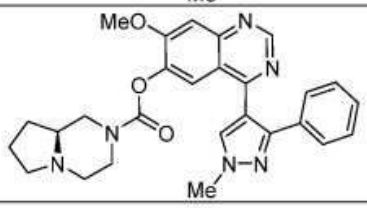
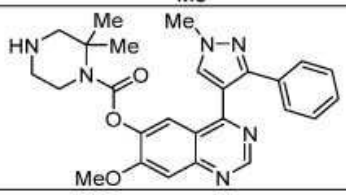
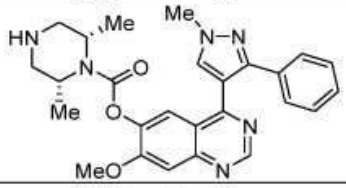
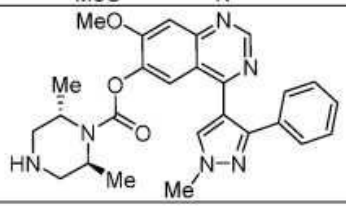
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	

[0139]

68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	

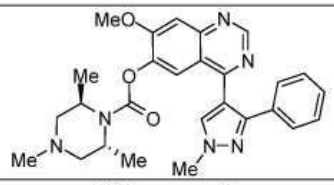
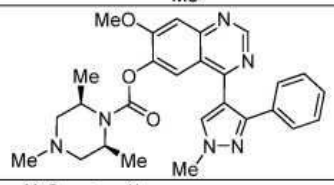
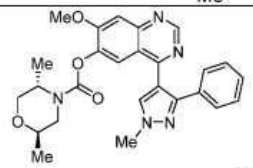
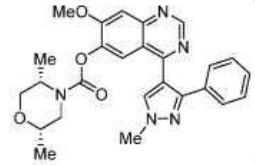
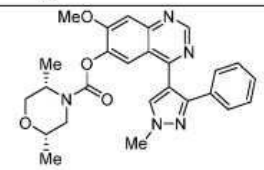
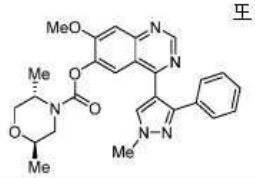
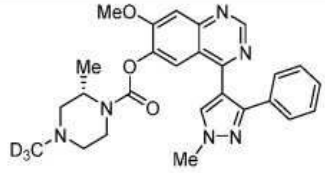
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	

[0140]

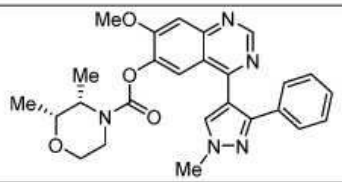
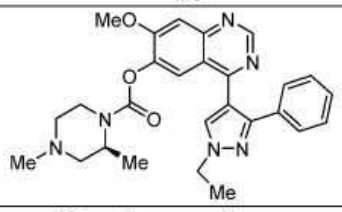
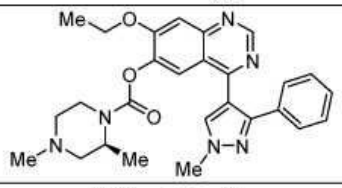
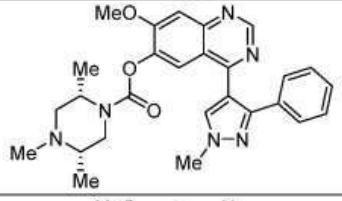
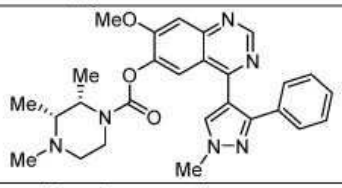
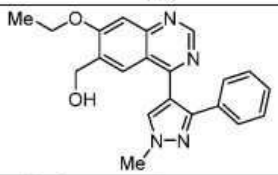
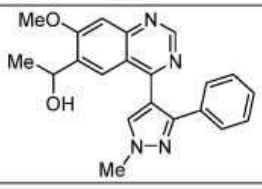
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

[0141]

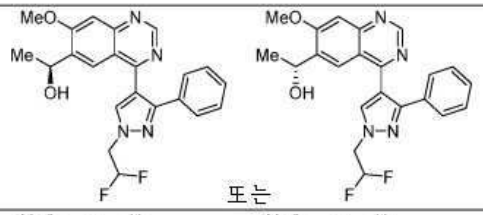
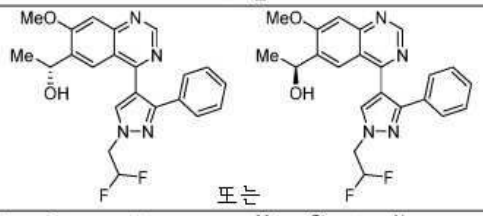
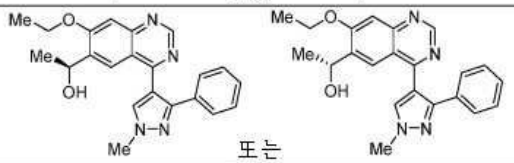
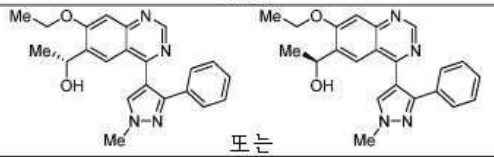
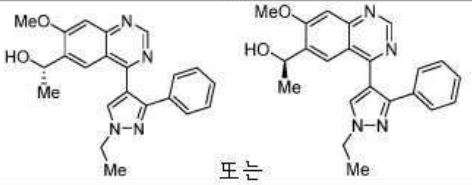
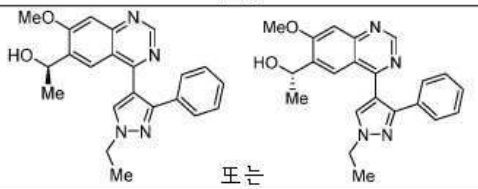
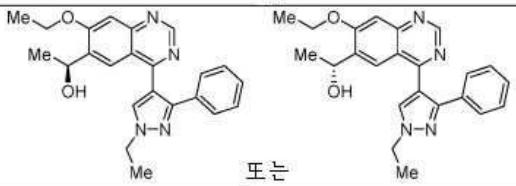
[0142]

89	
90	
91	 트랜스-라세미체 또는  시스-라세미체
92	 시스-라세미체 또는  트랜스-라세미체
93	

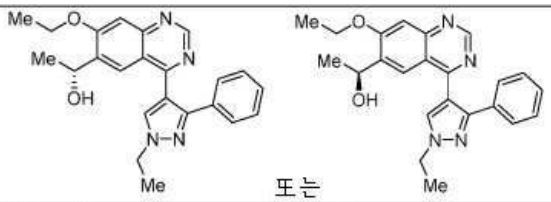
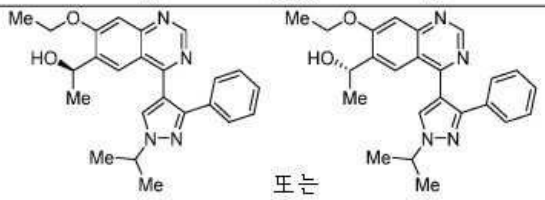
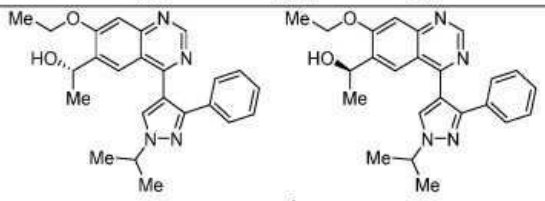
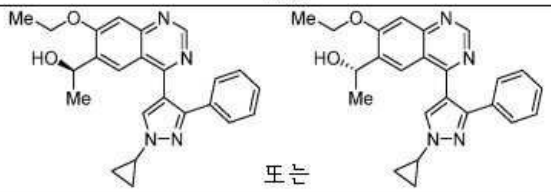
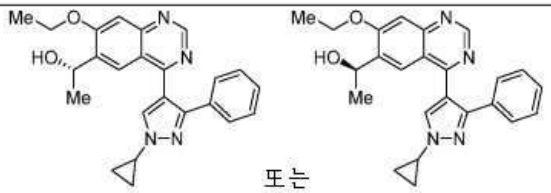
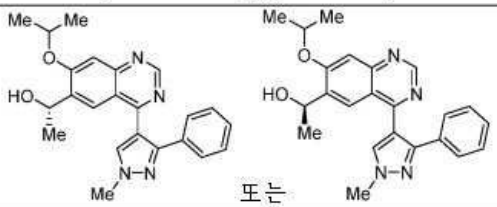
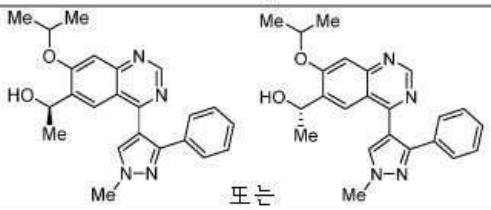
[0143]

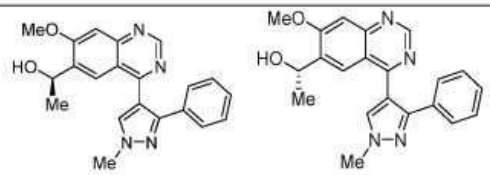
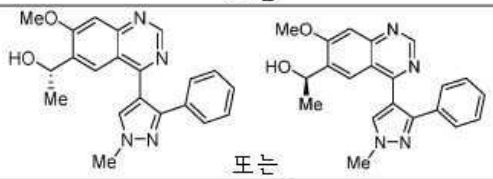
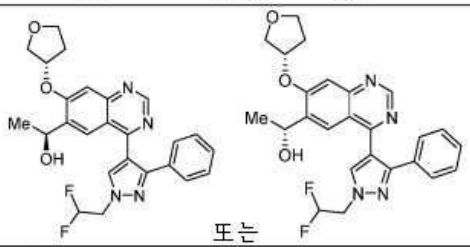
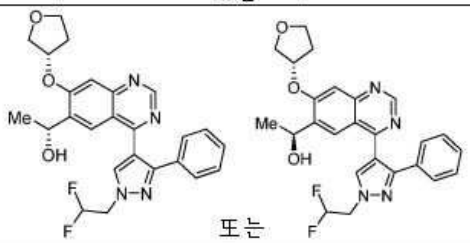
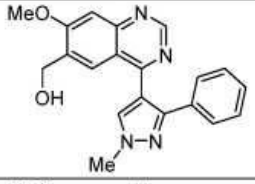
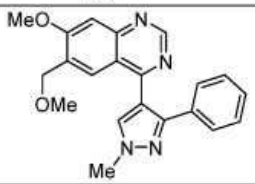
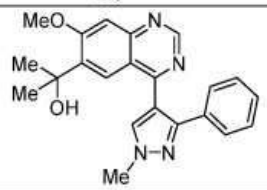
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	

[0144]

101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

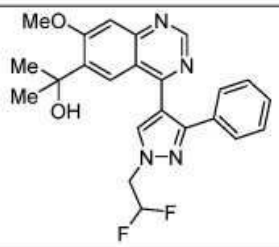
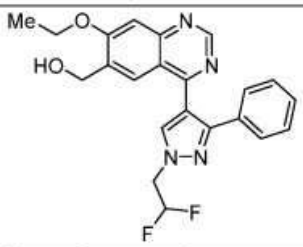
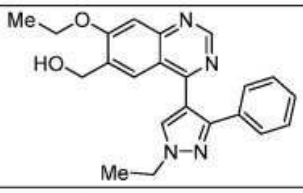
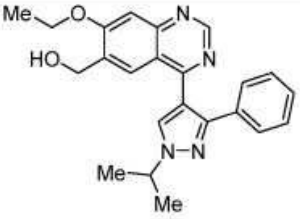
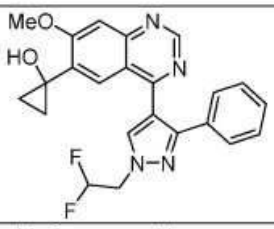
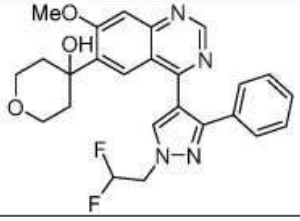
[0145]

108	 또는
109	 또는
110	 또는
111	 또는
112	 또는
113	 또는
114	 또는

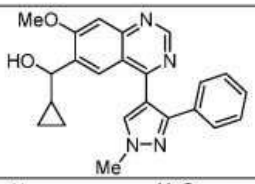
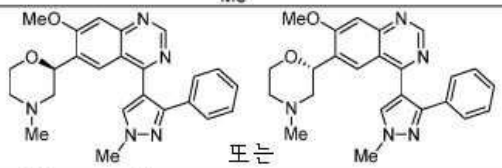
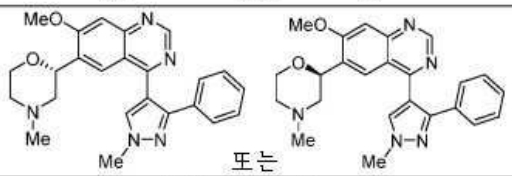
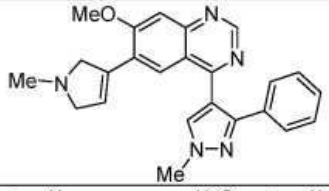
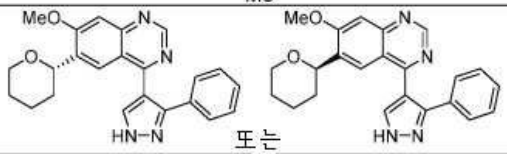
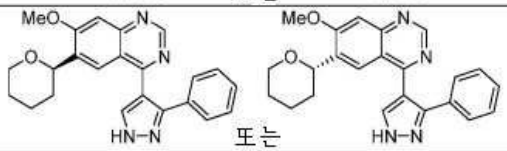
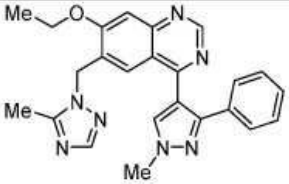
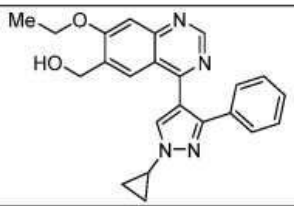
115	 또는
116	 또는
117	 또는
118	 또는
119	
120	
121	

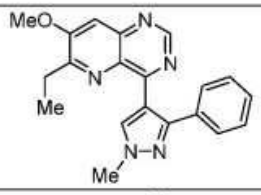
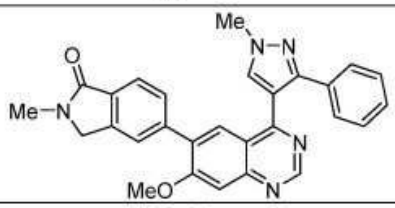
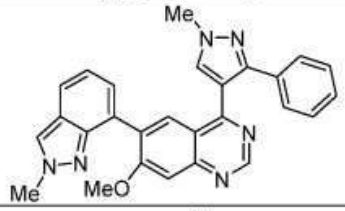
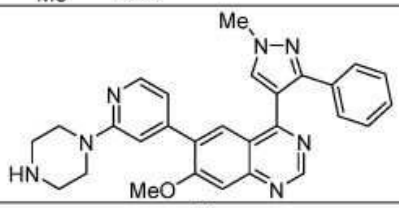
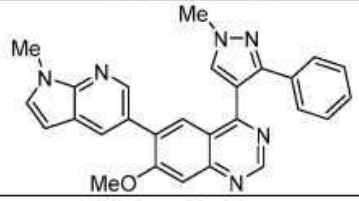
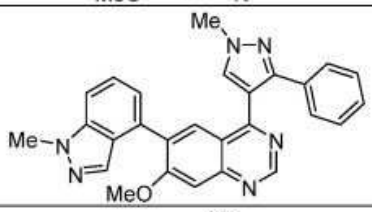
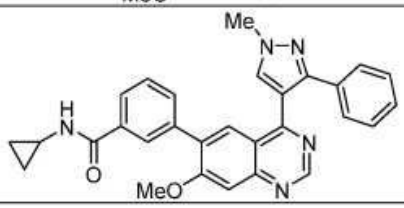
[0146]

[0147]

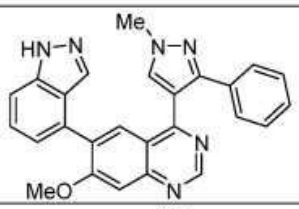
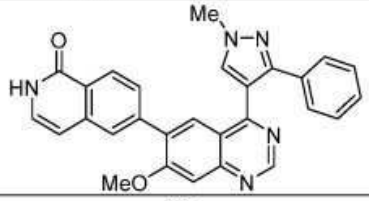
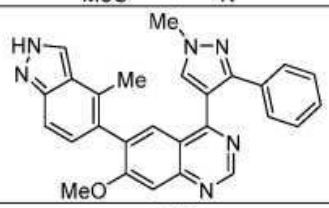
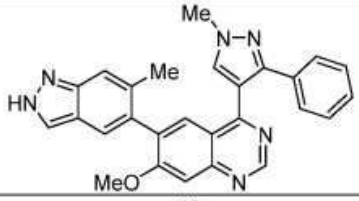
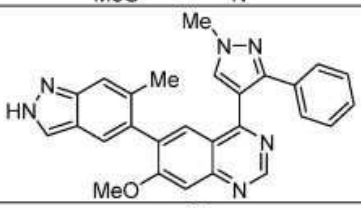
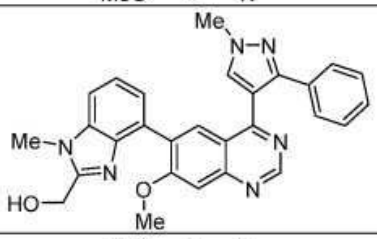
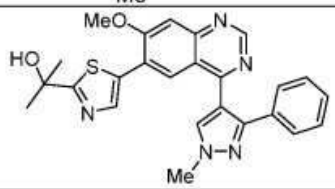
122	
123	
124	
125	
126	
127	

[0148]

128	
129	 또는
130	 또는
131	
132	 또는
133	 또는
134	
135	

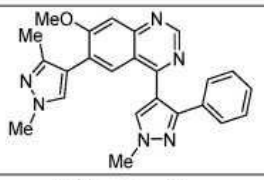
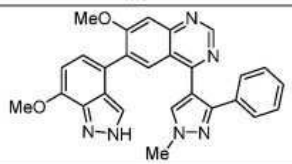
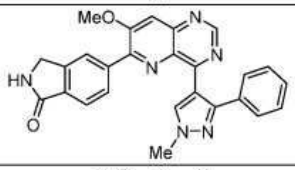
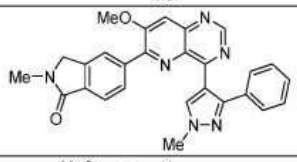
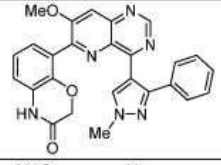
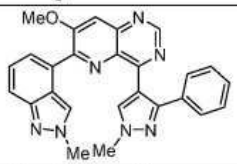
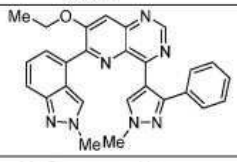
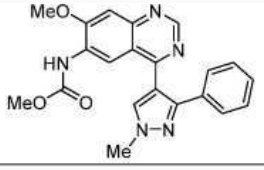
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	

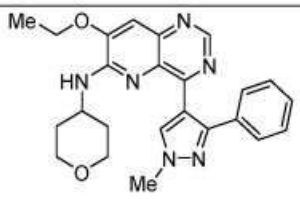
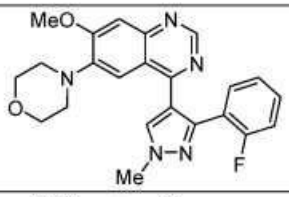
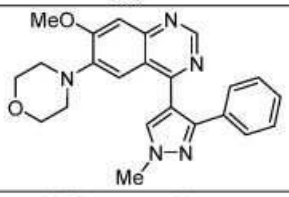
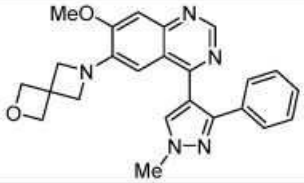
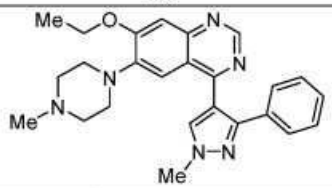
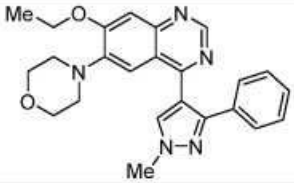
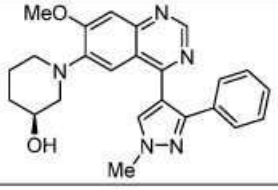
[0149]

143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	

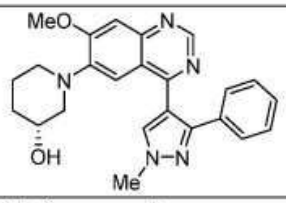
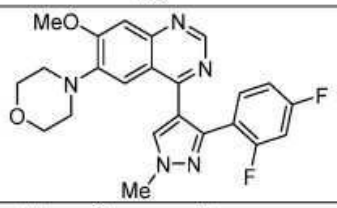
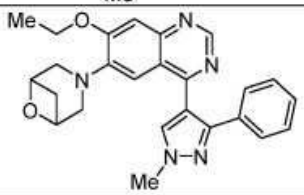
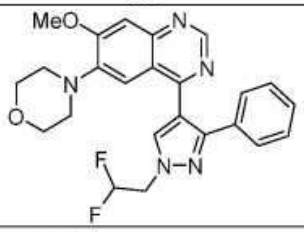
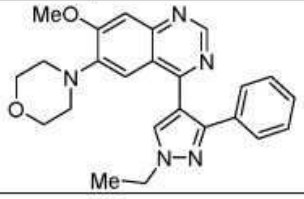
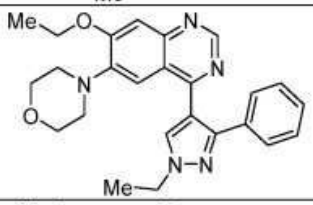
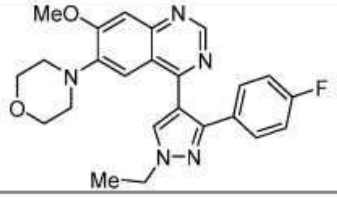
[0150]

[0151]

150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	

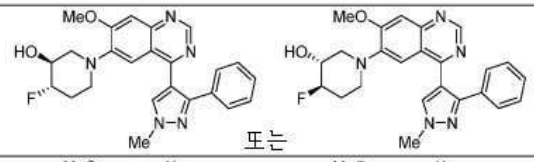
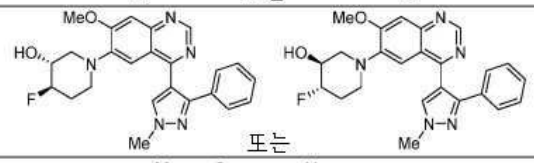
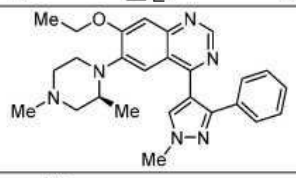
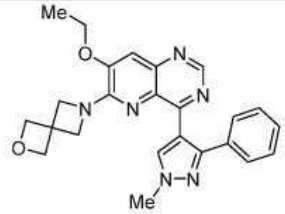
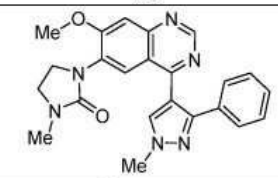
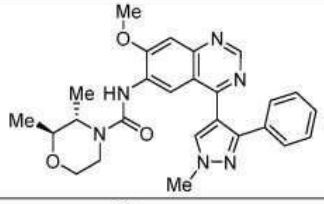
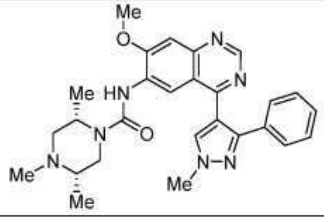
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	

[0152]

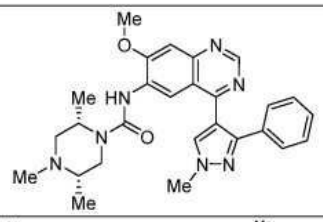
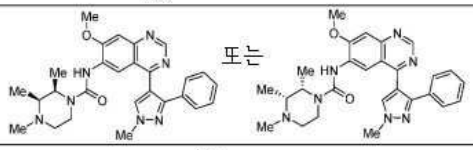
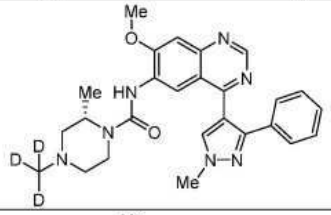
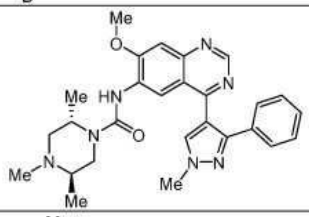
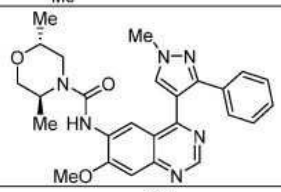
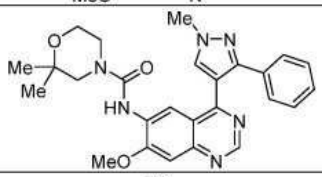
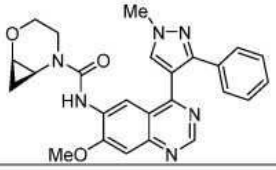
165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	

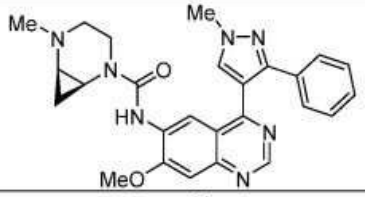
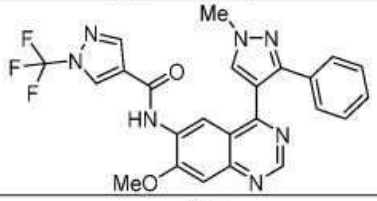
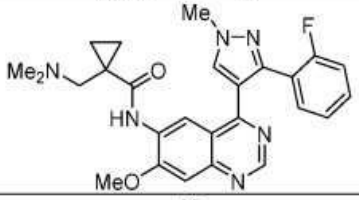
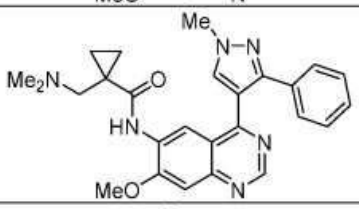
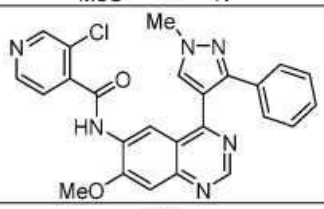
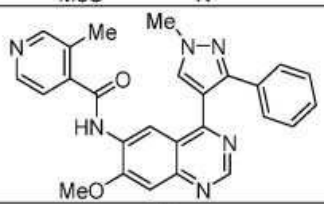
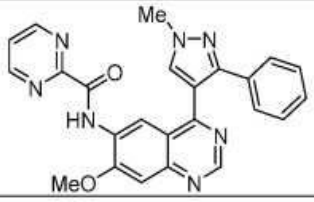
[0153]

[0154]

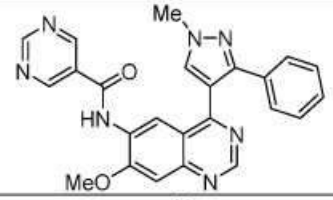
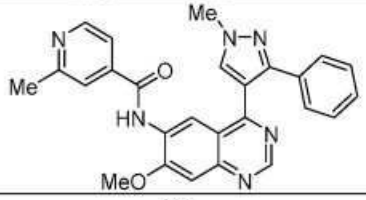
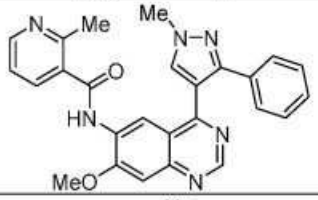
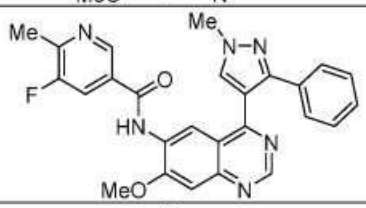
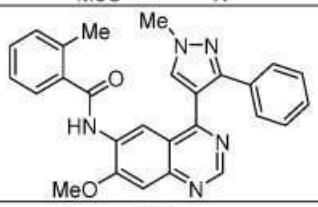
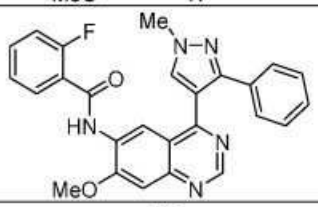
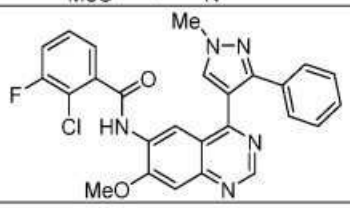
172	 또는
173	 또는
174	
175	
176	
177	
178	

[0155]

179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	

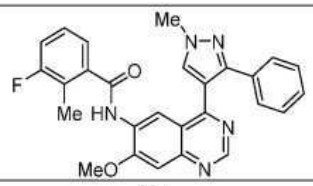
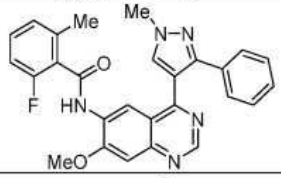
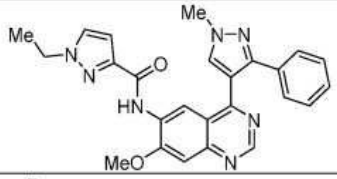
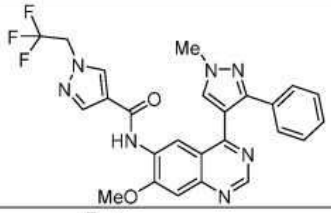
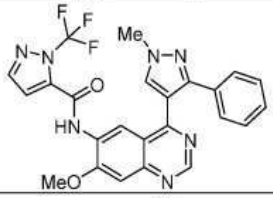
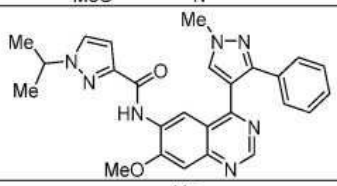
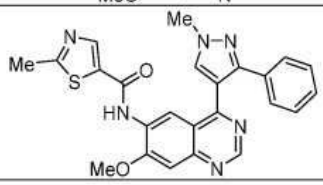
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	

[0156]

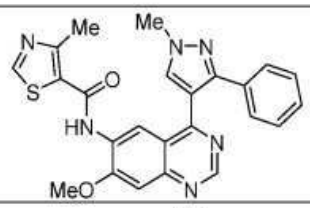
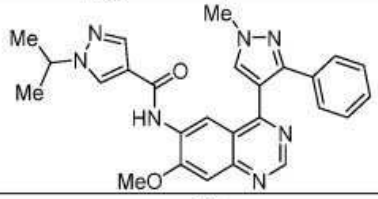
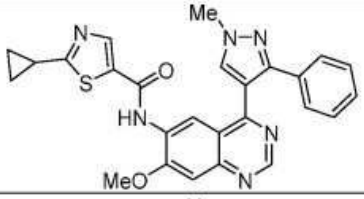
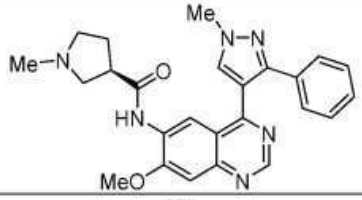
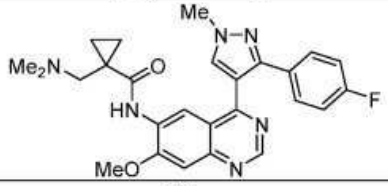
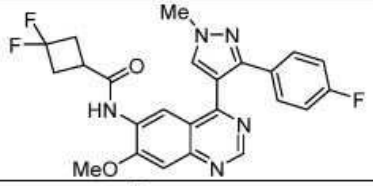
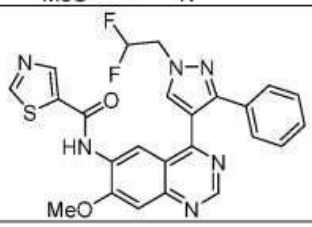
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	

[0157]

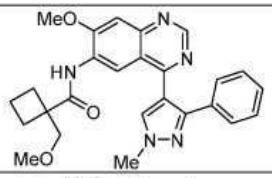
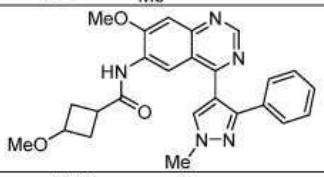
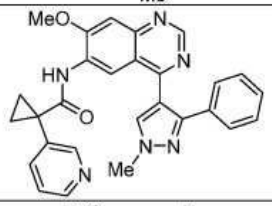
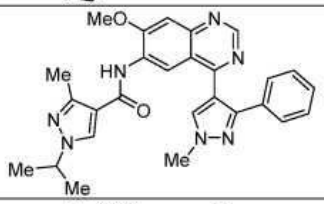
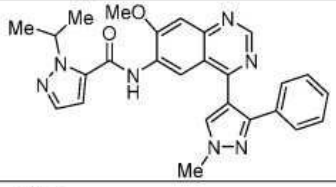
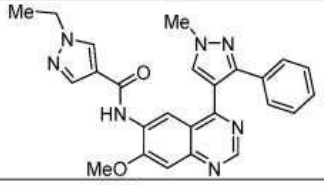
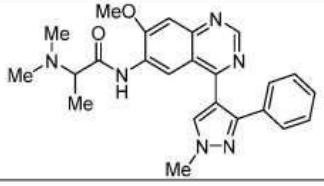
[0158]

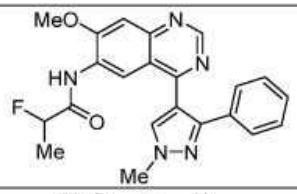
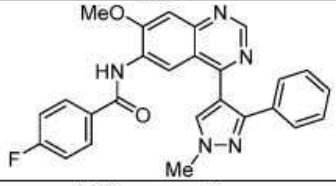
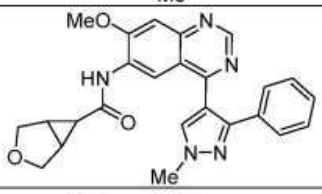
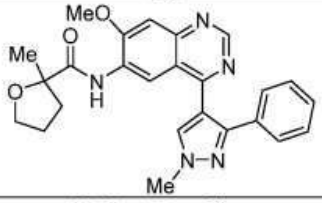
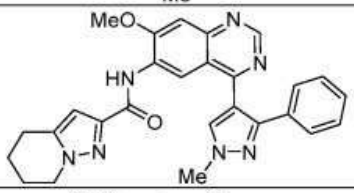
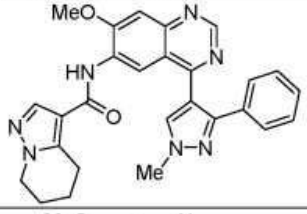
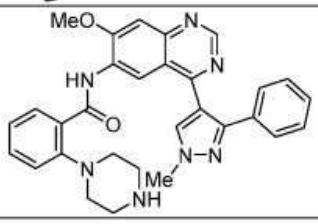
200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	

[0159]

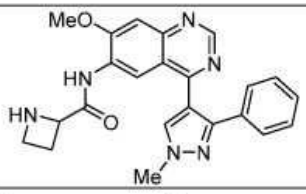
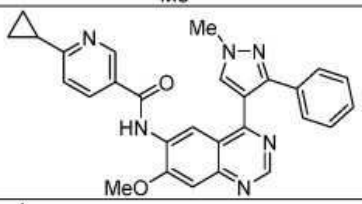
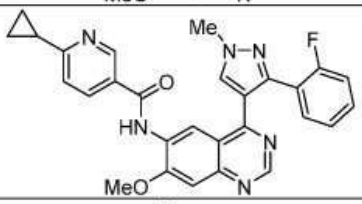
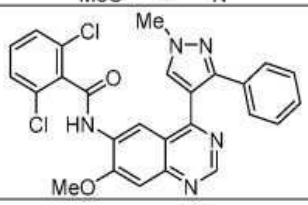
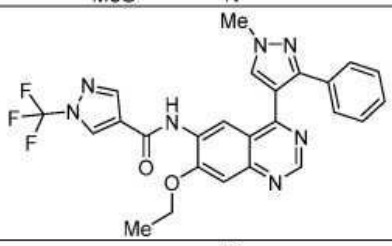
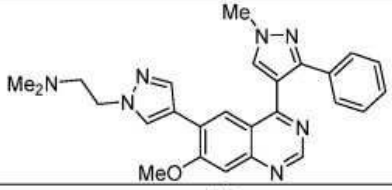
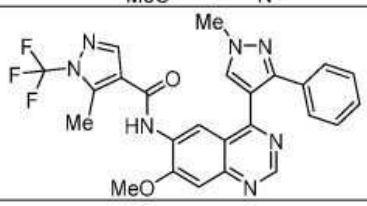
207	
208	
209	
210	
211	
212	
213	

[0160]

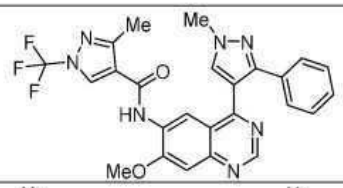
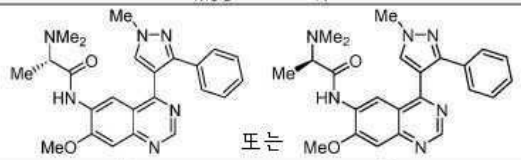
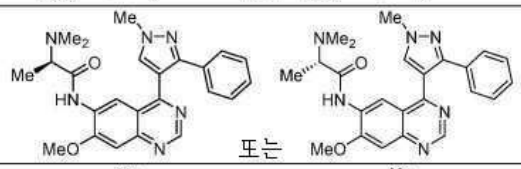
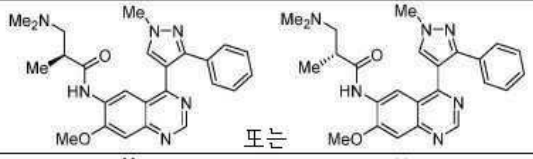
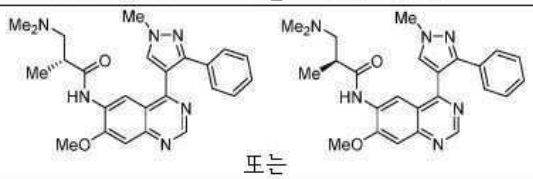
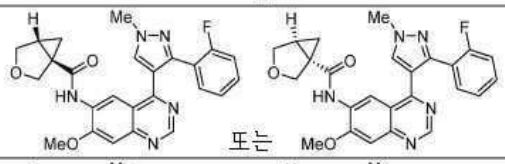
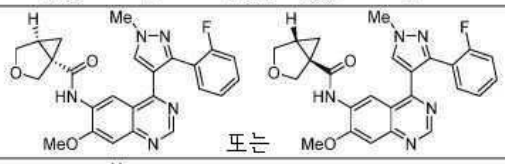
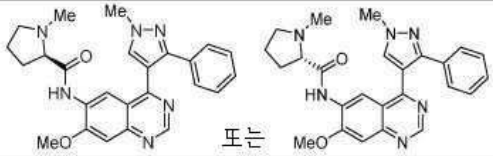
214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	

221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	

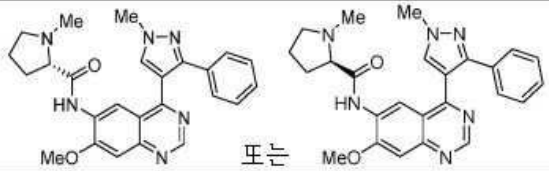
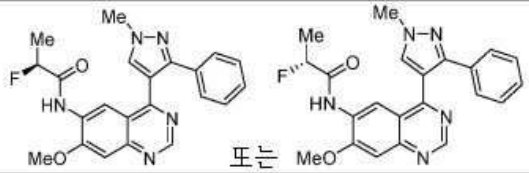
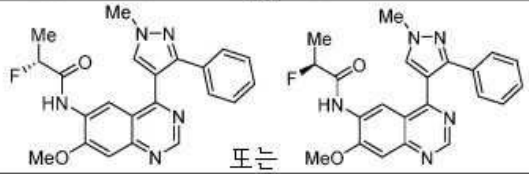
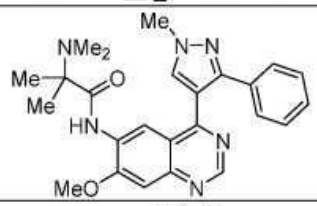
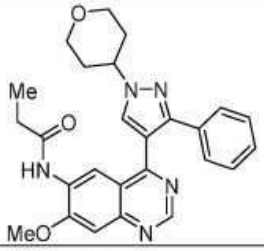
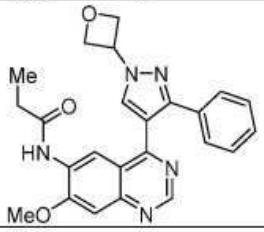
[0161]

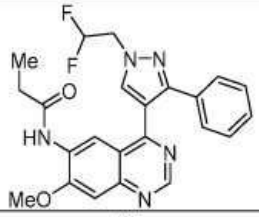
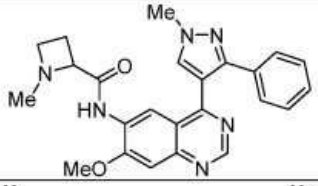
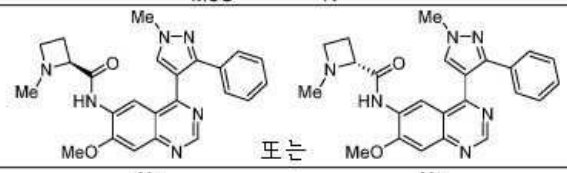
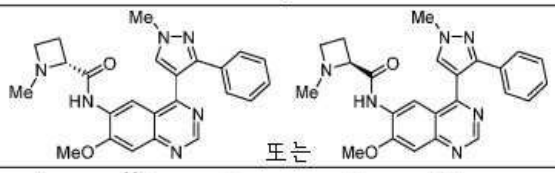
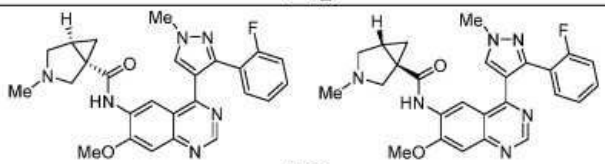
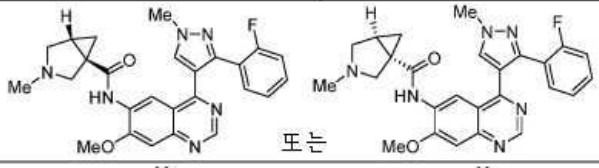
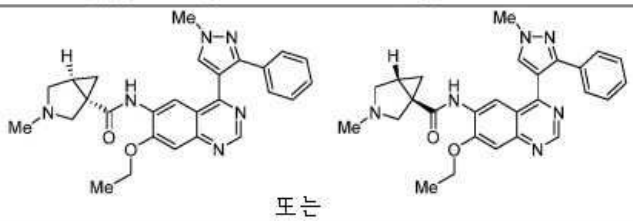
228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	

[0162]

235	
236	
237	
238	
239	
240	
241	
242	

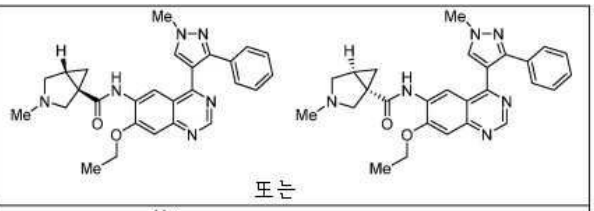
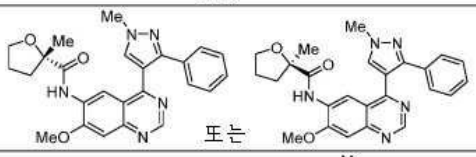
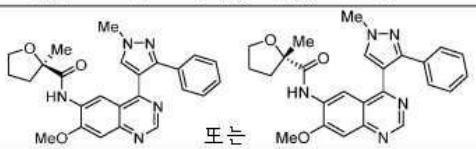
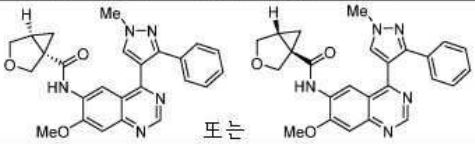
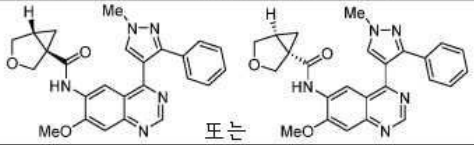
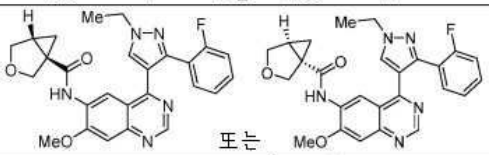
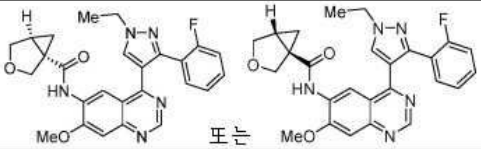
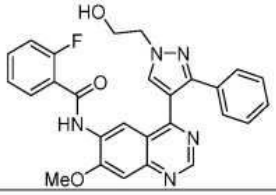
[0163]

243	 또는
244	 또는
245	 또는
246	
247	
248	
249	

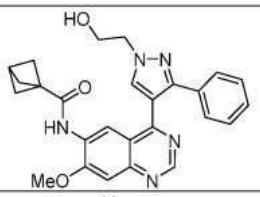
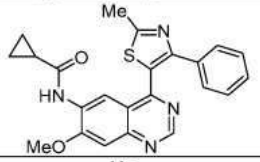
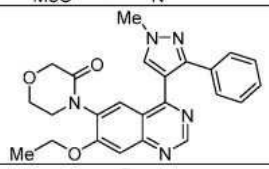
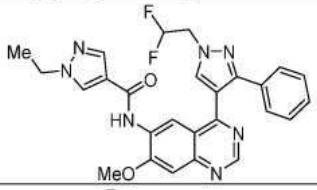
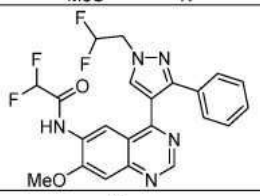
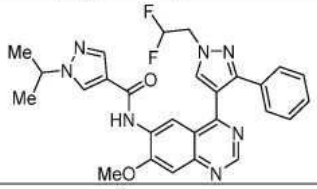
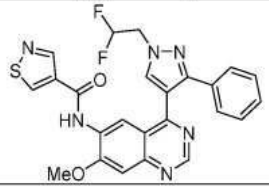
250	
251	
252	 또는
253	 또는
254	 또는
255	 또는
256	 또는

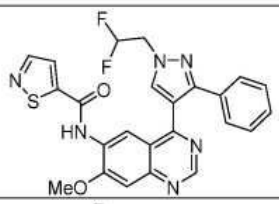
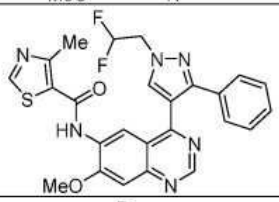
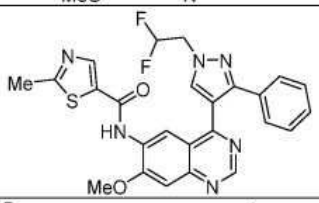
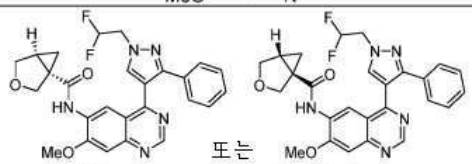
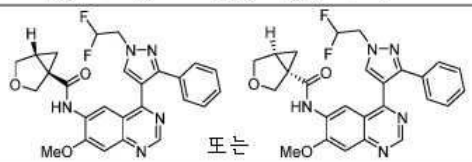
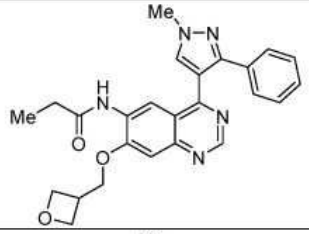
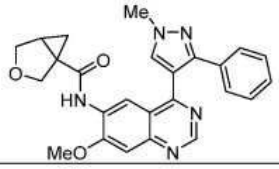
[0164]

[0165]

257	 또는
258	 또는
259	 또는
260	 또는
261	 또는
262	 또는
263	 또는
264	

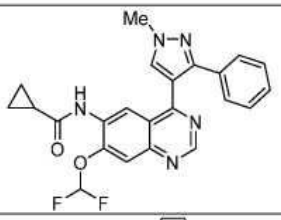
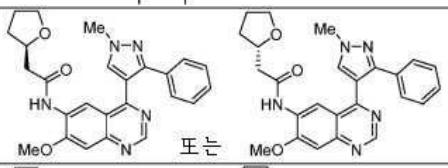
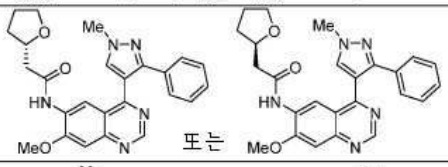
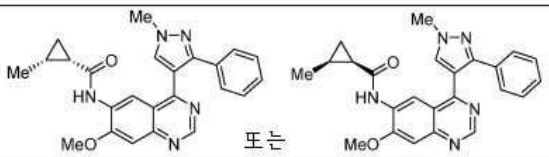
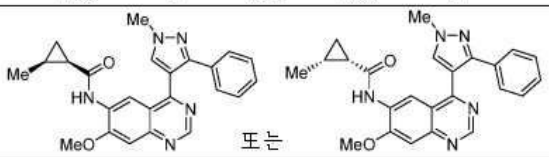
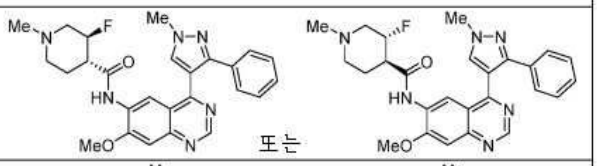
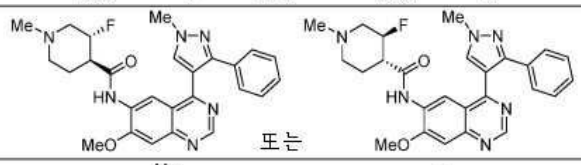
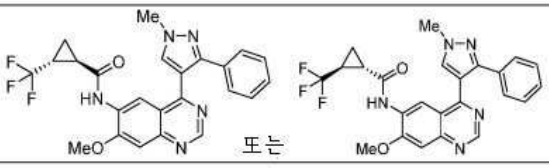
[0166]

265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	

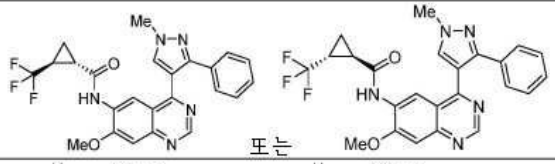
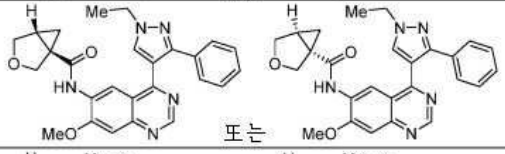
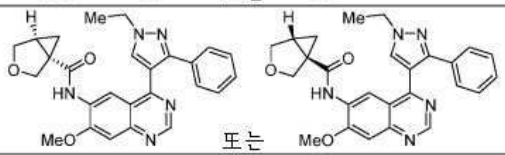
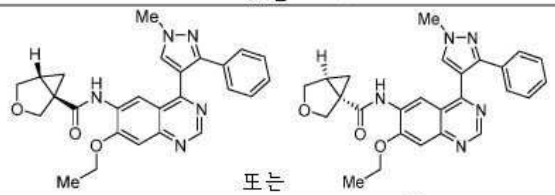
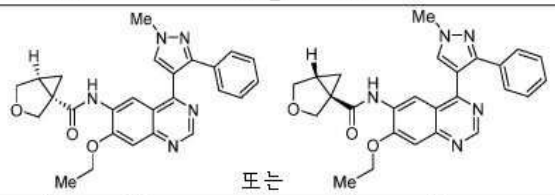
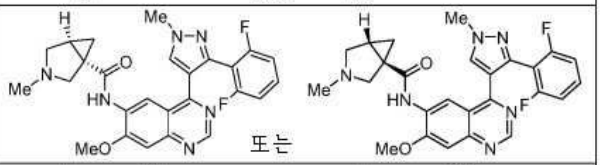
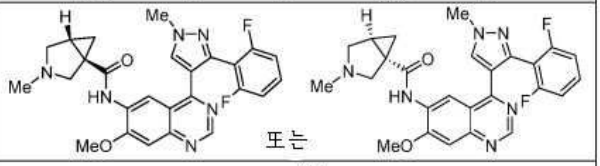
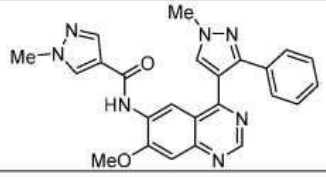
272	
273	
274	
275	 또는
276	 또는
277	
278	

[0167]

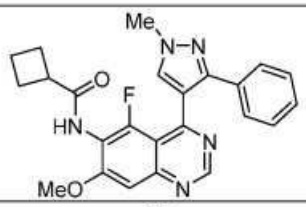
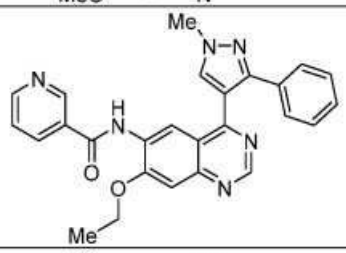
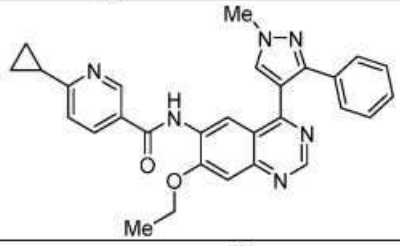
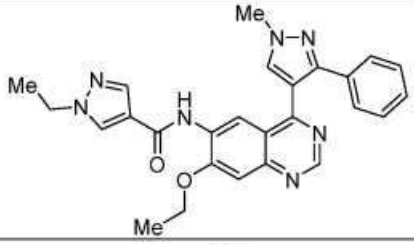
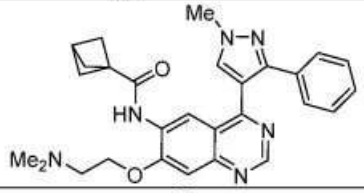
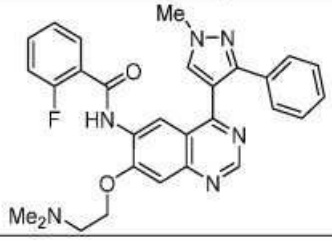
[0168]

279	
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	

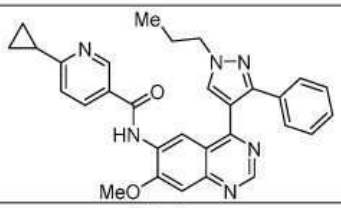
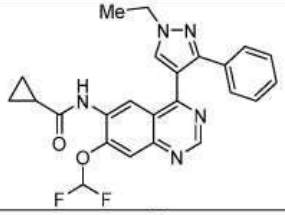
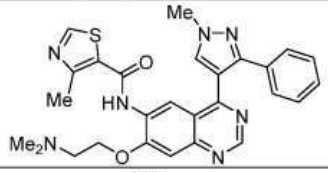
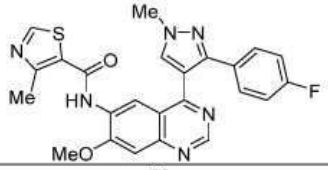
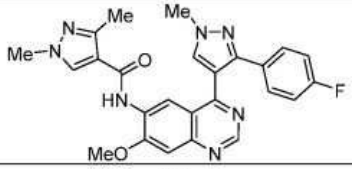
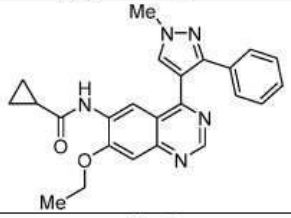
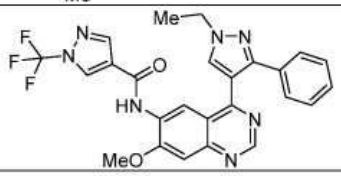
[0169]

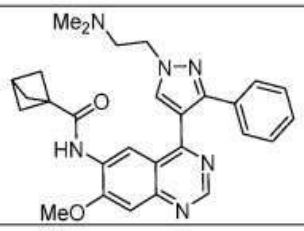
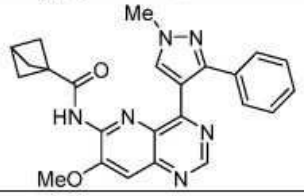
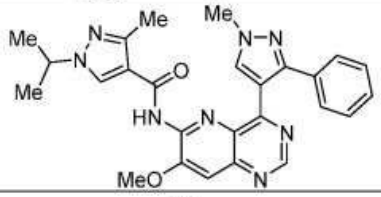
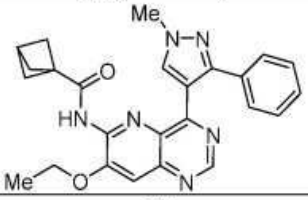
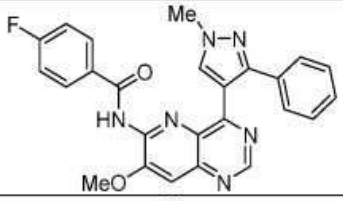
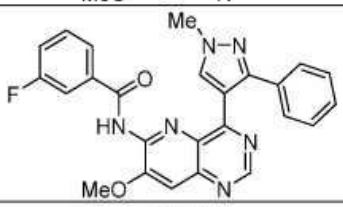
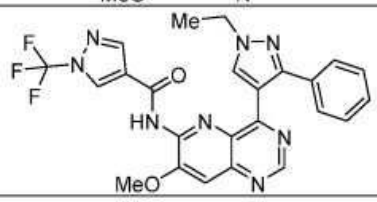
287	
288	
289	
290	
291	
292	
293	
294	

[0170]

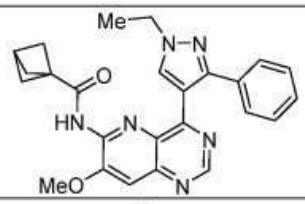
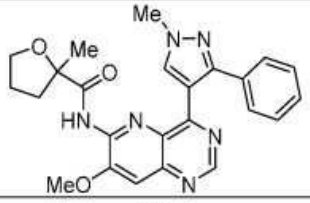
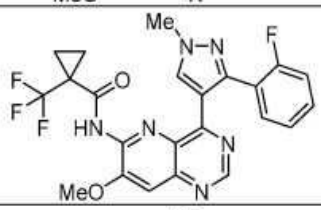
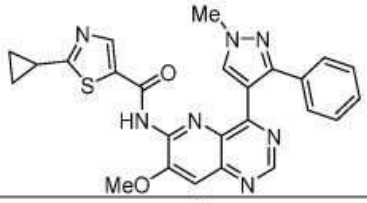
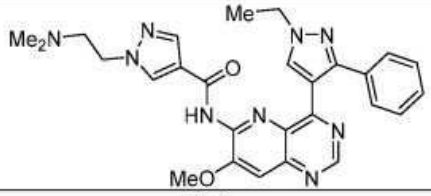
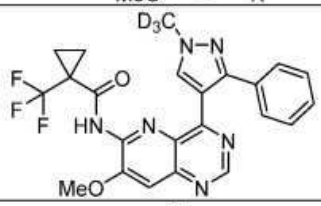
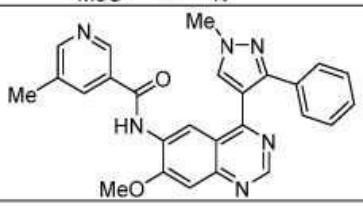
295	
296	
297	
298	
299	
300	

[0171]

301	
302	
303	
304	
305	
306	
307	

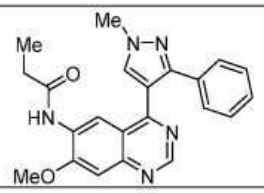
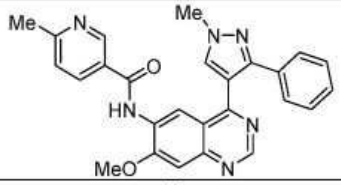
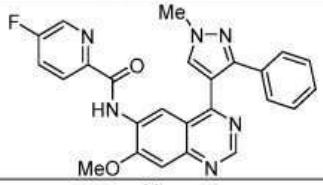
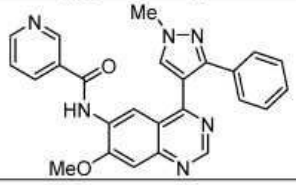
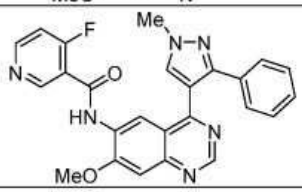
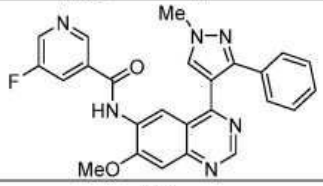
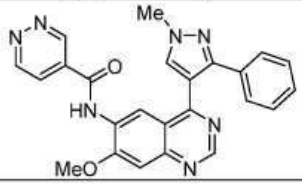
308	
309	
310	
311	
312	
313	
314	

[0172]

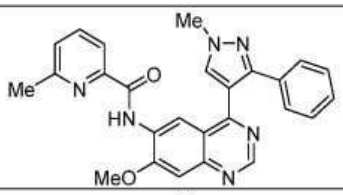
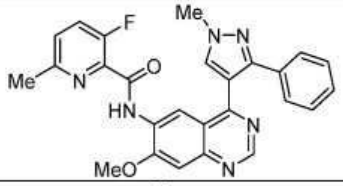
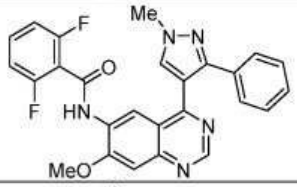
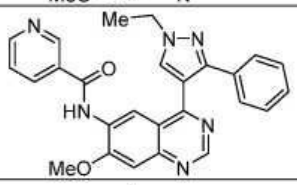
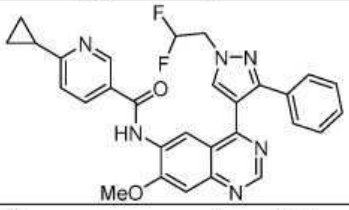
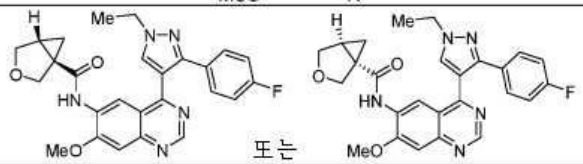
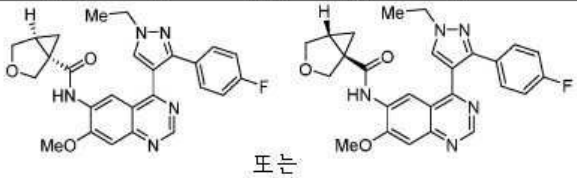
315	
316	
317	
318	
319	
320	
321	

[0173]

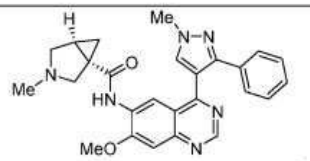
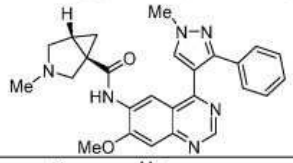
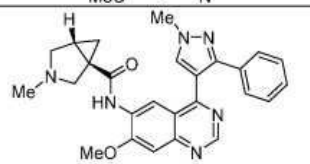
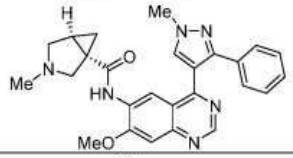
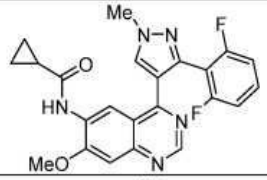
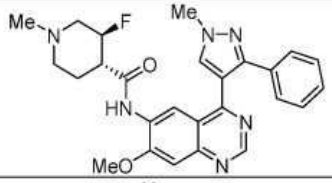
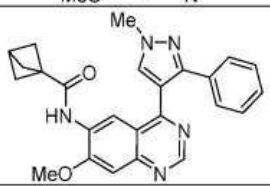
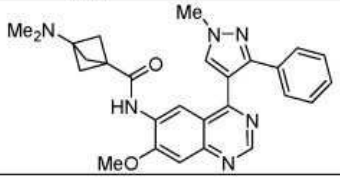
[0174]

322	
323	
324	
325	
326	
327	
328	

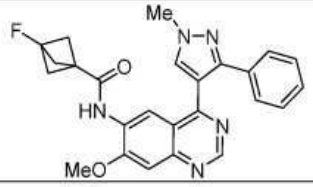
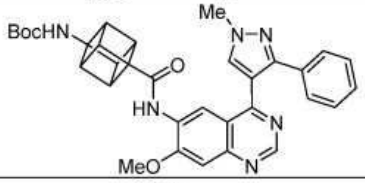
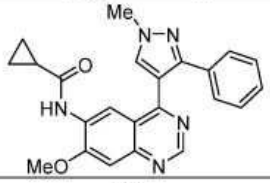
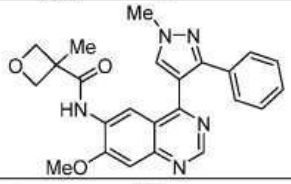
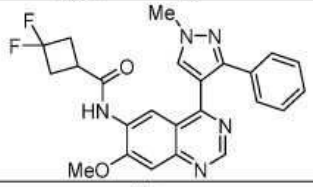
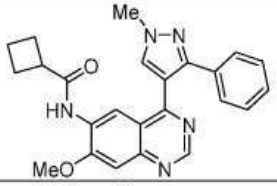
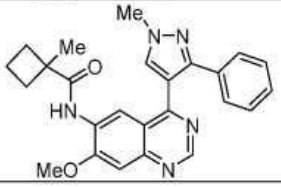
[0175]

329	
330	
331	
332	
333	
334	 또는
335	 또는

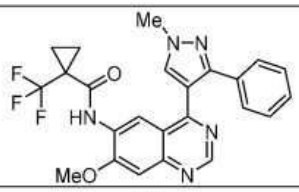
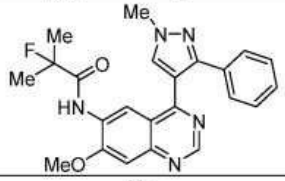
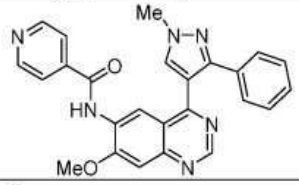
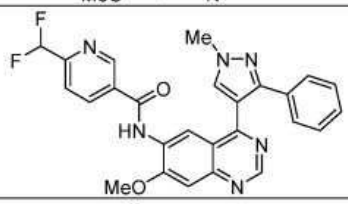
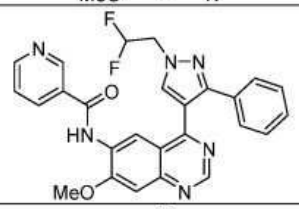
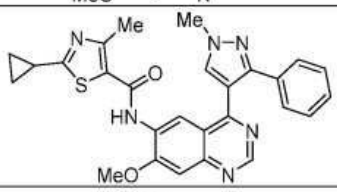
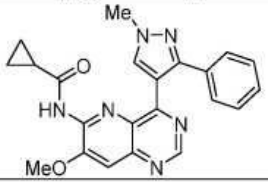
[0176]

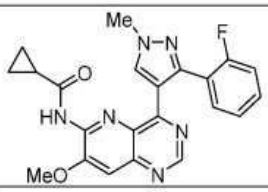
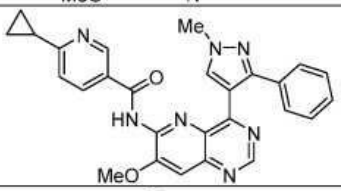
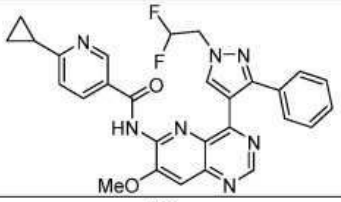
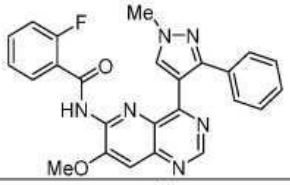
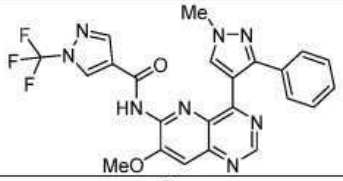
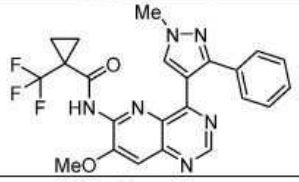
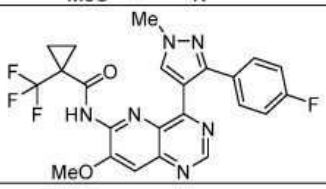
336	 또는 
337	 또는 
338	
339	
340	
341	

[0177]

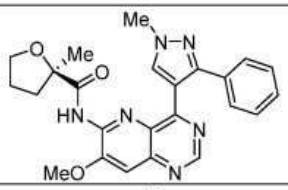
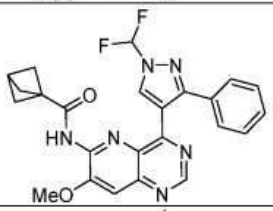
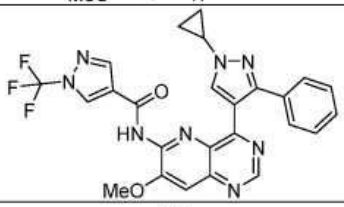
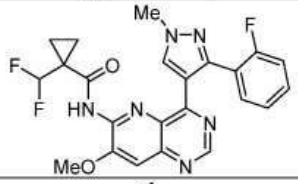
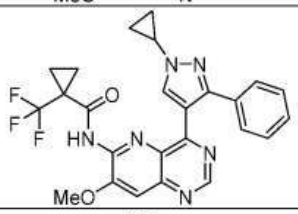
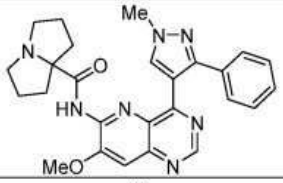
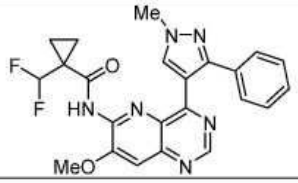
342	
343	
344	
345	
346	
347	
348	

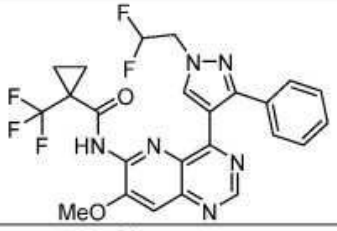
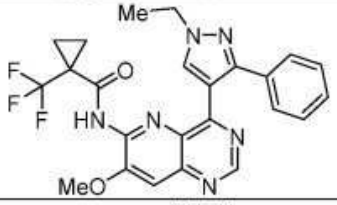
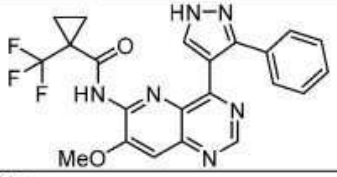
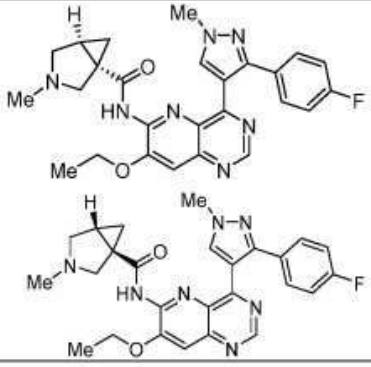
[0178]

349	
350	
351	
352	
353	
354	
355	

356	
357	
358	
359	
360	
361	
362	

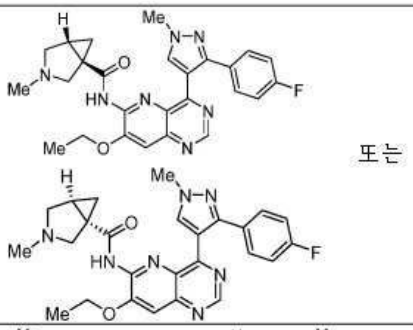
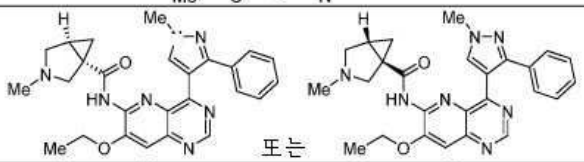
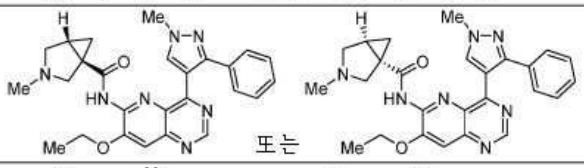
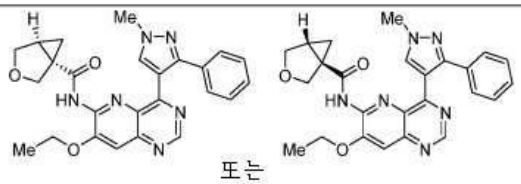
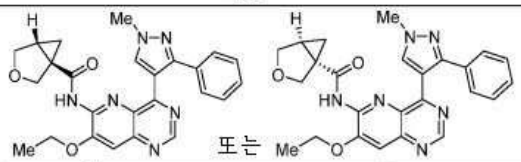
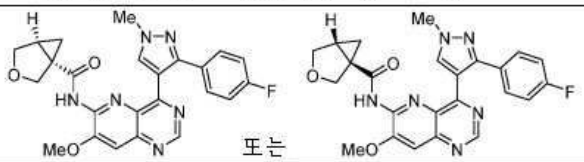
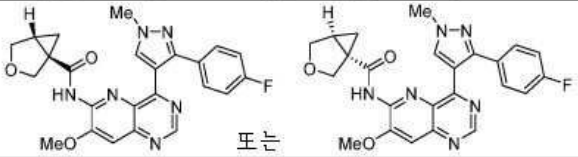
[0179]

363	
364	
365	
366	
367	
368	
369	

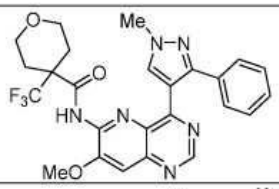
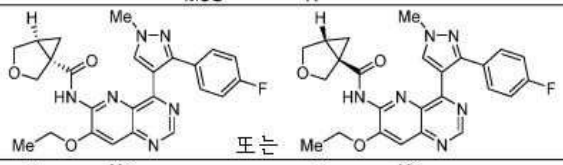
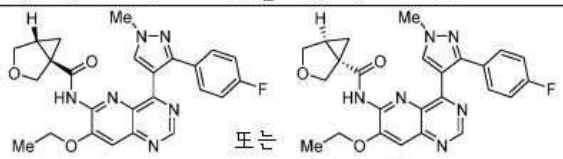
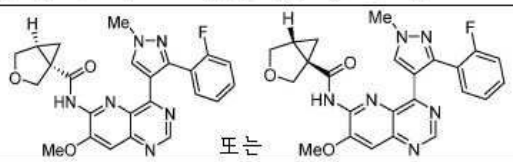
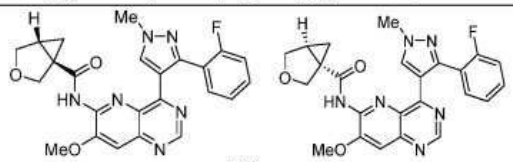
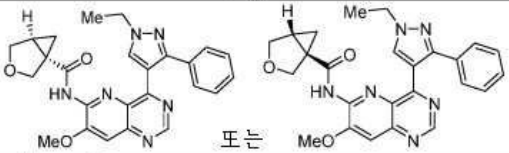
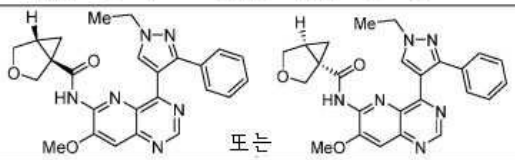
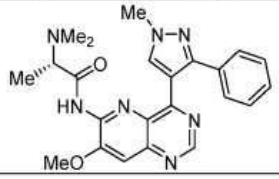
370	
371	
372	
373	 또는
374	 또는
375	 또는

[0180]

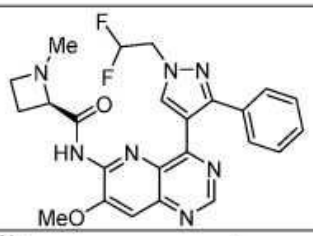
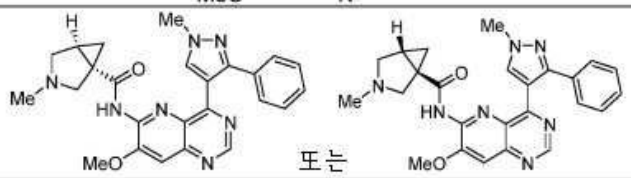
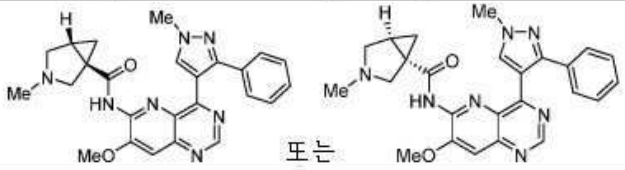
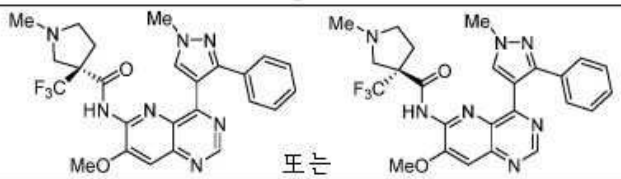
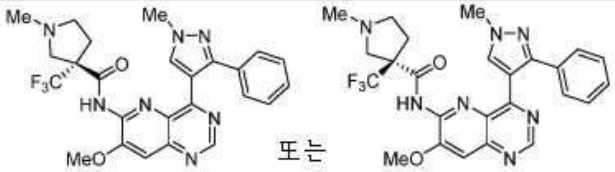
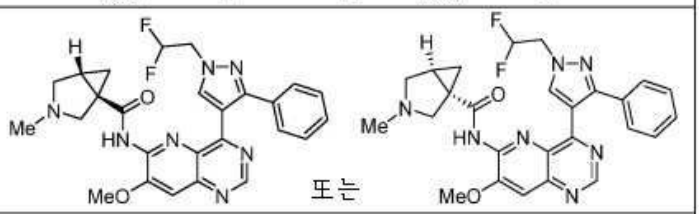
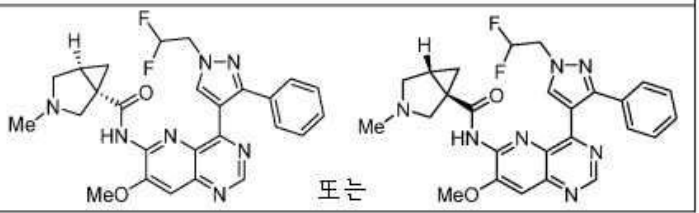
[0181]

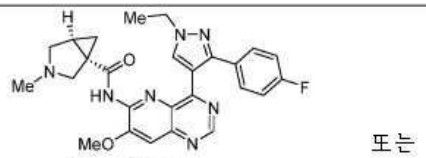
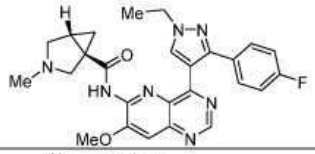
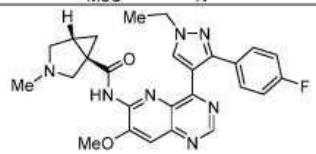
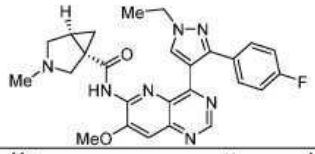
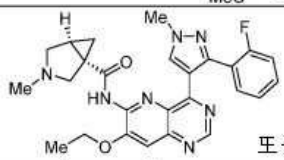
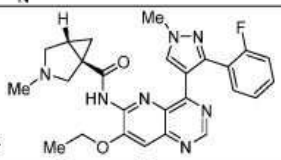
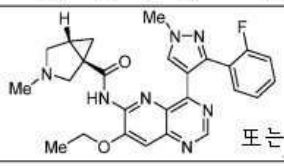
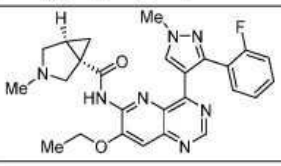
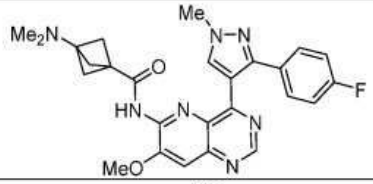
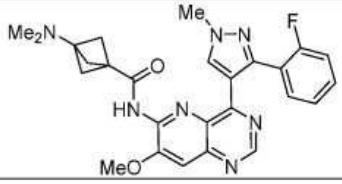
376	 또는
377	
378	
379	
380	
381	
382	

[0182]

383	
384	
385	
386	
387	
388	
389	
390	

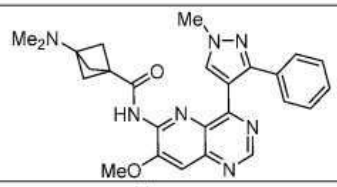
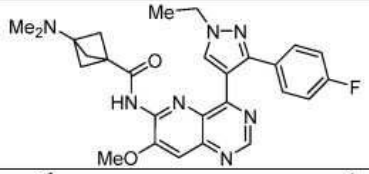
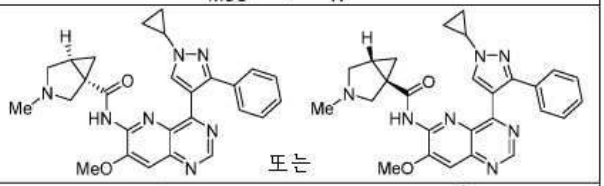
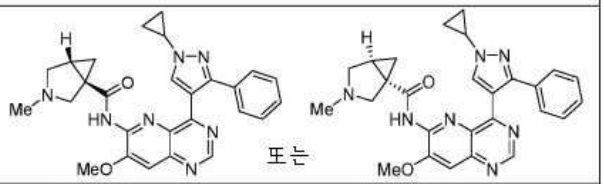
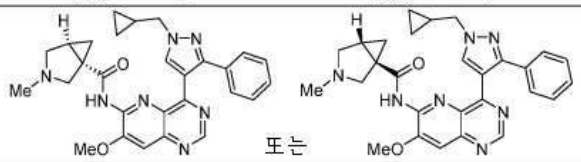
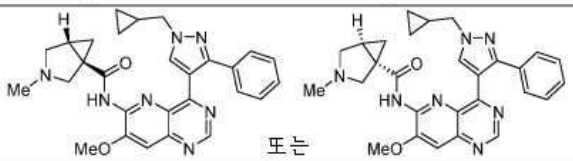
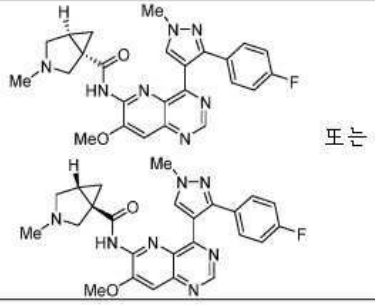
[0183]

391	
392	 또는
393	 또는
394	 또는
395	 또는
396	 또는
397	 또는

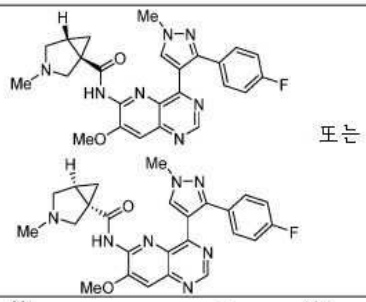
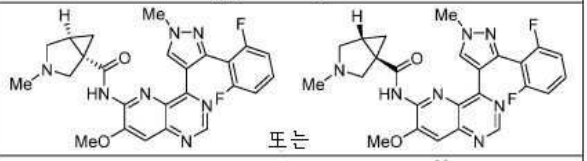
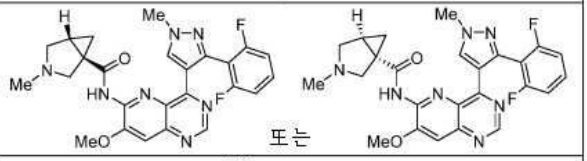
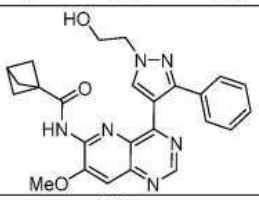
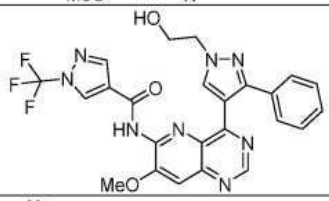
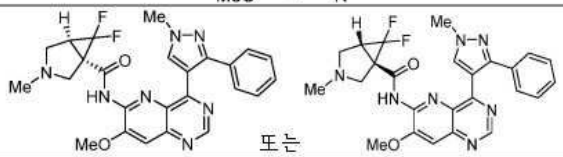
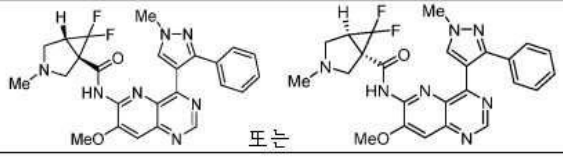
398	 또는 
399	 또는 
400	 또는 
401	 또는 
402	
403	

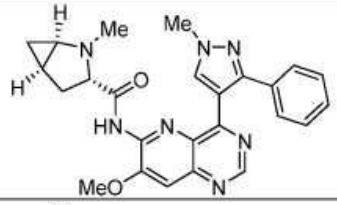
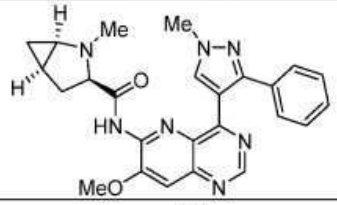
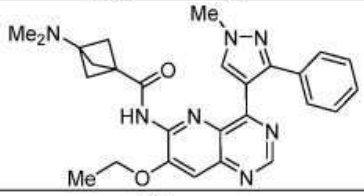
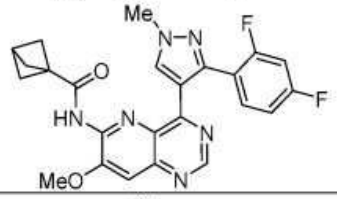
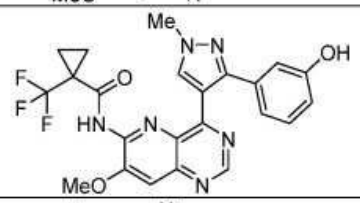
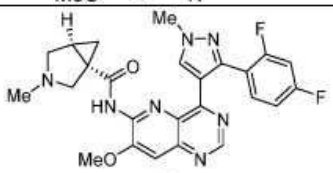
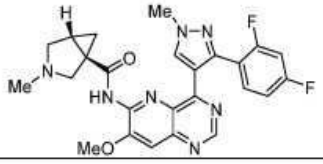
[0184]

[0185]

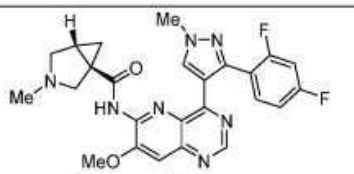
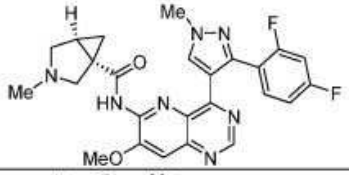
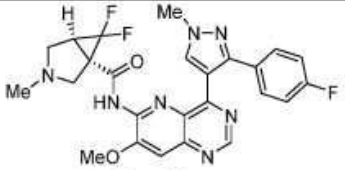
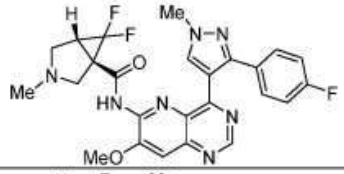
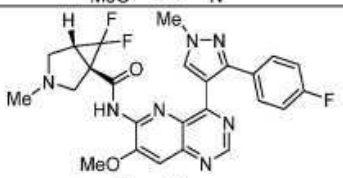
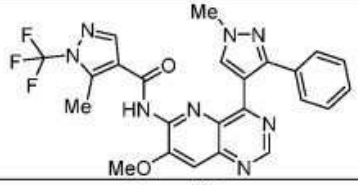
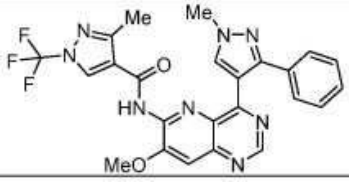
404	
405	
406	 또는
407	 또는
408	 또는
409	 또는
410	 또는

[0186]

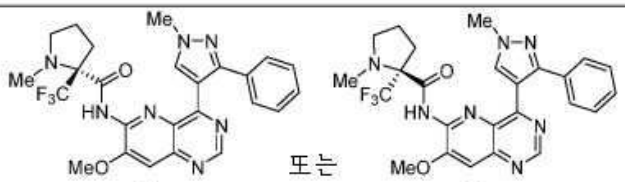
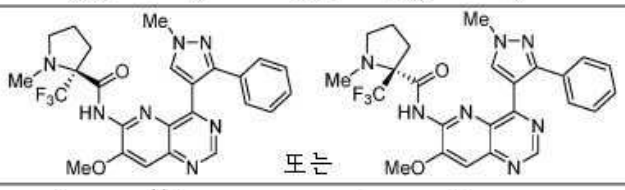
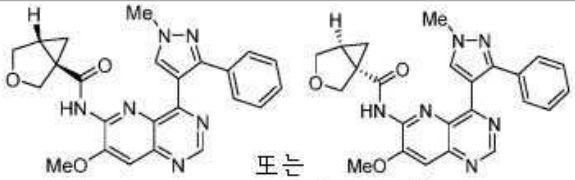
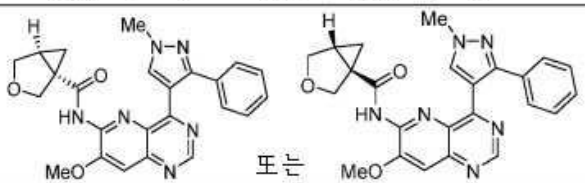
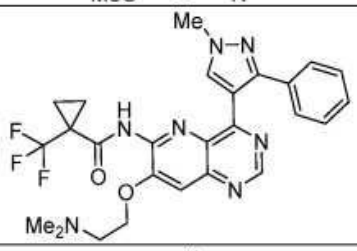
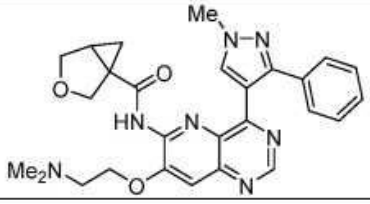
411	 또는
412	 또는
413	 또는
414	
415	
416	 또는
417	 또는

418	
419	
420	
421	
422	
423	 또는 

[0187]

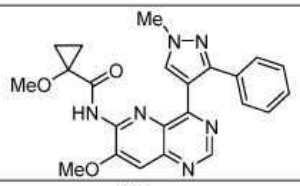
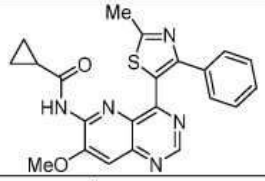
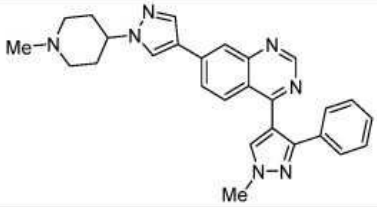
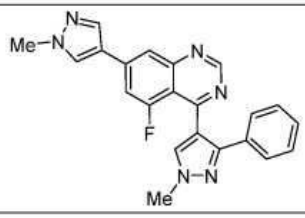
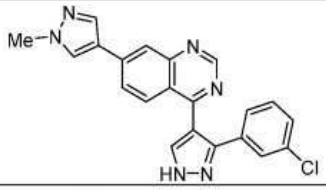
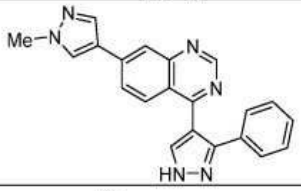
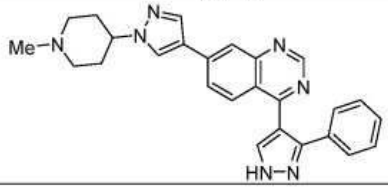
424	 또는 
425	 또는 
426	 또는 
427	
428	

[0188]

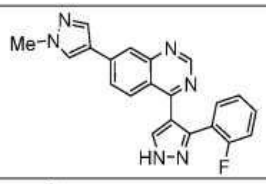
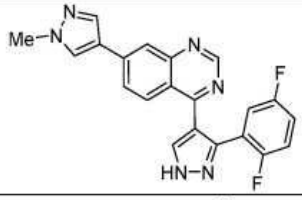
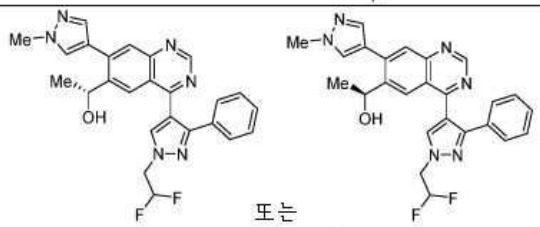
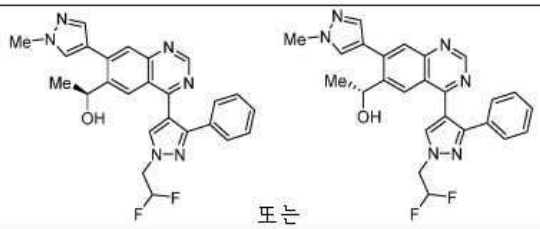
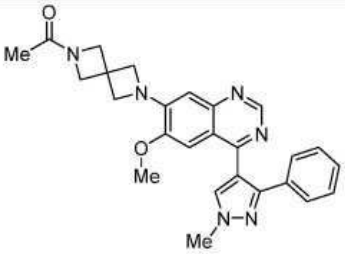
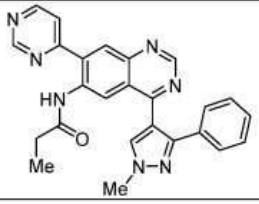
429	 또는
430	 또는
431	 또는
432	 또는
433	
434	
435	

[0189]

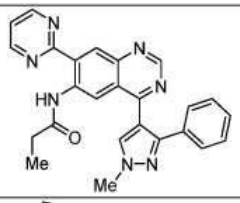
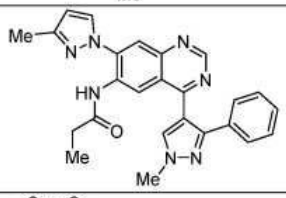
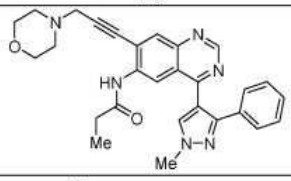
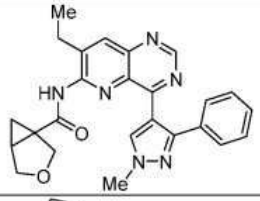
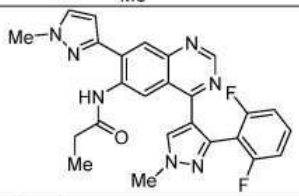
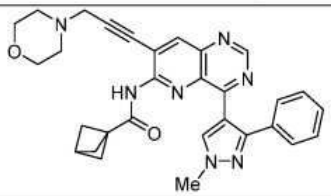
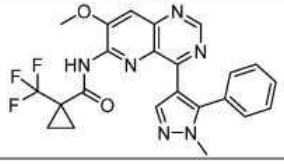
[0190]

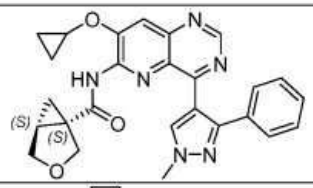
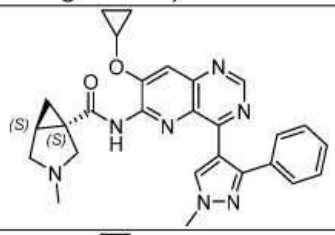
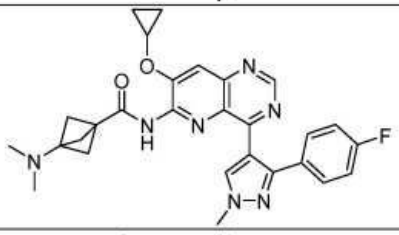
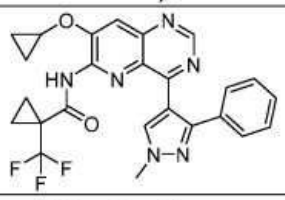
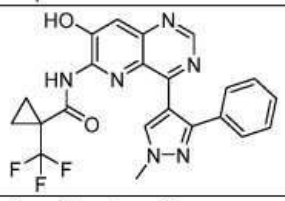
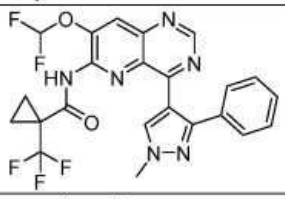
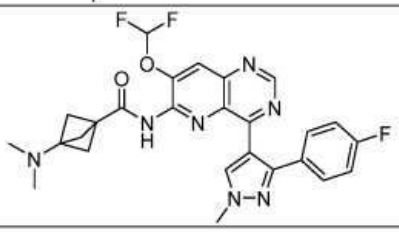
436	
437	
438	
439	
440	
441	
442	

[0191]

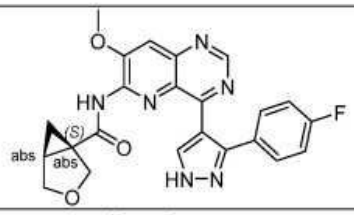
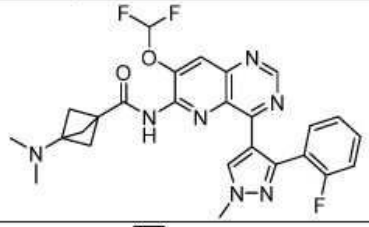
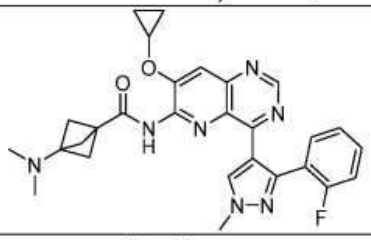
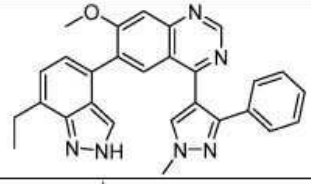
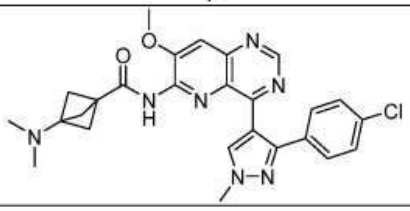
443	
444	
445	 또는
446	 또는
447	
448	

[0192]

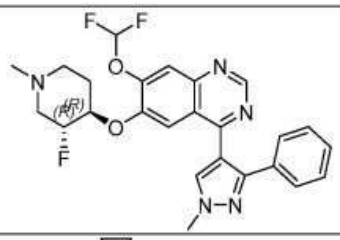
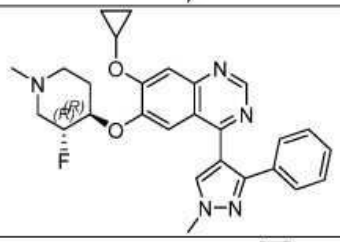
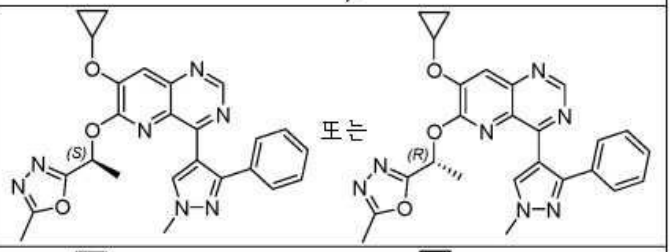
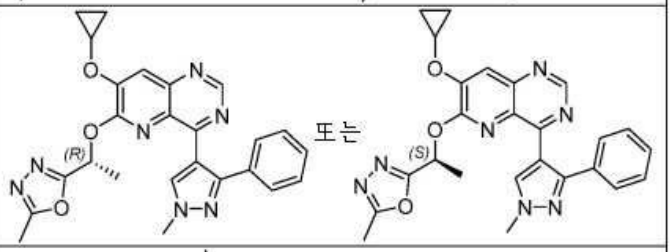
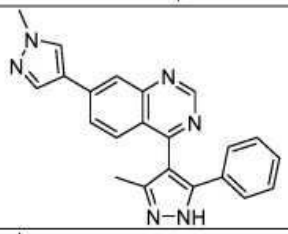
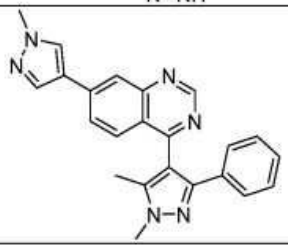
449	
450	
451	
452	
453	
454	
458	

459	
460	
461	
463	
464	
465	
466	

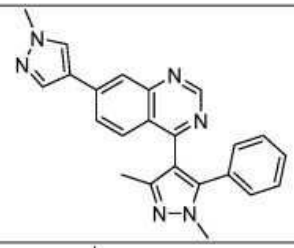
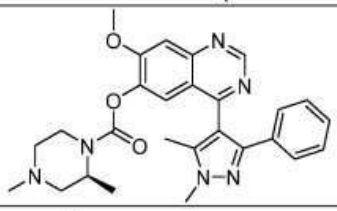
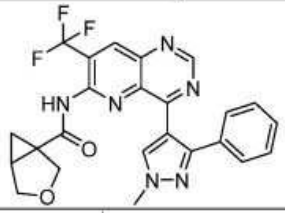
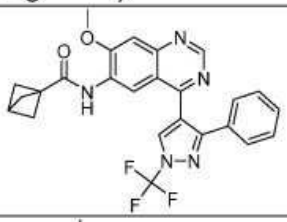
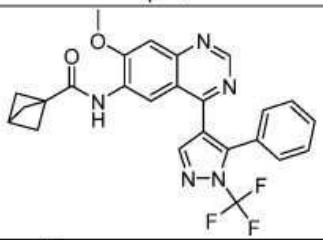
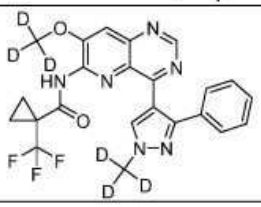
[0193]

467	
468	
469	
470	
472	
474	

[0194]

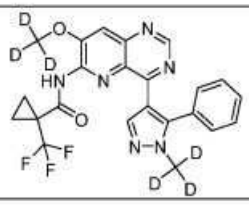
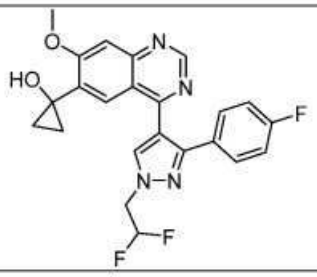
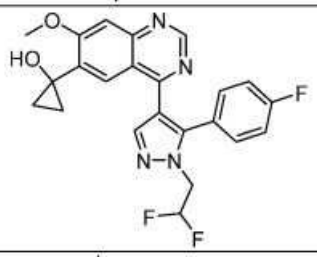
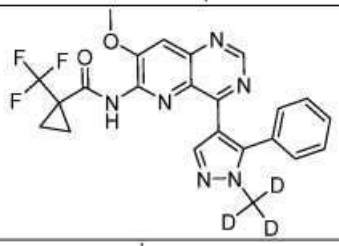
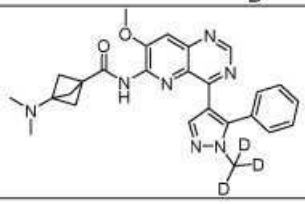
475	
476	
477	
478	
479	
480	

[0195]

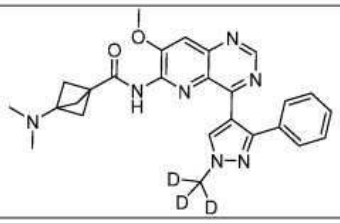
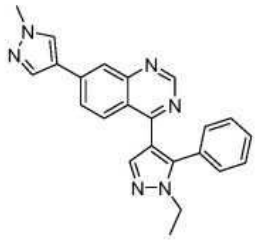
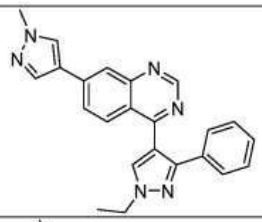
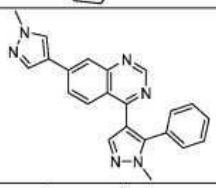
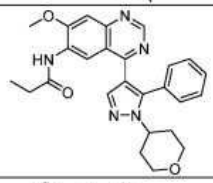
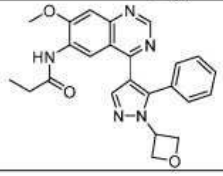
481	
482	
483	
484	
485	
486	

[0196]

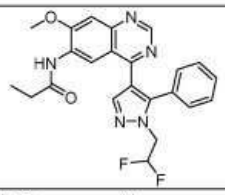
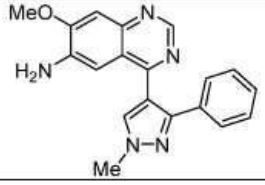
[0197]

487	
488	
489	
490	
492	
493	

[0198]

494	
495	
496	
497	
498	
499	

[0199]

500	
제조 190	

[0200] 한 실시양태에서, 표 3의 실시예 455-457 및 458A의 화합물, 및 이의 제약학적으로 허용되는 염은 본 개시물에서 제외된다.

[0201] 일부 실시양태에서, 본 개시물은 하나 이상의 수소가 중수소로 대체된 구조식 (A), (B), (C), (I), (II-1), (II-1a), (II-2), (II-3), (II-3a), (II-3b), (II-3c), (II-4), (II-4a), (II-5), (II-5a), (II-6), (II-7),

(II-7a), (II-7b), (II-8), (II-8a), (II-9), (II-9a), (II-9b), (II-10), (II-11), (II-11a), (II-11b), (II-12), (II-12a), (III), (III-1) 또는 (III-2)에 따른 화합물, 또는 실시예(중간체 포함) 및 표 1에 개시된 화합물 중 어느 하나, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0202] "제약학적으로 허용되는 염"이라는 용어는 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극 및 알레르기 반응 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 부합하는 제약학적 염을 지칭한다. 제약학적으로 허용되는 염은 관련 분야에서 잘 알려져 있다. 예를 들어, S. M. Berge *et al.*은 *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19에서 약리학적으로 허용되는 염을 기술한다.

[0203] 본원에 개시된 화합물의 제약학적으로 허용되는 염이 본 교시에 포함된다. 염기성 기를 갖는 화합물은 제약학적으로 허용되는 산(들)과 제약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 본원에 기술된 화합물의 적합한 제약학적으로 허용되는 산 부가 염은 무기산(예컨대 염산, 브롬화수소산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산) 및 유기산(예컨대 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 에탄술폰산, 메탄술폰산 및 숙신산)의 염을 포함한다. 산성 기 예컨대 카르복실산을 갖는 본 교시의 화합물은 제약학적으로 허용되는 염기(들)와 제약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 적합한 제약학적으로 허용되는 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염(예컨대 나트륨 및 칼륨 염) 및 알칼리토 금속 염(예컨대 마그네슘 및 칼슘 염)을 포함한다.

[0204] 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물은 다양한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있고, 즉, 각 키랄 중심이 *R* 또는 *S* 배열을 가질 수 있거나 또는 둘 모두의 혼합물일 수 있다. 입체이성질체는 공간 배열만 상이한 화합물이다. 입체이성질체는 화합물의 모든 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 형태를 포함한다. 거울상이성질체는 서로 거울상인 입체이성질체이다. 부분입체이성질체는 동일하지 않고 서로 거울상이 아닌 2개 이상의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체이다.

[0205] 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물의 키랄 중심에서의 입체화학적 배열이 화학명(예를 들어, 배열이 화학명에서 "*R*" 또는 "*S*"로 표시됨) 또는 구조(예를 들어, 배열이 "쐐기" 결합으로 표시됨)로 묘사되는 경우, 명명된 또는 묘사된 입체이성질체의 입체이성질체적 순도는 중량 기준으로 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9%이다. 이 경우에 입체이성질체적 순도는 혼합물 중의 명칭 또는 구조에 의해 포함되는 입체이성질체의 총 중량을 혼합물 중의 모든 입체이성질체의 총 중량으로 나누어 결정한다.

[0206] 키랄 중심을 갖는 개시된 화합물이 그 키랄 중심에서의 배열을 나타내는 구조로 묘사되는 경우에는, 그 구조가 키랄 중심에서 *S* 배열을 갖는 화합물, 키랄 중심에서 *R* 배열을 갖는 화합물, 또는 키랄 중심에서 *R* 및 *S* 배열의 혼합물을 갖는 화합물을 포함하는 것을 의도한다. 키랄 중심을 갖는 개시된 화합물이 그 키랄 중심에서 "*S*" 또는 "*R*"로 배열을 표시하지 않고 화학명으로 묘사되는 경우에는, 그 명칭이 키랄 중심에서 *S* 배열을 갖는 화합물, 키랄 중심에서 *R* 배열을 갖는 화합물, 또는 키랄 중심에서 *R* 및 *S* 배열의 혼합물을 갖는 화합물을 포함하는 것을 의도한다.

[0207] 두 입체이성질체가 화학명 또는 구조로 묘사되고 명칭 또는 구조가 "또는"으로 연결된 경우에는, 두 입체이성질체 둘 모두가 아니라 그 중 하나 또는 다른 하나를 의도한다.

[0208] 라세미 혼합물은 50%의 한 거울상이성질체 및 50%의 그의 상응하는 거울상이성질체의 혼합물을 의미한다. 본 교시는 본원에 개시된 화합물의 모든 거울상이성질체적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 풍부한, 부분입체이성질체적으로 순수한, 부분입체이성질체적으로 풍부한, 및 라세미 혼합물 및 부분입체이성질체 혼합물을 포함한다.

[0209] 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물은 잘 알려진 방법, 예컨대 키랄상 기체 크로마토그래피, 키랄상 고성능 액체 크로마토그래피, 화합물을 키랄 염 복합체로 결정화하는 것, 또는 화합물을 키랄 용매에서 결정화하는 것에 의해 그의 구성 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 분할될 수 있다. 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 또한 잘 알려진 비대칭 합성 방법에 의해 부분입체이성질체적으로 또는 거울상이성질체적으로 순수한 중간체, 시약 및 촉매로부터 얻을 수 있다.

[0210] 실험 섹션에서 "첫번째 용출 화합물" 또는 "피크 1"은 동일한 이전 반응으로부터 제2 의도된 반응 생성물 화합물보다 더 일찍 용출되는 크로마토그래피 분리/정제로부터 얻은 의도된 반응 생성물 화합물을 지칭한다. 제2 의도된 생성물 화합물은 "두번째 용출 화합물" 또는 "피크 2"라고 부른다.

[0211] 본 개시물의 화합물에서, "D" 또는 "중수소"로 구체적으로 표기된 임의의 위치는 50, 80, 90, 95, 98 또는 99%의 중수소 농축률을 갖는 것으로 이해한다. "중수소 농축률"은 몰 퍼센트이고, 지시된 위치에 중수소를 갖는 화합물의 수를 모든 화합물의 총수로 나누어 결정한다. 위치가 "H" 또는 "수소"로 표기된 경우, 그 위치는 수소를

그의 자연 풍부도로 가진다. 위치가 수소 또는 중수소가 존재하는지에 관해 명시되지 않은 경우, 그 위치는 수소를 그의 자연 풍부도로 가진다. 한 구체적인 대안적 실시양태는 "D" 또는 "중수소"로 구체적으로 표기되지 않은 하나 이상의 위치에 적어도 5, 10, 25, 50, 80, 90, 95, 98 또는 99%의 중수소 농축률을 갖는 본 개시물의 화합물에 관한 것이다.

[0212] 본원에서 사용되는 바와 같이, 많은 모이어티(예를 들어, 알킬, 알콕시, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴)는 "치환된" 또는 "임의로 치환된" 것이라고 불린다. 모이어티가 이들 용어 중 하나에 의해 수식되는 경우, 달리 언급되지 않는 한, 그것은 관련 분야의 숙련자에게 치환에 이용가능한 것으로 알려진 모이어티의 임의의 부분이 치환될 수 있으며, 이것이 하나 이상의 치환체를 포함한다는 것을 나타낸다. 하나 초과의 치환체가 존재하는 경우, 각 치환체는 독립적으로 선택될 수 있다. 이러한 치환 수단은 관련 분야에 잘 알려져 있고/거나 본 개시물에 의해 교시된다. 임의적 치환체는 모이어티에 부착하기에 적합한 임의의 치환체일 수 있다.

[0213] 본 개시물의 화합물은 선택적 EGFR 억제제이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "선택적 EGFR 억제제"는 야생형 EGFR 및 키놈에 비해 특정 돌연변이체 EGFR 키나제를 선택적으로 억제하는 화합물을 의미한다. 다른 방식으로 말하면, 선택적 EGFR 억제제는 야생형 EGFR 및 키놈에 대해 활성을 갖지 않거나 또는 낮은 활성을 가진다. 특정 돌연변이체 EGFR 키나제에 대한 선택적 EGFR 억제제의 억제 활성은 야생형 EGFR 및 많은 다른 키나제에 대한 억제 활성과 비교할 때 IC_{50} 값 면에서 더 효력있다(즉, IC_{50} 값이 나노몰 미만이다). 효력은 알려진 생화학적 검정을 사용하여 측정할 수 있다.

[0214] 본 개시물의 일부 화합물은 뇌에 잘 침투한다는 이점을 가진다. 특정 화합물이 BBB를 가로질러서 뇌에 침투하는 능력은 다양한 알려진 방법 또는 이러한 방법의 조합을 사용하여 평가할 수 있다. 화합물의 생체내 뇌 침투를 예측하는 데 빈번히 사용되는 한 가지 시험관내 방법은 P-gp 유출비이다. P-당단백질(P-gp)은 혈액-뇌 장벽(BBB)에서 발현되며, 그의 기질이 중추신경계(CNS)로 침투하는 것을 제한한다. 시험관내에서 좋은 P-gp 기질인(즉, 높은 유출비를 가짐) 것으로 발견된 화합물은 좋지 않은 생체내 뇌 침투를 가질 것으로 예측된다. P-gp 유출비를 측정하기 위해, 화합물의 P-gp 과발현 Madin-Darby 개 신장 세포(MDCK-MDR1 세포) 정단부로부터 기저부로의 겉보기 투과도(Papp[A-B]) 및 기저부로부터 정단부로의 겉보기 투과도(Papp[B-A])를 결정한다. P-gp 유출비는 Papp[B-A]/Papp[A-B] 비의 측정이다. 일부 실시양태에서, 본 개시물의 화합물은 2 미만, 3 미만, 4 미만, 5 미만의 P-gp 유출비를 가진다.

[0215] 본 개시물의 일부 화합물은 양호한 대사 안정성이라는 이점을 가진다. 양호한 대사 안정성의 한 가지 지표는 높은 마이크로솜 안정성이다. 간 대사는 소분자 약물의 주요 제거 경로이다. 간 대사에 의한 화합물의 청소율은 인간 간 마이크로솜(HLM) 또는 인간 간세포를 사용하여 시험관내에서 평가할 수 있다. 화합물을 적절한 보조인자 또는 인간 간세포와 함께 HLM과 인큐베이션하고, 화합물 고갈을 측정하여 시험관내 고유 청소율(Clint)을 결정한다. Clint를 총체내청소율(CL)로 스케일링(scaling)하고, CL을 표준 인간 간 혈류량으로 나누어 간 추출비(ER)를 결정한다. 낮은 간 추출비를 가지는 화합물은 양호한 대사 안정성을 가지는 것으로 간주된다. 일부 실시양태에서, 본 개시물의 화합물은 <0.3, <0.4, <0.5, <0.6의 계산된 ER을 가진다.

[0216] 제약 조성물

[0217] 본 개시물의 제약 조성물(또한 본원에서는 "개시된 제약 조성물"이라고도 부름)은 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 담체(들) 또는 희석제(들) 및 본 개시물의 화합물(예를 들어, 화학식 (A) 또는 (I)의 화합물) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0218] "제약학적으로 허용되는 담체" 및 "제약학적으로 허용되는 희석제"는 활성제의 제제화 및/또는 대상체에게 활성제의 투여 및/또는 대상체에 의한 흡수를 돕고, 대상체에게 상당한 불리한 독성학적 효과를 일으키지 않고 본 개시물의 제약 조성물에 포함될 수 있는 물질을 지칭한다. 제약학적으로 허용되는 담체 및/또는 희석제의 비제한적 예는 물, NaCl, 생리식염수, 락테이트 링거액, 노르말 수크로스, 노르말 글루코스, 결합제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 코팅제, 감미제, 향미제, 염 용액(예컨대 링거액), 알콜, 오일, 젤라틴, 탄수화물 예컨대 락토스, 아밀로스 또는 전분, 히드록시메틸셀룰로스, 지방산 에스테르, 폴리비닐 피롤리딘 및 색소 등을 포함한다. 이러한 조제물은 멸균될 수 있으며, 원하는 경우 보조제 예컨대 윤활제, 방부제, 안정제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 완충액, 착색제, 및/또는 본원에 제공된 화합물과 유해하게 반응하지 않거나 또는 그의 활성을 방해하지 않는 방향족 물질 등과 혼합될 수 있다. 관련 분야의 통상의 기술을 가진 자는 다른 제약학적 부형제가 개시된 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염과 함께 사용하기에 적합하다는 것을 인식할 것이다.

[0219] 본 개시물의 제약 조성물은 그를 위한 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 담체 및/또는 희석제, 예컨대

락토스, 전분, 셀룰로스 및 덱스트로스를 임의로 포함한다. 다른 부형제, 예컨대 향미제, 감미제, 및 방부제, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 파라벤도 또한 포함될 수 있다. 적합한 부형제의 더 완전한 목록은 Handbook of Pharmaceutical Excipients(5판, Pharmaceutical Press(2005))에서 찾을 수 있다. 관련 분야의 숙련자는 다양한 유형의 투여 경로에 적합한 제제를 제조하는 방법을 알 것이다. 적합한 제제의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차 및 성분은 예를 들어 Remin gton's Pharmaceutical Sciences(2003 - 20th edition) 및 1999년에 발행된 The United States Pharmacopeia: The National Formulary(USP 24 NF19)에 기술되어 있다. 담체, 희석제 및/또는 부형제는 제약 조성물의 다른 성분과 상용성이 있고 수용자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용된다".

[0220] 치료 방법

[0221] 본 개시물은 필요로 하는 대상체에서 표피 성장 인자 수용체(EGFR)의 특정 돌연변이체 형태를 억제하는 방법을 제공하며, 이는 본원에 개시된 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 약학 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. EGFR의 돌연변이체 형태는 예를 들어 LRCS 돌연변이(엑손 19 결실(del19) 또는 엑손 21(L858R) 치환 돌연변이 및 C797X(예를 들어, C797S) 돌연변이)가 있는 EGFR을 포함한다. "EGFR의 억제를 필요로 하는" 대상체는 적어도 하나의 돌연변이체 EGFR을 억제함으로써 유익한 치료적 효과, 예를 들어 질병 진행의 둔화, 질병과 관련된 하나 이상의 증상의 완화 또는 질병을 고려한 대상체의 수명 증가를 달성할 수 있는 질병을 가진 대상체이다.

[0222] 일부 실시양태에서, 본 개시물은 돌연변이체 EGFR과 관련된 또는 돌연변이체 EGFR에 의해 조절되는 질병/병태/또는 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 돌연변이체 EGFR의 억제는 암 치료를 필요로 하는 대상체에서의 암 치료를 포함하지만 이에 제한되지 않는 치료적 이익이 있다. 본 방법은 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0223] 또 다른 실시양태에서, 본 개시물은 암이 있는 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 암이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 개시된 방법에 따라 치료할 암은 폐암, 결장암, 요로상피암, 유방암, 전립선암, 뇌암, 난소암, 위암, 췌장암, 두경부암, 방광암 및 중피종을 포함하고, 나열된 모든 암의 전이(특히 뇌 전이)를 포함한다. 대표적으로, 암은 본원에 기술된 하나 이상의 EGFR 돌연변이를 특징으로 한다. 특정 실시양태에서는, 암이 EGFR 티로신 키나제 억제제(TKI) 요법 중에 또는 그 이후에 진행되었다. 특정 실시양태에서는, 질병이 1차 3세대 TKI, 예를 들어 오시메르티닙 중에 또는 그 이후에 진행되었다. 특정 실시양태에서는, 암이 이전에 치료되지 않았다.

[0224] 특정 실시양태에서, 치료할 암은 폐암이다. 더 구체적인 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 일부 실시양태에서, 폐암은 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC, NSCLC 선암종, 편평 조직학을 가진 NSCLC 및 비편평 조직학을 가진 NSCLC이다. 또 다른 실시양태에서, 폐암은 NSCLC 선암종이다. 또 다른 구체적인 실시양태에서는, 폐암(또는 비소세포 폐암)이 뇌로 전이되었다.

[0225] 또 다른 실시양태에서, 아래 표에 따라 유전자형 1-36으로부터 선택되는 EGFR 유전자형을 특징으로 하는 돌연변이체 EGFR과 관련된 또는 이에 의해 조절되는 질병/병태/또는 암 (del18 = 엑손 18 결실, 구체적으로, 예를 들어, del E709_T710 insD; 및 del19 = 엑손 19 결실, 구체적으로, 예를 들어, delE746_A750(가장 흔함), delE746_S752insV, del747_A750insP, delL747_P753insS 및 delS752_I759; ex20ins - 엑손 20 삽입, 구체적으로, 예를 들어, D761-E762insX, A763-Y764insX, Y764-V765insX, V765-M766insX, A767-S768insX, S768-D769insX, V769-D770insX, N771-P772insX, P772-H773insX, H773-V774insX 및 V774-C775insX):

EGFR 유전자형

1	EGFR del19
2	EGFR del19 C797S
3	EGFR del19 C797X (C797G 또는C797N또는C797Y 또는C797T 또는 C797D)
4	EGFR del19 L792X (L792F, L792H 또는L792Y)
5	EGFR del19 G796R (G796S)
6	EGFR del19 L792R (L792V 또는 L792P)
7	EGFR del19 L718Q (L718V)
8	EGFR del19 G724S
9	EGFR del19 S768I (SV768IL)
10	EGFR del 19 V834L
11	EGFR del19 C797S L718Q (L718V)
12	EGFR del19 L718Q (L718V) A750P
13	EGFR L858R
14	EGFR L858R C797S
15	EGFR L858R C797X (797G 또는C797N 또는 C797Y 또는C797T 또는 C797D)
16	EGFR L858R L792X (L792F, L792H 또는 L792Y)
17	EGFR L858R G796R (G796S)
18	EGFR L858R L792R (L792V 또는 L792P)
19	EGFR L858R L718Q (L718V)
20	EGFR L858R G724S

[0226]

21	EGFR L858R S768I (SV768IL)
22	EGFR L858R V834L
23	EGFR L858R C797S L718Q (L718V)
24	EGFR L858R L718Q (L718V) A750P
25	EGFR L861Q
27	EGFR L861Q C797S/G/N
28	EGFR del18
29	EGFR G719X (G719A, G719S, G719C, G719R, G719D, 또는 G719V)
30	EGFR E709X (E709K, E709H, 또는 E709A)
31	EGFR E709X (E709K, E709H, 또는 E709A) (G719A, G719S, G719C, G719D, G719R, 또는 G719V)
32	EGFR G719X (G719A, G719S, G719C, G719D, G719R, 또는 G719V) S768I
33	EGFR S768I
34	EGFR ex20ins
35	EGFR ex20ins L718Q
36	EGFR ex20ins C797S

[0227]

[0228] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR del19를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0229] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR del19 C797S를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0230] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR del19 C797X(C797G 또는 C797N 또는 C797Y 또는 C797T 또는 C797D)를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0231] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR del19 L792X(L792F, L792H 또는 L792Y)를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0232] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR del19 G796R(G796S)를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0233] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR del19 L792R(L792V 또는 L792P)를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0234] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR del19 L718Q(L718V)를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0235] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR L858R를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0236] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR L858R C797S를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0237] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR L858R C797X(797G 또는 C797N 또는 C797Y 또는 C797T 또는 C797D)를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0238] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR L858R L792X(L792F, L792H 또는 L792Y)를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0239] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR L858R G796R(G796S)를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0240] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR L858R L792R(L792V 또는 L792P)를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0241] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR L858R L718Q(L718V)를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0242] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR del18을 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0243] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR G719X(G719A, G719S, G719C, G719R, G719D 또는 G719V)를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0244] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR E709X(E709K, E709H 또는 E709A)를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0245] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR E709X(E709K, E709H 또는 E709A)(G719A, G719S, G719C, G719D, G719R 또는 G719V)를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0246] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR G719X(G719A, G719S, G719C, G719D, G719R 또는 G719V) S768I를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0247] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR S768I를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0248] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR ex20ins를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0249] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR ex20ins L718Q를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0250] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 EGFR ex20ins C797S를 포함하는 EGFR을 특징으로 한다.

[0251] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 유전자형 1-36으로부터 선택되는 EGFR 유전자형을 특징으로 한다.

[0252] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 오시메르티닙에 대한 내성을 부여하는 EGFR 돌연변이를 특징으로 한다.

[0253] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 아파티닙에 대한 내성을 부여하는 EGFR 돌연변이를 특징으로 한다.

[0254] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 다코미티닙에 대한 내성을 부여하는 EGFR 돌연변이를 특징으로 한다.

[0255] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 레이저티닙에 대한 내성을 부여하는 EGFR 돌연변이를 특징으로 한다.

[0256] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 오시메르티닙 및 아파티닙에 대한 내성을 부여하는 EGFR 돌연변이를 특징으로 한다.

[0257] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 오시메르티닙 및 다코미티닙에 대한 내성을 부여하는 EGFR 돌연변이를 특징으로 한다.

[0258] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 아미반타맙에 대한 내성을 부여하는 EGFR 돌연변이를 특징으로 한다.

[0259] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 아미반타맙 및 레이저티닙에 대한 내성을 부여하는 EGFR 돌연변이를 특징으로 한다.

[0260] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 오몰레르티닙(이전에는 알모네르티닙)에 대한 내성을 부여하는 EGFR 돌연변이를 특징으로 한다.

[0261] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 올무티닙에 대한 내성을 부여하는 EGFR 돌연변이를 특징으로 한다.

[0262] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 나자르티닙에 대한 내성을 부여하는 EGFR 돌연변이를 특징으로 한다.

[0263] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물로 치료되는 질병/병태/또는 암(예를 들어, NSCLC)은 아비티닙에 대한 내성을 부여하는 EGFR 돌연변이를 특징으로 한다.

[0264] 또 다른 실시양태는 활성화 엑손 19 결실 또는 L858R EGFR 돌연변이, G719X(A, S, C, D, R, V), S768I 및 L861Q, 뿐만 아니라 승인된 분자 검사 방법에 의해 검출되는 바와 같은 본원에 개시된 내성 돌연변이를 하버링하는 종양을 갖는 전이성 NSCLC를 갖는 대상체를 치료하는 것이다.

[0265] 또 다른 실시양태는 승인된 검사에 의해 검출되는 바와 같은 C797X 돌연변이를 하버링하는 종양을 갖는 전이성 NSCLC를 가지며 질병이 1차 또는 2차 이전 EGFR TKI 요법 중에 또는 그 이후에 진행된 대상체를 치료하기 위해 지시된 2세대 또는 3세대 TKI와 조합하여 사용되는 개시된 화합물이다.

[0266] 또 다른 실시양태는 표적적중 EGFR 내성을 갖는 질병이 임의의 EGFR TKI 중에 또는 그 이후에 진행된 전이성

NSCLC를 갖는 대상체를 치료하기 위한 개시된 화합물이다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 전이성 NSCLC를 갖는 대상체를 치료하기 위해 지시된 2세대 또는 3세대 TKI와 조합하여 사용된다.

[0267] 또 다른 실시양태는 1차 또는 2차 오시메르티닙 중에 또는 그 이후에 질병이 진행된, 승인된 분자 검사로 검출되는 바와 같은 전이성 EGFR C797X 돌연변이 양성 NSCLC를 가진 대상체를 치료하기 위한 개시된 화합물이다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 전이성 NSCLC를 갖는 대상체를 치료하기 위해 지시된 2세대 또는 3세대 TKI와 조합하여 사용된다.

[0268] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 결실, 돌연변이 및 삽입은 FDA 승인 검사로 검출된다.

[0269] 관련 분야의 통상의 기술을 가진 자는 관련 분야에 알려진 것들로부터 선택되는 검출 방법 예컨대 혼성화 기반 방법, 증폭 기반 방법, 마이크로어레이 분석, 유세포분석, DNA 시퀀싱, 차세대 시퀀싱(NGS), 프라이머 연장, PCR, 현장 혼성화, 형광 현장 혼성화, 도트 블롯 및 서던 블롯을 사용하여 대상체가 세포, 암, 유전자 또는 유전자 산물에서 가지는 특정 EGFR 변경, 예를 들어 대상체가 본원에 기술된 하나 이상의 돌연변이 또는 결실을 가지는지를 쉽게 결정할 수 있다.

[0270] 하나 이상의 EGFR 결실 및/또는 돌연변이를 검출하기 위해, 원발성 종양 샘플, 순환 종양 DNA(ctDNA), 순환 종양 세포(CTC) 및/또는 순환 엑소좀을 대상체로부터 수집할 수 있다. 샘플을 가공하고, 관련 분야에 알려진 기술을 사용하여 핵산을 단리한 다음, 관련 분야에 알려진 방법을 사용하여 핵산을 시퀀싱한다. 그 다음, 서열을 개별 엑손에 매핑하고, 전사 발현 측정(예컨대 RPKM 또는 백만 매핑된 판독 당 킬로베이스 당 판독)을 정량화한다. 원서열(raw sequence) 및 엑손 어레이 데이터는 소스 예컨대 TCGA, ICGC 및 NCBI Gene Expression Omnibus(GEO)로부터 입수가능할 수 있다. 주어진 샘플에 대해, 개별 엑손 좌표에 유전자 식별자 정보를 주석으로 달고, 키나제 도메인에 속하는 엑손에 플래그를 지정한다. 그 다음, 엑손 수준을 모든 종양 샘플에서 z-점수로 정규화한다.

[0271] 본 개시물의 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물은 하나 이상의 다른 EGFR 억제제를 이용한 치료에 불응하게 된 대상체를 치료하는 데 사용될 수 있다. "불응"은 대상체의 암이 이전에는 약물에 반응했지만 나중에는 저조하게 반응하거나 또는 전혀 반응하지 않는다는 것을 의미한다. 일부일부 실시양태에서는, 대상체가 하나 이상의 1세대 EGFR 억제제 예컨대 에를로티닙, 게피티닙, 이코티닙 또는 라파티닙에 불응하게 되었다. 일부 실시양태에서는, 대상체가 하나 이상의 2세대 EGFR 억제제 예컨대 아파티닙, 다코미티닙, 포지오티닙 또는 네라티닙을 이용한 치료에 불응하게 되었다. 일부 실시양태에서는, 대상체가 하나 이상의 1세대 억제제 및 하나 이상의 2세대 억제제를 이용한 치료에 불응하게 되었다. 일부 실시양태에서는, 대상체가 하나 이상의 3세대 억제제 예컨대 오시메르티닙, 나자르티닙 또는 아비티닙을 이용한 치료에 불응하게 되었다. 한 실시양태에서는, 대상체가 하나 이상의 1세대 EGFR 억제제 및 하나 이상의 3세대 EGFR 억제제를 이용한 치료에 불응하게 되었다. 일부 실시양태에서는, 대상체가 하나 이상의 2세대 EGFR 억제제 및 하나 이상의 3세대 EGFR 억제제를 이용한 치료에 불응하게 되었다. 일부 실시양태에서는, 대상체가 하나 이상의 1세대 억제제 및 하나 이상의 3세대 EGFR 억제제를 이용한 치료에 불응하게 되었다.

[0272] 조합

[0273] 본 개시물의 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물은 하나 이상의 추가의 약리학적 활성 물질과 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 개시물은 병태/질병/또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시물의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 EGFR(또는 EGFR 돌연변이체) 억제제, 예컨대 아파티닙, 오시메르티닙, 라파티닙, 에를로티닙, 다코미티닙, 포지오티닙, 네라티닙, 게피티닙 JBJ-04-125-02, 알플루티닙(AST 2818), 오몰레르티닙(이전에는 알모네르티닙)(HS10296), BBT-176, BI-4020, BPI-361175, BPI-D0316, CH7233163, 길리테르티닙, 이코티닙, JND-3229, 레이저티닙, 나자르티닙(EGF 816), 아비티닙, PCC-0208027, 레지베르티닙(BPI-7711), TQB3804, 조리페르티닙(AZ-3759) 또는 DZD9008; EGFR 항체 예컨대 세툭시맙, 파니투무맙, 네시투무맙, HLX07, JMT101; 또는 이중특이적 EGFR 및 MET 항체(예를 들어 아미반타맙((JNJ-61186372, JNJ-372))과 조합하여 투여하는 단계를 포함하는 병태/질병/또는 암을 치료하는 방법을 포함한다. 암, 예를 들어 NSCLC의 치료를 위해, 본 개시물의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 1차 요법, 예를 들어 1세대, 2세대 또는 3세대 EGFR 억제제와 조합하여(즉, 암이 불응하게 되기 전의 초기 치료로서) 사용하는 것은 암이 불응하게 되는 것을 미연에 방지할 수 있거나 또는 지연시킬 수 있다. 대표적으로, 암은 본원에 기술된 EGFR 유전자형 중 하나를 특징으로 한다.

[0274] 한 측면에서, 본 개시물의 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물은 국제 출원 공개 번호 WO 2021/133809에 개시된 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이를 포함하는 제약 조성물과 조합하여 투여될 수 있다.

[0275] 한 실시양태에서, 본 개시물의 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물은 아래에 제공된 화합물과 조합하여 투여될 수 있다:

[0276] (3S,4R)-3-플루오로-1-(4-(5-이소프로필-8-((2R,3S)-2-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-1-일)이소퀴놀린-3-일아미노)피리미딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-올,

[0277] (3R,4S)-3-플루오로-1-(4-(5-이소프로필-8-((2R,3S)-2-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-1-일)이소퀴놀린-3-일아미노)피리미딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-올,

[0278] N-(2-((3S,4R)-3-플루오로-4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)-5-이소프로필-8-((2R,3S)-2-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)이소퀴놀린-3-아민,

[0279] N-(2-((3R,4S)-3-플루오로-4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)-5-이소프로필-8-((2R,3S)-2-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)이소퀴놀린-3-아민,

[0280] N-(2-((3S,4R)-3-플루오로-4-(메톡시-d3)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)-5-이소프로필-8-((2R,3S)-2-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)이소퀴놀린-3-아민,

[0281] N-(2-((3R,4S)-3-플루오로-4-(메톡시-d3)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)-5-이소프로필-8-((2R,3S)-2-메틸-3-((메틸술포닐)메틸)아제티딘-1-일)이소퀴놀린-3-아민,

[0282] (3S,4R)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(에틸술포닐메틸)-2-메틸아제티딘-1-일)-5-이소프로필-2,6-나프티리딘-3-일아미노)피리미딘-2-일)-3-플루오로-4-메틸피페리딘-4-올,

[0283] (3S,4R)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(에틸술포닐메틸)-2-메틸아제티딘-1-일)-5-이 소프로필-2,7-나프티리딘-3-일아미노)피리미딘-2-일)-3-플루오로-4-메틸피페리딘-4-올,

[0284] 2-((3S,4R)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(에틸술포닐메틸)-2-메틸아제티딘-1-일)-5-이소프로필이소퀴놀린-3-일아미노)피리미딘-2-일)-3-플루오로피페리딘-4-일옥시)에탄올,

[0285] (3S,4S)-5,5-디플루오로-1-(4-(5-이소프로필-8-((2R,3S)-2-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-1-일)이소퀴놀린-3-일아미노)피리미딘-2-일)-4-메톡시피페리딘-3-올,

[0286] (3R,4R)-5,5-디플루오로-1-(4-(5-이소프로필-8-((2R,3S)-2-메틸-3-(메틸술포닐메틸)아제티딘-1-일)이소퀴놀린-3-일아미노)피리미딘-2-일)-4-메톡시피페리딘-3-올,

[0287] (3S,4S)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(에틸술포닐메틸)-2-메틸아제티딘-1-일)-5-이소프로필이소퀴놀린-3-일아미노)피리미딘-2-일)-4-메톡시피페리딘-3-올,

[0288] (3R,4R)-1-(4-(8-((2R,3S)-3-(에틸술포닐메틸)-2-메틸아제티딘-1-일)-5-이소프로필이소퀴놀린-3-일아미노)피리미딘-2-일)-4-메톡시피페리딘-3-올,

[0289] 이의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 이를 포함하는 제약 조성물.

[0290] 대안으로, 본 개시물의 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 개시된 제약 조성물은 EGFR 억제제가 아닌 다른 항암제와 조합하여, 예를 들어 돌연변이체 MEK 억제제(트라메티닙, 코빔테티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, 레파메티닙)를 포함한 MEK; 돌연변이체 c-Met 억제제(사볼리티닙, 카보잔티닙, 포레티닙, 글루메티닙, 테포티닙)를 포함한 c-MET 및 MET 항체(에미베투주맙, 텔리소투주맙 베도틴(ABBV 339)); 체세포분열 키나제 억제제(CDK4/6 억제제 예컨대 팔보시클립, 리보시클립, 아베마시실브, GIT38); 항혈관신생제, 예를 들어 베바시주맙, 닌테다닙; 세포자멸 유도제 예컨대 Bcl-2 억제제, 예를 들어 베네토클랙스, 오바토클랙스, 나비토클랙스, 팔시토클랙스(APG-1252), 및 Mcl-1 억제제, 예를 들어 AZD-5991, AMG-176, S-64315; mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 리도포롤리무스; 프랄세티닙 및 셀퍼카티닙 같은 RET 억제제, 및 PI3K 억제제 닥톨리십(BEZ235), 픽틸리십(GDC-0941), LY294002, 이델라리십(CAL-101); JAK 억제제(예를 들어, AZD4205, 이타시티닙), 오로라 A 억제제(예를 들어, 알리세르팁); BCR/ABL 및/또는 Src 계열 티로신 키나제 억제제(예를 들어, 다사티닙); VEGF 억제제(예를 들어, MP0250; 라무시루맙); 다중-키나제 단백질 억제제(예를 들어, 안로티닙, 미도스타우린); PARP 억제제(예를 들어, 니라파립); 백금 요법제(예를 들어, 시스플라틴(CDDP),

카르보플라틴(CBDCA), 또는 네다플라틴(CDGP)); PD-L1 억제제(예를 들어, 두르발루맙(MEDI 4736)); HER2/neu 수용체 억제제(예를 들어, 트라스투주맙); 항-HER2 또는 항-HER3 항체-약물 접합체(예를 들어, 파트리투맙 데룩스테칸(U3-1402), 트라스투주맙 엠탄신); 또는 면역원 요법제(예를 들어, 온코프렉스)와 조합하여 투여될 수 있다.

[0291] "대상체"는 치료를 필요로 하는 인간이다.

[0292] 투여 방법 및 투여 형태

[0293] 대상체에게 "유효량"을 제공하기 위해 투여되는 화합물의 정확한 양은 투여 방식, 암의 유형 및 중증도, 및 대상체의 특성, 예컨대 전반적인 건강, 연령, 성별, 체중 및 약물 내성에 의존할 것이다. 숙련된 기술자는 이러한 요인 및 다른 요인에 의존하여 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 다른 치료제와 조합하여 투여하는 경우, 예를 들어 항암제와 조합하여 투여하는 경우, 임의의 추가 치료제(들)의 "유효량"은 사용된 약물의 유형에 의존할 것이다. 승인된 치료제에 대한 적절한 투여량은 알려져 있으며, 예를 들어 문헌에 보고되고, *Physician's Desk Reference*(57th Ed., 2003)에서 권장되는 투여량을 따름으로써 대상체의 병태, 치료되는 병태(들)의 유형 및 사용되는 화학식 (A) 또는 (I)의 화합물의 양에 따라서 숙련된 기술자에 의해 조절될 수 있다.

[0294] "치료하는" 또는 "치료"는 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 지칭한다. 효과는 치료적일 수 있으며, 이는 다음 결과 중 하나 이상을 부분적으로 또는 실질적으로 달성하는 것을 포함한다: 질병, 병태 또는 암의 정도를 부분적으로 또는 실질적으로 감소시키는 것; 질병, 병태 또는 암과 관련된 임상적 증상 또는 지표를 호전시키거나 또는 개선하는 것; 질병, 병태 또는 암의 진행 가능성을 지연시키거나, 억제하거나 또는 감소시키는 것; 또는 질병, 병태 또는 암의 재발 가능성을 감소시키는 것.

[0295] 용어 "유효량"은 대상체에게 투여될 때 임상 결과를 포함하여 유익한 또는 원하는 결과를 초래하는, 예를 들어 대조군과 비교해서 대상체에서 치료 중인 병태의 증상을 억제하거나, 억압하거나 또는 감소시키는 양을 의미한다. 예를 들어, 치료적 유효량은 단위 투여 형태(예를 들어, 0.1 mg 내지 약 50 g/일, 대안으로 1 mg 내지 약 5 g/일; 및 또 다른 대안으로, 10 mg 내지 1 g/일)로 제공될 수 있다.

[0296] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 생물학적 작용의 원하는 부위에 조성물 전달을 가능하게 하는 데 사용될 수 있는 방법을 지칭한다. 이 방법은 관절내(관절 안에), 정맥내, 근육내, 종양내, 피내, 복강내, 피하, 경구, 국소, 척추강내, 흡입, 경피, 직장 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 기술된 작용제 및 방법과 함께 사용될 수 있는 투여 기술은 예를 들어 Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 최신판; Pergamon; 및 Remington's, *Pharmaceutical Sciences*(최신판), Mack Publishing Co., Easton, Pa에서 발견된다.

[0297] 또한, 본 개시물의 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본 개시물의 제약 조성물은 다른 치료제와 공동투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "공동투여", "조합하여 투여되는" 및 이들의 문법적 동등어는 단일 대상체에게 둘 이상의 치료제를 투여하는 것을 포함하는 것을 의도하고, 작용제가 동일한 또는 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일한 또는 상이한 시간에서 투여되는 치료 레지멘(regimen)을 포함하는 것을 의도한다. 일부 실시양태에서, 본 개시물의 하나 이상의 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 본 개시물의 제약 조성물은 다른 작용제와 공동투여될 것이다. 이들 용어는 둘 이상의 작용제를 대상체에게 투여하여 두 작용제 모두 및/또는 그의 대사산물이 동시에 대상체에 존재하는 것을 포함한다. 그것은 별개의 조성물로 동시 투여하는 것, 별개의 조성물로 상이한 시간에 투여하는 것, 및/또는 두 작용제 모두가 존재하는 조성물로 투여하는 것을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 및 다른 작용제(들)는 단일의 조성물로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 및 다른 작용제(들)는 조성물에서 혼합된다.

[0298] 특정 투여 방식 및 투여량 레지멘은 담당 임상의에 의해 사례의 세부사항(예를 들어, 대상체, 질병, 관련 질병 상태, 특정 치료)을 고려하여 선택된다. 치료는 수일 내지 수개월, 또는 심지어 수년의 기간에 걸쳐 매일 또는 수일 간격 또는 매일보다 적은 빈도(예컨대 매주 또는 매월 등) 투여를 포함할 수 있다. 그러나 관련 분야의 통상의 기술을 가진 자는 개시된 EGFR 억제제를 사용하여 질병을 치료하기 위한 승인된 조성물의 투여량을 지침으로 보고 적절한 및/또는 동등한 투여량을 즉시 인식할 것이다.

[0299] 본 개시물의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 관련 분야의 숙련된 자가 인식하는 바와 같은 선택된 투여 경로에 의존하여 다양한 형태로 환자에게 투여될 수 있다. 본 교시의 화합물은 예를 들어 경구, 비경구, 협측, 설하, 비강, 직장, 패치, 펌프 또는 경피 투여 및 이에 따라 제제화된 제약 조성물로 투여될 수

있다. 비경구 투여는 정맥내, 복강내, 피하, 근육내, 경표피, 비강, 폐내, 척수강내, 직장 및 국소 투여 방식을 포함한다. 비경구 투여는 선택된 기간 동안 연속 주입에 의해 이루어질 수 있다.

[0300] 본 개시물의 제약 조성물은 의도된 투여 경로와 상용성이 있도록 제제화된다. 한 실시양태에서, 조성물은 인간에게 정맥내, 피하, 근육내, 경구, 비내 또는 국소 투여에 적합하도록 된 제약 조성물로서 일상적인 절차에 따라서 제제화된다. 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 정맥내 투여를 위해 제제화된다.

[0301] 대표적으로, 경구 치료적 투여를 위해, 본 개시물의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 부형제와 함께 통합될 수 있고, 섭취가능한 정제, 협측 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다.

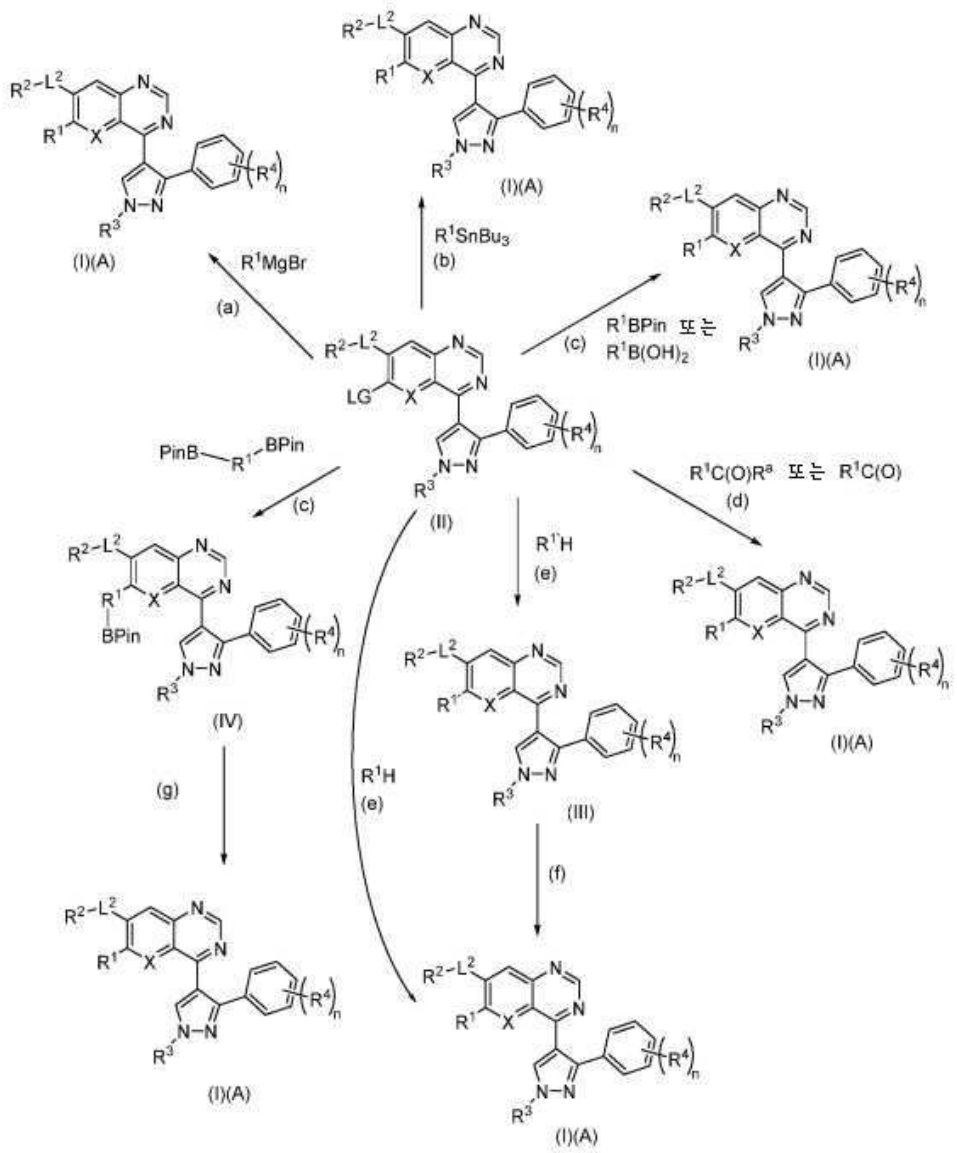
[0302] 대표적으로, 비경구 투여를 위해, 본 개시물의 화합물의 용액 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 일반적으로 계면활성제 예컨대 히드록시프로필셀룰로스와 적절히 혼합된 물에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액상 폴리에틸렌 글리콜, DMSO 및 이의 혼합물에서 알콜과 함께 또는 알콜 없이, 및 오일에서 제조될 수 있다. 통상의 보관 및 사용 조건 하에서, 이들 조제물은 미생물의 성장을 방지하기 위한 방부제를 함유한다.

[0303] 대표적으로, 주사가능한 용도를 위해, 본 개시물의 화합물의 멸균 수용액 또는 수분산액, 및 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 본 개시물의 화합물의 멸균 분말이 적절하다.

[0304] 본 개시물의 화합물은 다음 일반 합성 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0305] **일반 합성 반응식**

[0306] 제1 공정에 따르면, L^1이 결합인 화학식 (I)(A)의 화합물은 반응식 1A에 도시된 바와 같이 화학식 (II), (III) 및 (IV)의 화합물로부터 제조될 수 있다.



반응식 1A

[0307]

[0308] LG는 적합한 이탈기이고, 대표적으로 할로 또는 트리플레이트 및 바람직하게는 Cl 또는 Br 또는 트리플레이트이다. 화학식 (I)(A)의 화합물은 공정 단계 (a)의 Muñoz et. al. Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 6496에 기술된 바와 같은 NMP 존재 하에서의 그리냐르(Grignard) 시약과의 Fe 촉매 교차-커플링 반응에 의해 화학식 (II)의 화합물 및 R^1MgBr로부터 제조될 수 있다. 바람직한 조건은 0℃ 내지 rt에서 화학식 (II)의 화합물과 R^1MgBr의 반응, Fe(III)아세틸아세톤, THF 중의 NMP를 포함한다.

[0309] 대안으로, 화학식 (I)(A)의 화합물은 공정 단계 (b)의 적합한 알킬 또는 아릴 스타난과의 팔라듐 촉매 교차-커플링 반응인 스틸(Stille) 반응에 의해 화학식 (II)의 화합물 및 $R^1Sn(알킬)_3$로부터 제조될 수 있다. 대표적인 교차-커플링 반응 조건은 rt 내지 반응의 환류 온도에서 적합한 수성 용매에서 무기 염기 존재 하에 적합한 포스핀 리간드를 함유하는 팔라듐 촉매를 포함한다. 바람직한 조건은 승온, 예컨대 90-100℃에서 적합한 용매, 예컨대 디옥산에서, 임의로 첨가제, 대표적으로 LiCl 존재 하에, 적합한 촉매, 예컨대 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ 존재 하에 화학식 (II)의 화합물과 R^1SnBu_3의 반응을 포함한다. 대안으로, 화학식 (I)(A)의 화합물은 공정 단계 (c)의 팔라듐 촉매 교차-커플링 반응, 예컨대 스즈키(Suzuki) 반응에 따라 화학식 (II)의 화합물 및 R^1BPin 또는 $R^1B(OH)_2$로부터 제조될 수 있다. 대표적인 교차-커플링 반응 조건은 rt 내지 반응의 환류 온도에서 적합한 수성 용매에서 무기 염기 존재 하에 화학식 (II)의 화합물과 R^1BPin 또는 $R^1B(OH)_2$의 반응 및 적합한 포스핀 리간

드를 함유하는 팔라듐 촉매를 포함한다. 바람직한 조건은 70℃ 내지 100℃에서 적합한 용매 예컨대 수성 디옥산, DME 또는 DMSO에서 Xphos Pd G3, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd_2(dppf)_3$ $Pd(PPh_3)_4$, cataCXium A Pd G3 또는 $PdCl_2(Amphos)_2$ 및 적합한 염기, 예컨대 K_3PO_4, $KHCO_3$, K_2CO_3 또는 Cs_2CO_3 존재 하에서 화학식 (II)의 화합물 및 R^1BPin 또는 $R^1B(OH)_2$의 반응을 포함한다.

[0310] 대안으로, R^1이 OH로 치환된 C_1-C_4알킬 또는 C_3-C_6시클로알킬인 화학식 (I)(A)의 화합물은 공정 단계 (d)에 의해 화학식 (II)의 화합물 및 $R^1C(O)R^a$ 또는 $R^1C(O)$로부터 제조될 수 있다. 바람직한 조건은 저온, 예컨대 -78℃에서 적합한 용매, 예컨대 THF에서 강염기, 예컨대 n-BuLi 존재 하에 화학식 (II)의 화합물 및 $R^1C(O)R^a$ 또는 $R^1C(O)$의 반응을 포함한다.

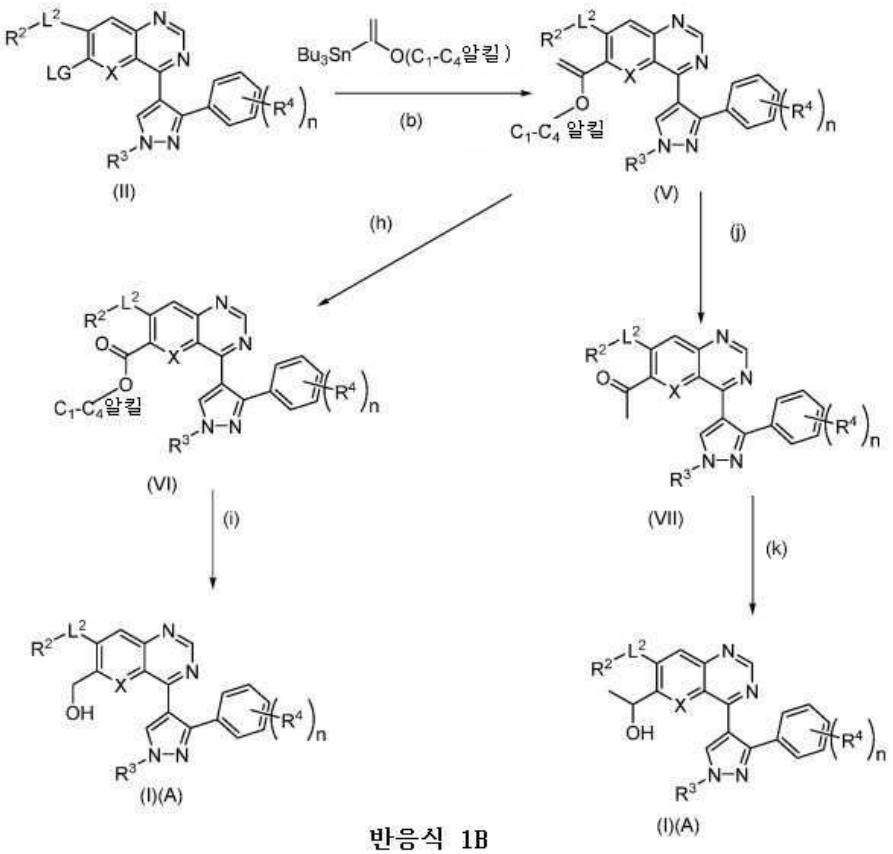
[0311] R^1이 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, $R^{1'}$이 그의 불포화 전구체인 화학식 (III)의 화합물은 공정 단계 (e)의 팔라듐 촉매 교차-커플링 반응, 예컨대 헤크(Heck) 반응에 의해 화학식 (II)의 화합물 및 $R^{1'}H$로부터 제조될 수 있다. 바람직한 조건은 승온 예컨대 80℃에서 적합한 용매 예컨대 수성 디옥산 또는 THF에서 적합한 염기 예컨대 K_2CO_3 또는 K_3PO_4 존재 하에 적합한 팔라듐 촉매, 예컨대 $Pd(dppf)Cl_2$ 또는 $Pd(PPh_3)_4$ 존재 하에 화학식 (II)의 화합물과 $R^{1'}H$의 반응을 포함한다.

[0312] 화학식 (I)(A의 화합물은 공정 단계 (f)의 환원 반응에 의해 화학식 (III)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 바람직한 조건은 rt에서 적합한 알콜 용매, 예컨대 MeOH에서 AcOH 존재 하에 화학식 (III)의 화합물과 적합한 환원제 예컨대 $NaCNBH_3$의 반응을 포함한다.

[0313] 대안으로, R^1이 헤테로아릴인 경우, 화학식 (I)(A)의 화합물은 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (e)에 의해 화학식 (II)의 화합물 및 R^1H로부터 제조될 수 있다.

[0314] 화학식 (IV))의 화합물은 이전에 위에서 기술한 바와 같은 공정 단계 (c)에 의해 화학식 (II)의 화합물 및 $R^1(BPin)_2$로부터 제조될 수 있다. R^1이 OH로 치환된 시클로알킬 기인 화학식 (I)(A)의 화합물은 공정 단계 (g)의 산화 반응에 의해 화학식 (IV)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 대표적인 조건은 약 rt에서 적합한 용매 예컨대 수성 THF에서 화학식 (IV)의 화합물과 적합한 산화제 예컨대 $NaBO_3$의 반응을 포함한다.

[0315] 제2 공정에 따르면, L^1이 결합인 화학식 (I)(A)의 화합물은 반응식 1B에 도시된 바와 같이 화학식 (II), (V), (VI) 및 (VII)의 화합물로부터 제조될 수 있다.



반응식 1B

[0316]

[0317] 화학식 (V)의 화합물은 공정 단계 (b)의 적합한 알킬 스타난과의 팔라듐 촉매 교차-커플링 반응인 반응식 1A에서 이전에 기술한 바와 같은 스틸 반응에 의해 화학식 (II)의 화합물 및 $(C_1-C_4$알킬$)OC(CH)Sn($알킬$)_3$로부터 제조될 수 있다.

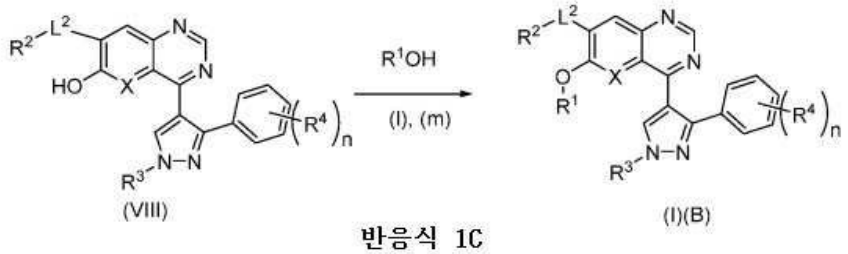
[0318] 화학식 (VI)의 화합물은 공정 단계 (h)의 산화 반응에 의해 화학식 (V)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 대표적인 조건은 rt에서 적합한 용매, 예컨대 수성 DCM에서 화학식 (V)의 화합물과 $KMnO_4$, $NaIO_4$의 반응을 포함한다.

[0319] 화학식 (I)(A)의 화합물은 공정 단계 (i)의 에스테르의 환원 반응에 따라 화학식 (VI)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 대표적인 조건은 저온, 예컨대 -30℃에서 적합한 용매, 예컨대 THF에서 화학식 (VI)의 화합물과 DIBAL-H의 반응을 포함한다.

[0320] 화학식 (VII)의 화합물은 공정 단계 (j)에 의해 화학식(V)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 대표적인 조건은 rt에서 DCM에서 화학식(V)의 화합물과 TFA의 반응을 포함한다.

[0321] 화학식 (I)(A)의 화합물은 공정 단계 (k)의 케톤의 환원 반응에 의해 화학식 (VII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 대표적인 조건은 적합한 용매, 예컨대 MeOH에서 화학식 (VII)의 화합물과 적합한 환원제 예컨대 $NaBH_4$의 반응을 포함한다.

[0322] 제3 공정에 따르면, L^1이 O인 화학식 (I)(B)의 화합물은 반응식 1C에 도시된 바와 같이 화학식 (VIII)의 화합물로부터 제조될 수 있다.



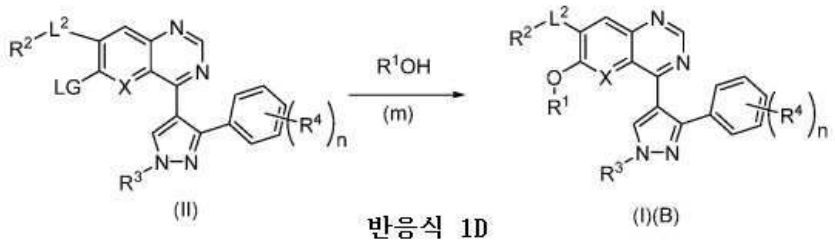
반응식 1C

[0323]

[0324] 화학식 (I)(B)의 화합물은 공정 단계 (l)의 미츠노부(Mitsunobu) 반응에 따라 화학식 (VIII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 대표적인 조건은 -10℃ 내지 rt 에서 적합한 용매, 예컨대 THF에서 PPh_3 및 적합한 아조 디카르복실레이트, 예컨대 DEAD, DIAD 또는 DBAD 존재 하에 화학식 (VIII)의 알콜과 R^1OH의 반응을 포함한다.

[0325] 대안으로, 화학식 (I)(B)의 화합물은 공정 단계 (m)의 알킬화 반응에 의해 화학식 (VIII)의 화합물 및 R^1OH로부터 제조될 수 있다. 대표적인 조건은 rt 내지 승온, 예컨대 80℃에서 적합한 용매, 예컨대 DMF 또는 THF에서 무기 염기, 예컨대 NaH, KOtBu, KOH 또는 K_2CO_3 존재 하에 화학식 (VIII)의 화합물과 R^1OH의 반응을 포함한다.

[0326] 제4 공정에 따르면, L^1이 O인 화학식 (I)(B)의 화합물은 반응식 1D에 도시된 바와 같이 화학식 (II)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

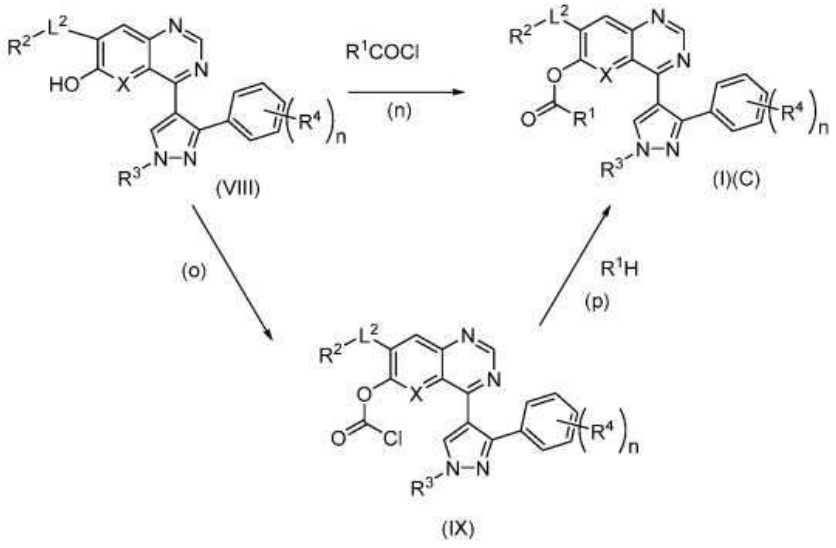


반응식 1D

[0327]

[0328] 화학식 (I)(B)의 화합물은 상기 반응식 1C에서 이전에 기술한 바와 같은 알킬화 반응에 의해 화학식 (II)의 화합물 및 R^1OH로부터 제조될 수 있다.

[0329] 제5 공정에 따르면, L^1이 OC(O)인 화학식 (I)(C)의 화합물은 반응식 1E에 도시된 바와 같이 화학식 (VIII) 및 (IX)의 화합물로부터 제조될 수 있다.



반응식 1E

[0330]

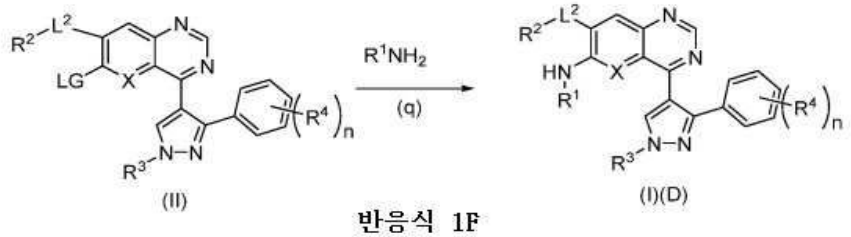
[0331] 화학식 (IX)의 화합물은 공정 단계 (o)의 포스겐화 반응에 의해 화학식 (VIII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 대표적인 조건은 저온 내지 rt에서 적합한 용매, 예컨대 THF에서 적합한 유기 염기, 예컨대 DIPEA 존재 하에 화학식 (VIII)의 화합물과 포스겐 또는 트리포스겐의 반응을 포함한다.

[0332] 화학식 (I)(C)의 화합물은 공정 단계 (p)에 따라 화학식 (IX)의 화합물 및 R^1H로부터 제조될 수 있다. 대표적인 조건은 약 rt에서 적합한 유기 용매, 예컨대 DCM에서 적합한 유기 염기, 예컨대 TEA 존재 하에 화학식 (IX)의 화합물과 R^1H의 반응을 포함한다.

[0333] 대안으로, 화학식 (I)(C)의 화합물은 공정 단계 (n)에 의해 화학식 (VIII)의 화합물 및 R^1COCl로부터 제조될 수

있다. 대표적인 조건은 rt 내지 승온, 예컨대 80℃에서 적합한 용매, 예컨대 DMF, THF, MeCN 또는 DCM에서 적합한 무기 또는 유기 염기, 예컨대 K_2CO_3 또는 TEA 또는 피리딘 존재 하에 화학식 (VIII)의 화합물과 R^1COCl의 반응을 포함한다.

[0334] 제6 공정에 따르면, L^1이 NH이거나, 또는 L^1이 결합이고, R^1이 N-연결된 헤테로시클인 화학식 (I)(D)의 화합물은 반응식 1F에 도시된 바와 같이 화학식 (II)의 화합물로부터 제조될 수 있다.



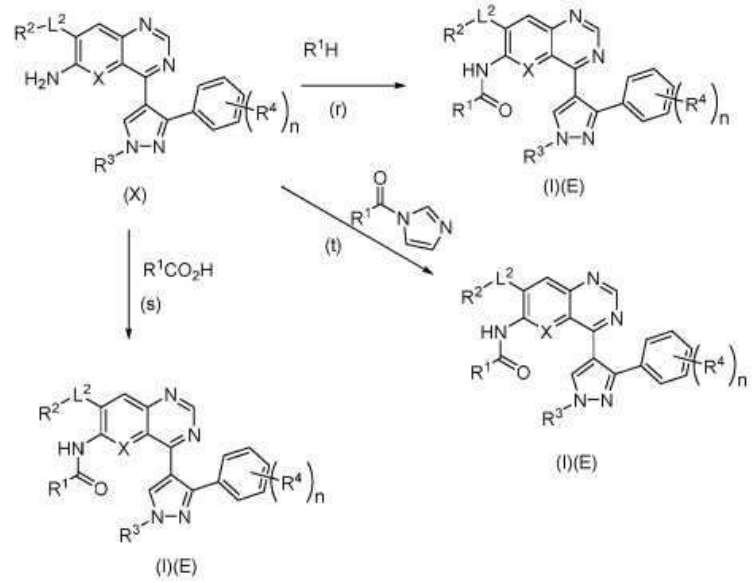
반응식 1F

[0335]

[0336] 화학식 (I)(D)의 화합물은 공정 단계 (q)의 Buchwald-Hartwig 교차-커플링에 따라 화학식 (II)의 화합물 및 R^1NH_2로부터 제조될 수 있다. 대표적인 조건은 승온에서 적합한 용매에서 적합한 무기 염기, 적절한 촉매 존재 하에 화학식 (II)의 화합물과 R^1NH_2의 반응을 포함한다. 바람직한 조건은 80℃ 내지 120℃에서 적합한 용매, 예컨대 톨루엔, 디옥산 또는 MeCN에서 적합한 염기, 예컨대 Cs_2CO_3, K_2CO_3, K_3PO_4, KOAc 또는 NaOtBu 존재 하에서 $Pd_2(dba)_3$와 조합하여 BrettPhos Pd G3, Rockphos Pd, Xantphos Pd G3, RuPhos Pd, E-Phos Pd G4, PEPPSI Pd-Ipent-O-Picoline 또는 BINAP Pd G2 또는 Xphos 또는 Xphos Pd G3 존재 하에 화학식 (II)의 화합물과 R^1NH_2의 반응을 포함한다.

[0337] 대안으로, 화학식 (I)(D)의 화합물은 공정 단계 (z)의 아민화 반응에 따라 화학식 (II)의 화합물 및 R^1NH_2로부터 제조될 수 있다. 바람직한 조건은 승온, 예컨대 100℃에서, 임의로 적합한 용매, 예컨대 DMSO에서, 임의로 유기 또는 무기 염기 존재 하에, 화학식 (II)의 화합물과 R^1NH_2의 반응을 포함한다.

[0338] 제7 공정에 따르면, L^1이 NHC(O)인 화학식 (I)(E)의 화합물은 반응식 1G에 도시된 바와 같이 화학식 (X)의 화합물로부터 제조될 수 있다.



반응식 1G

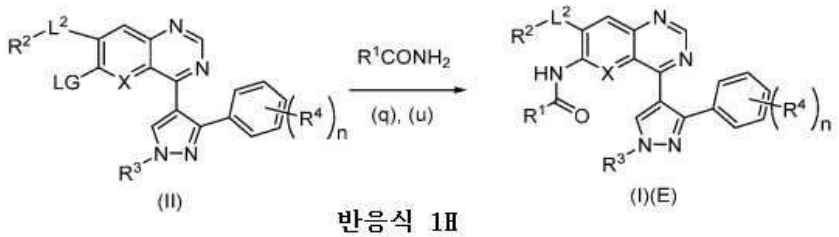
[0339]

[0340] 화학식 (I)(E)의 화합물은 공정 단계 (r)에 따라 화학식 (X)의 화합물 및 R^1H로부터 제조될 수 있다. 대표적인 조건은 -78℃ 내지 60℃에서, 임의로 적합한 용매, 예컨대 DCM에서, 적합한 유기 염기, 예컨대 피리딘 또는 TEA 존재 하에 화학식 (XX)의 화합물과 적합한 "카르보닐화제", 예컨대 4-니트로페닐 클로로포르메이트, 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드 또는 CDI의 반응, 그 다음에 rt 내지 약 80℃에서 적합한 용매, 예컨대 DCM에서, 임의로 유기 염기, 예컨대 TEA 존재 하에, R^1H와의 반응을 포함한다.

[0341] 대안으로, 화학식 (I)(E)의 화합물은 상기 반응식 1E에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (n)에 따라 화학식 (X)의 화합물 및 $R^1C(O)Cl$로부터 제조될 수 있다. 대안으로, 화학식 (I)(E)의 화합물은 적합한 커플링제 및 유기 염기 존재 하에, 임의로 적합한 극성 비양성자성 용매에서, 공정 단계 (s)의 아미드 결합 형성 반응에 따라 화학식 (X)의 화합물 및 R^1CO_2H로부터 제조될 수 있다. 바람직한 조건은 rt 내지 반응의 환류 온도에서, 임의로 적합한 용매, 예컨대 DMF, 디옥산 또는 THF에서, 적합한 유기 염기, 예컨대 TEA, DIPEA 또는 피리딘 존재 하에, DMAP와 조합하여 커플링제, 바람직하게는 T3P®, CDI 또는 HATU 존재 하에 화학식 (X)의 아민과 R^1CO_2H의 반응을 포함한다.

[0342] 대안으로, 화학식 (I)(E)의 화합물은 공정 단계 (t)에 따라 화학식 (X)의 화합물 및 $R^1C(O)$이미다졸로부터 제조될 수 있다. 바람직한 조건은 저온, 대표적으로 0℃에서 적합한 용매,예컨대 THF에서 강염기, 예컨대 NaH 존재 하에 화학식 (X)의 화합물과 $R^1C(O)$이미다졸의 반응을 포함한다.

[0343] 제8 공정에 따르면, 화학식 (I)(E)의 화합물은 반응식 1H에 도시된 바와 같이 화학식 (II)의 화합물로부터 제조될 수 있다.



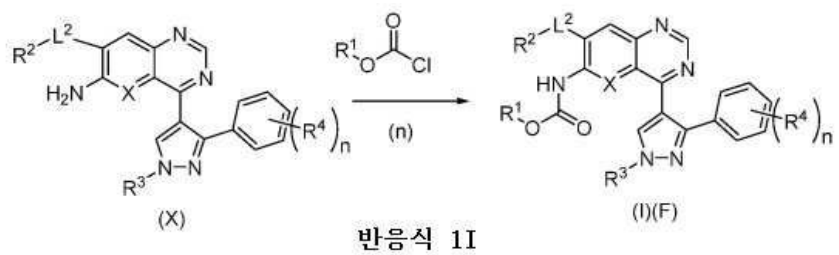
반응식 1H

[0344]

[0345] 화학식 (I)(E)의 화합물은 반응식 1F에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (q)에 따라 화학식 (II)의 화합물 및 R^1CONH_2로부터 제조될 수 있다.

[0346] 대안으로, 화학식 (I)(E)의 화합물은 공정 단계 (u)의 울만형(Ullmann-type) 구리 매개 커플링 반응에 따라 화학식 (II)의 화합물 및 R^1CONH_2로부터 제조될 수 있다. 바람직한 조건은 90 내지 120℃에서 디옥산 또는 DMSO에서 CuI, 적합한 리간드 예컨대 N1,N2-디메틸에탄-1,2-디아민 또는 L-프롤린, 적합한 무기 염기 예컨대 K_2CO_3 또는 K_3PO_4 존재 하에 화학식 (II)의 화합물과 R^1CONH_2의 반응을 포함한다.

[0347] 제9 공정에 따르면, L^1이 NHC(O)O인 화학식 (I)(F)의 화합물은 반응식 1I에 도시된 바와 같이 화학식 (X)의 화합물로부터 제조될 수 있다.



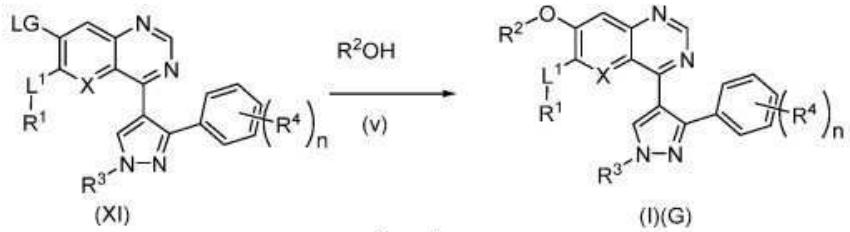
반응식 1I

[0348]

[0349] 화학식 (I)(F)의 화합물은 상기 반응식 1E에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (n)에 따라 화학식 (X)의 화

합물 및 $R^1OC(O)Cl$로부터 제조될 수 있다.

[0350] 제10 공정에 따르면, L^2가 O인 화학식 (I)(G)의 화합물은 반응식 2A에 도시된 바와 같이 화학식 (XI)의 화합물로부터 제조될 수 있다.



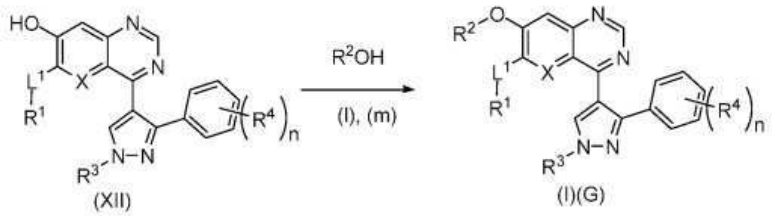
반응식 2A

[0351]

[0352] LG는 이전에 정의된 바와 같다.

[0353] 화학식 (I)(G)의 화합물은 공정 단계 (v)의 부흐발트-하트비히(Buchwald-Hartwig) 교차-커플링 반응에 따라 화학식 (XI)의 화합물 및 R^2OH로부터 제조될 수 있다. 대표적인 조건은 승온에서 적합한 용매에서 적합한 무기 염기, 적합한 촉매 존재 하에 화학식 (XI)의 화합물과 R^2OH의 반응을 포함한다. 바람직한 조건은 약 95℃에서 적합한 용매, 예컨대 톨루엔, DMSO 또는 수성 디옥산에서 적합한 염기, 예컨대 Cs_2CO_3를 이용해서 BrettPhos Pd G3, Rockphos Pd, Xantphos Pd G3 또는 t-BuXphos 및 $Pd_2(dba)_3$의 존재 하에 화학식 (XI)의 화합물과 R^2OH의 반응을 포함한다.

[0354] 제11 공정에 따르면, L^2가 O인 화학식 (I)(G)의 화합물은 반응식 2B에 도시된 바와 같이 화학식 (XII)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

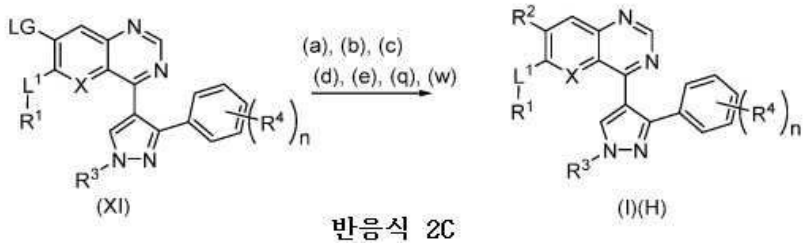


반응식 2B

[0355]

[0356] 화학식 (I)(G)의 화합물은 반응식 1C에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (I)의 미추노부 반응에 따라 화학식 (XII)의 화합물 및 R^2OH로부터 제조될 수 있다. 대안으로, 화학식 (I)(G)의 화합물은 반응식 1C에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (m)의 알킬화 반응에 의해 화학식 (XII)의 화합물 및 R^2OH로부터 제조될 수 있다.

[0357] 제12 공정에 따라, L^2가 결합인 화학식 (I)(H)의 화합물은 반응식 2C에 기술한 바와 같은 화학식 (XI)의 화합물로부터 제조될 수 있다.



반응식 2C

[0358]

[0359] 화학식 (I)(H)의 화합물은 상기 반응식 1A에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (a)에 의해 화학식 (XI)의 화합물 및 R^2MgBr로부터 제조될 수 있다.

[0360] 대안으로, 화학식 (I)(H)의 화합물은 상기 반응식 1A에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (b)에 의해 화학

식 (XI)의 화합물 및 R^2SnBu_3로부터 제조될 수 있다.

[0361] 대안으로, 화학식 (I)(H)의 화합물은 상기 반응식 1A에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (c)에 의해 화학식 (XI)의 화합물 및 R^2BPin으로부터 제조될 수 있다.

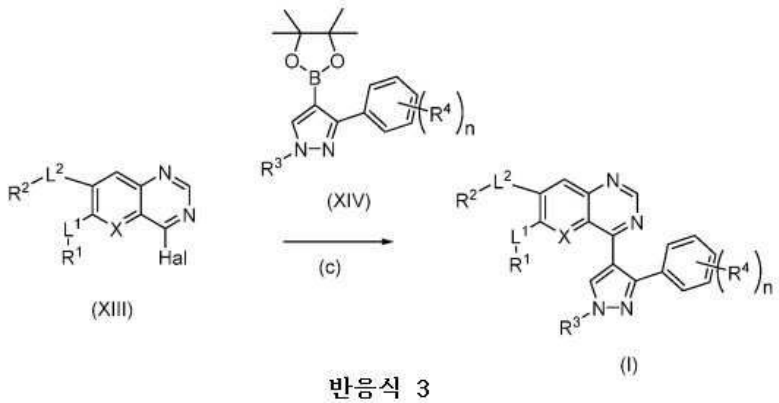
[0362] 대안으로, 화학식 (I)(H)의 화합물은 상기 반응식 1A에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (d)에 의해 화학식 (XI)의 화합물 및 $R^2C(O)R^a$로부터 제조될 수 있다.

[0363] 대안으로, 화학식 (I)(H)의 화합물은 상기 반응식 1A에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (e) 및 (f)에 의해 화학식 (XI)의 화합물 및 $R^{2'}H$로부터 제조될 수 있다.

[0364] 대안으로, R^2가 C_2-C_4알키늘 기인 경우, 화학식 (I)(H)의 화합물은 공정 단계 (w)의 팔라듐 촉매 교차-커플링 반응인 소나가쉬라(Sonagashira) 유형 반응에 따라 화학식 (XI)의 화합물 및 R^2H로부터 제조될 수 있다. 대표적인 조건은 승온 예컨대 100℃에서 DMF에서 유기 염기 예컨대 TEA 존재 하에서 적합한 Cu(I) 염 예컨대 CuI, 적합한 팔라듐 촉매 예컨대 $Pd(PPh_3)_4$ 존재 하에 화학식 (XI)의 화합물과 R^2H의 반응을 포함한다.

[0365] 대안으로, R^2가 N-연결된 헤테로시클인 경우, 화학식 (I)(H)의 화합물은 상기 반응식 1F에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (q)의 부흐발트 반응에 따라 화학식 (XI)의 화합물 및 R^2H로부터 제조될 수 있다.

[0366] 제13 공정에 따르면, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 3에 도시된 바와 같이 화학식 (XIII) 및 (XIV)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

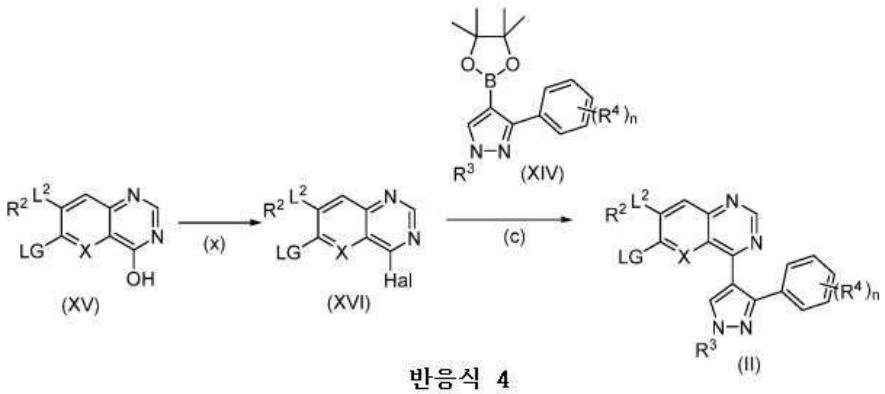


[0367] **반응식 3**

[0368] Hal은 할로겐, 바람직하게는 Cl 또는 Br이다.

[0369] 화학식 (I)의 화합물은 상기 반응식 1A에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (c)의 스즈키 유형 교차-커플링 반응에 따라 화학식 (XIII) 및 (XIV)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0370] 제14 공정에 따르면, 화학식 (II)의 화합물은 반응식 4에 도시된 바와 같이 화학식 (XV), (XVI) 및 (XIV)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

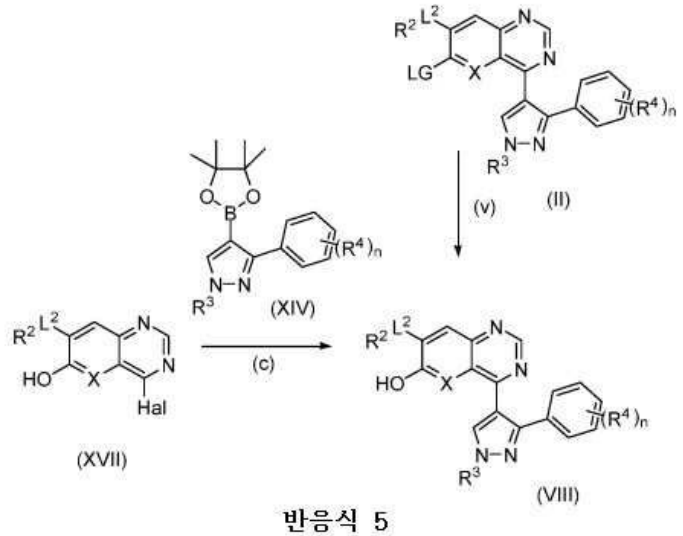


[0371] **반응식 4**

[0372] 화학식 (XVI)의 화합물은 공정 단계 (x)의 적합한 할로겐화제를 이용한 할로겐화 반응 반응에 의해 화학식 (XV)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 대표적인 조건은 승온 예컨대 70 내지 100℃에서, 임의로 적합한 용매 예컨대 DCE 또는 MeCN에서, 임의로 유기 염기 예컨대 DIPEA 또는 N,N-디에틸아닐린 존재 하에, PPh_3 존재 하에 화학식 (XV)의 화합물과 적합한 할로겐화제 예컨대 $POCl_3$ 또는 CCl_4 또는 $POBr_3$의 반응을 포함한다.

[0373] 화학식 (II)의 화합물은 상기 반응식 IA에서 이전에 기술한 바와 같이 공정단계 (c)의 스즈키 유형 교차-커플링 반응에 의해 화학식 (XVI) 및 (XIV)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0374] 제15 공정에 따르면, 화학식 (VIII)의 화합물은 반응식 5에 도시된 바와 같이 화학식 (II), (XIV) 및 (XVII)의 화합물로부터 제조될 수 있다.



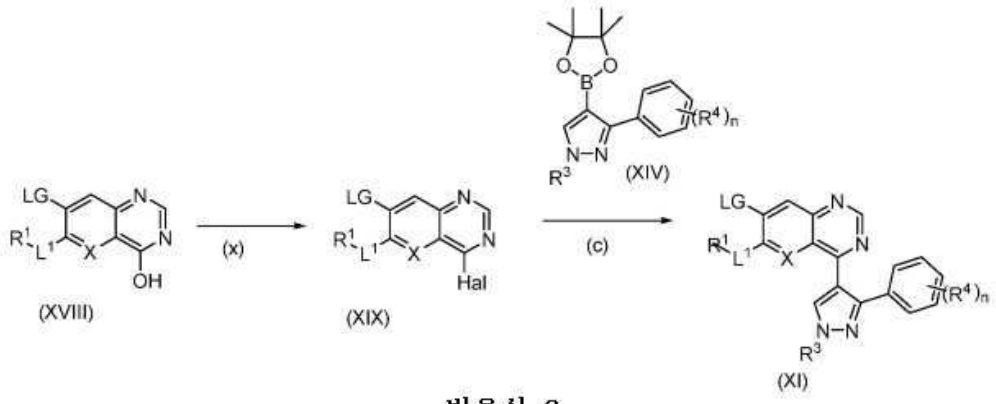
반응식 5

[0375]

[0376] 화학식 (VIII)의 화합물은 상기 반응식 2A에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (v)의 부흐발트 유형 교차-커플링 반응에 의해 화학식 (II)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0377] 화학식 (VIII)의 화합물은 상기 반응식 1A에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (c)의 스즈키 유형 교차-커플링 반응에 의해 화학식 (XVII) 및 (XIV)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0378] 제16 공정에 따르면, 화학식 (XI)의 화합물은 반응식 6에 도시된 바와 같이 화학식 (XVIII) 및 (XIX)의 화합물로부터 제조될 수 있다.



반응식 6

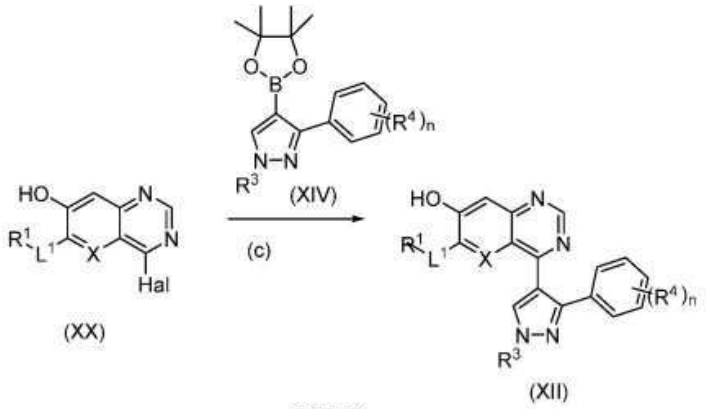
[0379]

[0380] 화학식 (XIX)의 화합물은 반응식 4에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (x)의 할로겐화 반응에 의해 화학식 (XVIII)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0381] 화학식 (XI)의 화합물은 반응식 (1A)에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (c)에 따라 화학식 (XIX) 및 (XIV)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0382] 제18 공정에 따르면, 화학식 (XII)의 화합물은 반응식 7에 도시된 바와 같이 화학식 (XX) 및 (XIV)의 화합물로

부터 제조될 수 있다.

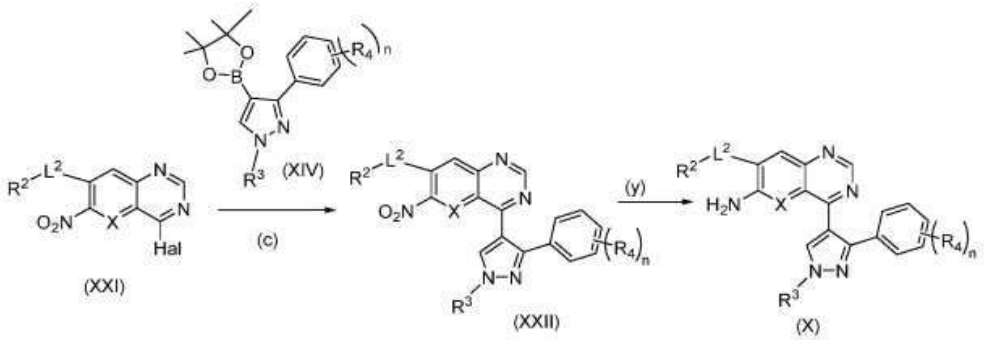


반응식 7

[0383]

[0384] 화학식 (XII)의 화합물은 반응식 1A에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (c)에 따라 화학식 (XX) 및 (XIV)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0385] 제19 공정에 따르면, 화학식 (X)의 화합물은 반응식 8에 도시된 바와 같이 화학식 (XIV), (XXI) 및 (XXII)의 화합물로부터 제조될 수 있다.



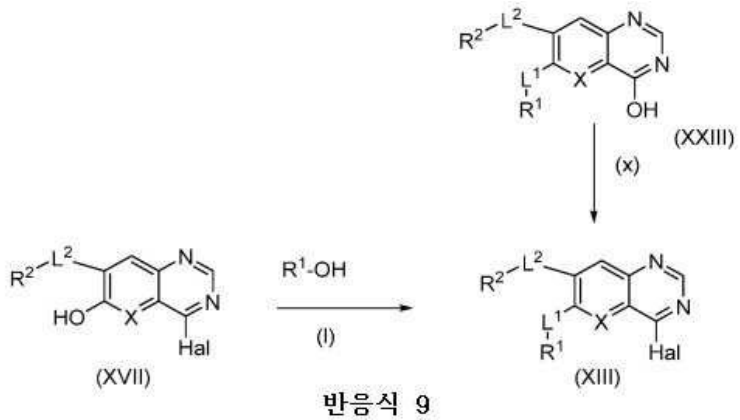
반응식 8

[0386]

[0387] 화학식 (XXII)의 화합물은 반응식 1A에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (c)의 스즈키 교차-커플링 반응에 의해 화학식 (XXI) 및 (XIV)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0388] 화학식 (X)의 화합물은 공정 단계 (y)의 니트로 기의 환원에 의해 화학식 (XXII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 대표적인 조건은 승온 예를 들어 80℃에서 적합한 알콜 용매 예컨대 수성 EtOH에서 약산의 존재 하에 화학식 (XXII)의 화합물과 철의 반응을 포함한다.

[0389] 제20 공정에 따르면, 화학식 (XIII)의 화합물은 반응식 9에 도시된 바와 같이 화학식 (XVII) 및 (XXIII)의 화합물로부터 제조될 수 있다.



반응식 9

[0390]

[0391] 화학식 (XIII)의 화합물은 반응식 1C에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (I)의 미추노부 반응에 따라 화학

식 (XVII)의 화합물 및 R^1OH로부터 제조될 수 있다.

[0392] 대안으로, 화학식 (XIII)의 화합물은 반응식 4에서 이전에 기술한 바와 같은 공정 단계 (x)의 할로겐화 반응에 따라 화학식 (XXIII)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0393] 화학식 (XIV), (XV), (XVII), XVIII), (XX), (XXI) 및 (XXIII)의 화합물은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 문헌에 알려진 방법 또는 하기 실험 섹션에 기술된 방법과 유사하게 제조될 수 있다.

[0394] 화학식 (I), (II), (VIII), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), (XX), (XXI) 및 (XXII)의 화합물은 관련 분야의 숙련자에게 알려진 표준 화학 변환에 의해 화학식 (I), (II), (VIII), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), (XX), (XXI) 및 (XXII)의 대체 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 변환의 예는 N 원자의 환원적 아민화, 헤테로원자 예컨대 N 또는 O의 알킬화 또는 아세틸화, N-H 함유 화합물의 Chan-Lam 커플링 반응 또는 에스테르의 알콜로의 환원을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0395] 관련 분야의 숙련자는 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위해 적합한 보호기 전략을 활용하는 것이 필요할 수 있음을 인식할 것이다. 대표적인 보호기는 아민을 보호하기 위한 카르바메이트 및 바람직하게는 Boc, 1차 알콜을 보호하기 위한 TBS 또는 벤질 기, 페놀 OH를 보호하기 위한 벤질 기, 메틸 또는 TBDMS, 피라졸 N 원자를 보호하기 위한 THP 또는 기를 포함할 수 있다.

[0396] 본 발명의 원하는 화합물을 제공하기 위해 반응식에 기술된 것과 상이한 순서로 변환을 수행하거나 또는 변환 중 하나 이상을 수정하는 것이 필요할 수 있거나 또는 바람직할 수 있음을 추가로 인식할 것이다.

[0397] 다음 실시예는 예시하는 것을 의도하고, 본 개시물의 범위를 어떠한 방식으로도 제한하는 것을 의도하지 않는다.

[0398] **예증**

[0399] **전형적인 화합물의 제조**

[0400] 정의

[0401]	℃	도, 섭씨
[0402]	CC	실리카 컬럼 크로마토그래피
[0403]	CAN, MeCN	아세토니트릴
[0404]	AcOH	아세트산
[0405]	DCM	디클로로메탄
[0406]	DIEA	디이소프로필에틸아민
[0407]	DMF	디메틸 포름아미드
[0408]	DMF-DMA	N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈
[0409]	DMSO	디메틸술폭시드
[0410]	EA	에틸 아세테이트
[0411]	EDCI	N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드
[0412]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0413]	H, h, hr(s)	시
[0414]	HOBt	1-히드록시벤조트리아졸
[0415]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0416]	IC_{50}	50% 억제 농도
[0417]	i-PrOH	이소프로필 알콜

[0418] IPA 이소프로필 알콜

[0419] min 분

[0420] MTBE 메틸 tert-부틸 에테르

[0421] MeOH 메탄올

[0422] $Pd_2(dba)_3$ 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)

[0423] $Pd(dppf)Cl_2$.DCM [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착물

[0424] PE 석유 에테르

[0425] rt 실온

[0426] TEA 트리에틸아민

[0427] TFA 트리플루오르아세트산

[0428] THF 테트라히드로푸란

[0429] RT 체류 시간

[0430] Prep HPLC 분취용 고성능 액체 크로마토그래피

[0431] Prep-TLC 분취용 박층 크로마토그래피

[0432] TLC 박층 크로마토그래피

[0433] MsCl 메탄술포닐 클로라이드

[0434] Bpin 보론산 피나콜 에스테르

[0435] BINAP (2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸)

[0436] $Pd(dppf)Cl_2$ [1,1′ -비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐

[0437] XPhos 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐

[0438] 본 발명의 화합물을 제조하는 방법은 유기 합성 분야의 기술을 가진 자가 쉽게 선택할 수 있는 적합한 용매에서 수행할 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도 예컨대 용매의 냉동 온도 내지 용매의 비등 온도의 범위일 수 있는 온도에서 출발물질(반응물), 중간체 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 주어진 반응은 하나의 용매 또는 하나 초과의 용매의 혼합물에서 수행할 수 있다. 특정 반응 단계에 의존해서, 특정 반응 단계에 적합한 용매는 숙련된 기술자가 선택할 수 있다.

[0439] 본 발명의 화합물의 제조는 다양한 화학 기의 보호 및 탈보호를 포함할 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요성, 및 적절한 보호기의 선택은 관련 분야의 숙련자가 쉽게 결정할 수 있다. 보호기의 화학은 예를 들어 Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 5th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2014)에서 찾을 수 있으며, 이 문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 반응은 관련 분야에 알려진 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 분광학적 수단 예컨대 핵자기 공명(NMR) 분광법(예를 들어, ^{1}H 또는 ^{13}C), 적외선(IR) 분광법, 분광광도법(예를 들어, UV-가시광선), 질량 분석법(MS)에 의해, 또는 크로마토그래피 방법 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해 모니터링할 수 있다. 화합물 특성화를 위한 분석 기기 및 방법:

[0440] LC-MS: 액체 크로마토그래피-질량 분석법(LC-MS) 데이터(순도 및 정체성에 대해 분석되는 샘플)는 다음을 사용하여 얻었다:

[0441] 섭씨 22.4도에서 Agilent Poroshel 120(EC-C18, 2.7 um 입자 크기, 3.0 x 50 mm 치수) 역상 컬럼이 설치된 ES-API 이온화를 활용하는 Agilent 모델 6120 질량 분석기를 사용하는 Agilent 모델-1260 LC 시스템. 이동상은 물 중의 0.1% 포름산 및 아세토니트릴 중의 0.1% 포름산의 용매 혼합물로 이루어졌음. 4 분 동안 95% 수성/5% 유기물에서부터 5% 수성/95% 유기물까지 일정한 구배의 이동상을 사용하였음. 유속은 1 mL/min으로 일정하였음; 또

는

[0442] 섭씨 22.4도에서 Agilent(Poroshel HPH-C18 2.7 um 입자 크기, 3.0 x 50 mm 치수) 역상 컬럼이 설치된 ESI 이온화를 활용하는 Shimadzu LCMS 질량 분석기를 사용하는 Shimadzu LCMS 시스템. 이동상은 물 중의 5 mM NH_4HCO_3(또는 0.05%TFA) 및 아세토니트릴의 용매 혼합물로 이루어졌음. 2 분 동안 90% 수성/10% 유기물에서부터 5% 수성/95% 유기물까지 일정한 구배의 이동상을 사용하였음. 유속은 1.5 mL/min으로 일정하였음.

[0443] Prep LC-MS: 분취용 HPLC는 섭씨 22.4도에서 Luna 5u C18(2) 100A, AXIA 패킹된, 250 x 21.2 mm 역상 컬럼이 설치된 Shimadzu Discovery VP® Preparative 시스템에서 수행하였음. 이동상은 물 중의 0.1% 포름산 및 아세토니트릴 중의 0.1% 포름산의 용매 혼합물로 이루어졌음. 25 분 동안 95% 수성/5% 유기물에서부터 5% 수성/95% 유기물까지의 일정한 구배의 이동상을 사용하였음. 유속은 20 mL/min으로 일정하였음.

[0444] 제조업체: Yantai Xinnuo Chemicals Co, 입자 크기: 10-40um, PH=6.2-7, 두께: 1 mm, 결합제: CMC, 규격: 200*200 mm

[0445] 실리카겔 크로마토그래피: 실리카겔 크로마토그래피는 Teledyne Isco CombiFlash® Rf 유닛 또는 Biotage® Isolera Four 유닛 또는 BiotAge® Isolera Prime 유닛에서 수행하였다.

[0446] 양성자 NMR: ^{1}H NMR 스펙트럼은 다음을 사용하여 얻었다:

[0447] Varian 400 MHz Unity Inova 400 MHz NMR 기기(획득 시간 = 3.5초, 1초 지연; 16 내지 64 스캔). 특성화된 경우, 모든 양성자는 잔류 DMSO(2.50 ppm)에 대한 백만분율(ppm)로서 DMSO-*d6* 용매에서 보고하였음; 또는

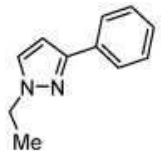
[0448] Avance 400 MHz Unity Inova 400 MHz NM 기기(획득 시간 = 3.99초, 1초 지연; 4 내지 64 스캔) 또는 Avance 300 MHz Unity Inova 300 MHz NMR 기기(획득 시간 = 5.45초, 1초 지연; 4 내지 64 스캔).

[0449] Prep LC-MS: 분취용 HPLC는 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150 mm, 5um이 설치된 Waters Preparative 시스템으로 수행하였고; 이동상은 수성: (물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.05% $NH_3.H_2O$)) 및 유기물(아세토니트릴)의 용매 혼합물로 이루어졌다. 95% 수성/5% 유기물에서부터 5% 수성/95% 유기물까지 일정한 구배의 이동상을 사용하였다. 유속은 일정하였고, 대표적으로 60 mL/min이었다.

[0450] 마이크로파에서 수행되는 반응은 Biotage Initiator 마이크로파 유닛에서 그렇게 행하였다. 관련 분야의 통상의 기술을 가진 자는 구배, 컬럼 길이, 및 유속의 수정이 가능하다는 것 및 일부 조건이 분석되는 화학종에 의존해서 다른 조건보다화합물 특성화에 더 적합할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

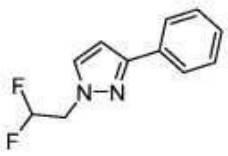
[0451] **중간체 제조**

[0452] **제조 1:** 1-에틸-3-페닐-1H-피라졸

[0453] 

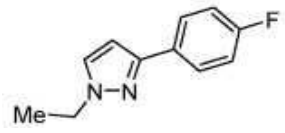
[0454] Cs_2CO_3(441 g, 1.35 mol)를 DMF(250 mL) 중의 3-페닐-1H-피라졸(65 g, 451 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 45-60℃로 가온시켰다. 에틸 아이오다이드(141 g, 902 mL)를 적가하고, 반응물을 45-60℃에서 밤새 교반하였다. 냉각된 혼합물을 물(2.5 L)로 희석하고, EtOAc(700 mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수(1L x 3)로 세척하고, Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 하에 증발시켜 표제 화합물, 80.8 g을 제공하였다. LCMS m/z = 173.1 $[M+H]^+$.

[0455] **제조 2**: 1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸

[0456] 

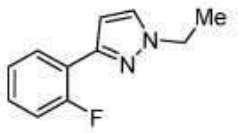
[0457] DMF(900 mL) 중의 3-페닐-1H-피라졸(84.0 g, 582 mmol) 및 Cs_2CO_3(569 g, 1.75 mol)의 용액에 1,1-디플루오로-2-아이오도에탄(223 g, 1.17 mol)을 45℃에서 적가하고, 혼합물을 45℃에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(1.50 L)로 희석하고, EtOAc(1.50 L x 3)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(2.00 L x 2)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE:EtOAc = 20:1 내지 3:1)로 정제하여 표제 화합물(137 g, 조 물질)을 밝은 황색 오일로 제공하였다. LCMS m/z = 209.2 $[M+H]^+$.

[0458] **제조 3**: 1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸

[0459] 

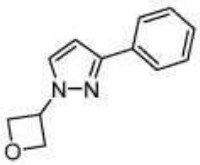
[0460] NaH(295 mg, 12.3 mmol)를 DMF(20 mL) 중의 3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸(2 g, 12.3 mmol)에 첨가하고, 용액을 30 min 동안 교반하였다. 에틸 아이오다이드(1.91 g, 12.3 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 얻은 용액을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 물(5 mL)로 켄칭시키고, 결과적으로 얻은 용액을 DCM(3x10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 밝은 황색 고체, 1.5 g, 64.3% 수율로 제공하였다. LCMS m/z = 191 $[M+H]^+$.

[0461] **제조 4**: 1-에틸-3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸

[0462] 

[0463] NaH(590 mg, 24.6 mmol)를 DMF(10 mL) 중의 3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸(2 g, 12.3 mmol)에 0℃에서 서서히 첨가하고, 혼합물을 30 min 동안 교반한 다음, 아이오도에탄(3.83 g, 24.6 mmol)을 혼합물에 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 16 h 동안 교반하였다. 용액을 물(500 mL)로 희석하고, EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(10:1 PE/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(2 g, 85%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 191 $[M+H]^+$.

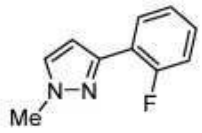
[0464] **제조 5**: 1-(옥세탄-3-일)-3-페닐-1H-피라졸

[0465] 

[0466] 3-아이오도옥세탄(794 μL, 9.02 mmol)을 DMF(23.1 mL) 중의 3-페닐-1H-피라졸(1.0 g, 6.94 mmol) 및 NaOtBu(727 mg, 7.56 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 반응물을 rt에서 24 h 동안 교반하였다. 추가 NaOtBu(242 mg) 및 3-아이오도옥세탄(0.26 mL)을 첨가하고, 반응물을 추가 24 h 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, 층을 분리하고, 수상을 EtOAc(2x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(3x 5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 ISCO CombiFlash(헥산 중의 0-30% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일, 870 mg, 62.6% 수율로 제공하였다. 1H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84(d, 2H), 7.61(d, 1H), 7.41(td, 2H), 7.35-7.28(m, 1H), 6.63(d, 1H), 5.57-5.44(m, 1H), 5.14(t, 2H),

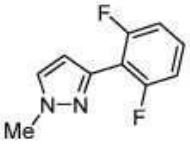
5.10-5.03(m, 2H).

[0467] **제조 6**: 3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸

[0468] 

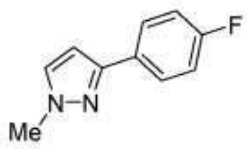
[0469] N_2 하에 DME(10.30 mL) 중의 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(1.5 g, 7.21 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf):DCM(589 mg, 0.721 mmol)을 함유하는 바이알에 물(10.30 mL) 중의 Na_2CO_3(2.29 g, 21.63 mmol), 이어서 1-브로모-2-플루오로벤젠(1.183 mL, 10.81 mmol)을 첨가하고, 반응물을 90℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하고, 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 ISCO Combiflash(헥산 중의 0-60% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 오일, 637 mg, 50% 수율로 제공하였다.

[0470] **제조 7**: 3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸

[0471] 

[0472] 표제 화합물은 **제조 6**에 기술된 절차를 따라서 2-브로모-1,3-디플루오로벤젠 및 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로부터 황색 오일, 1.05 g, 56% 수율로 얻었다.

[0473] **제조 8**: 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸

[0474] 

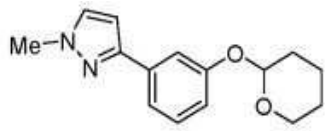
[0475] H_2O(6 mL) 및 디옥산(24 mL) 중의 Pd(dppf)Cl_2(465 mg, 0.571 mmol), K_2CO_3(1.18 g, 8.56 mmol), 1-브로모-4-플루오로벤젠(1 g, 5.71 mmol) 및 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(1.78 g, 8.56 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(100 mL)으로 희석하고, H_2O(2x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(800 mg, 80%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 177 $[M+H]^+$.

[0476] **제조 9**: 3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸

[0477] 

[0478] 표제 화합물은 **제조 8**에 기술된 절차를 따라서 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 및 1-브로모-2,4-디플루오로벤젠으로부터 황색 오일, 990 mg으로 얻었다. LCMS m/z = 195 $[M+H]^+$.

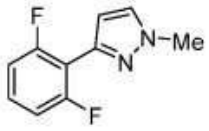
[0479] **제조 10:** 1-메틸-3-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-1H-피라졸



[0480]

[0481] 디옥산/H_2O(120 mL/30 mL) 중의 $Pd(dppf)Cl_2$(1.39 g, 1.91 mmol), K_2CO_3(3.96 g, 28.7 mmol), 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(4 g, 19.2 mmol) 및 2-(3-브로모페녹시)테트라히드로-2H-피란(7.37 g, 28.7 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(3x 150 mL)로 추출하고, 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(2:1 PE/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(3.5 g, 70%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 259 $[M+H]^+$.

[0482] **제조 11**: 3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸



[0483]

[0484] 디옥산(60 mL) 및 물(10 mL) 중의 3-브로모-1-메틸-1H-피라졸(5 g, 31.0 mmol), (2,6-디플루오로페닐)보론산(7.34 g, 46.5 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$(2.01 g, 3.10 mmol) 및 K_3PO_4(13.1 g, 62.0 mmol)의 혼합물을 100℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합친 유기물을 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20% EtOAc/PE)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(3 g, 50%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 195 $[M+H]^+$.

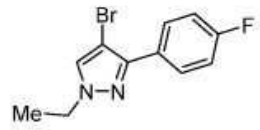
[0485] **제조 12**: 4-브로모-1-에틸-3-페닐-1H-피라졸



[0486]

[0487] NBS(87.2 g, 490 mmol)를 MeCN(850 mL) 중의 1-에틸-3-페닐-1H-피라졸(**제조 1**, 80.8 g, 466 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 EtOAc(100 mL)에 용해하고, $NaHCO_3$ 수용액(700 mL)으로 세척하였다. 수용액을 EtOAc(200 mL x 3)로 추출하고, 합친 유기 상을 염수(250 mL x 5)로 세척하고, Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔에서 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc 20/1에서부터 10/1까지)로 정제하여 갈색 오일, 115 g을 제공하였다. 이것을 SFC 컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm*50mm, 10μm), 이동상: IPA(0.05% DEA)로 추가 정제하여 표제 화합물을 황색 오일, 40 g, 35% 수율로 제공하였다. 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.90(q, 2H), 7.49(s, 1H), 7.46-7.44(m, 2H), 7.42-7.37(m, 1H), 4.22-4.17(m, 2H), 1.55-1.51(t, 3H).

[0488] **제조 13**: 4-브로모-1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸

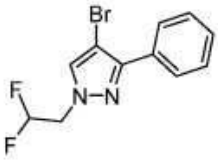


[0489]

[0490] MeCN(5.00 mL) 중의 1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸(**제조 3**, 2 g, 10.5 mmol), NBS(1.86 g, 10.5 mmol)의 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)를 사용하여

실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물, 1.5 g, 53%를 밝은 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 269 $[M+H]^+$.

[0491] **제조 14**: 4-브로모-1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸

[0492] 

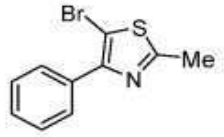
[0493] MeCN(1.50 L) 중의 1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸(**제조 2**, 137 g, 658 mmol)의 용액에 NBS(117 g, 658 mmol)를 첨가하고, 반응물을 80℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE:EtOAc = 20:1에서부터 3:1까지)로 정제하여 표제 화합물, (165 g, 87.3% 수율)을 갈색 오일로 제공하였다. LCMS m/z = 287.0 $[M+H]^+$.

[0494] **제조 15**: 4-브로모-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸

[0495] 

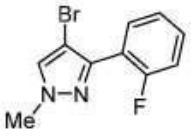
[0496] NBS(968 mg, 5.44 mmol)를 DMF(15 mL) 중의 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸(**제조 8**, 800 mg, 4.54 mmol)에 rt에서 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 염수(2x 50 mL)로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(25:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(720 mg, 90%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 255 $[M+H]^+$.

[0497] **제조 16**: 5-브로모-2-메틸-4-페닐티아졸

[0498] 

[0499] 표제 화합물은 **제조 15**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 2-메틸-4-페닐티아졸로부터 백색 고체(1.3 g, 90%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 254 $[M+H]^+$.

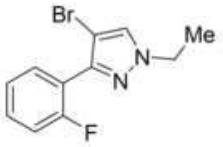
[0500] **제조 17**: 4-브로모-3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸

[0501] 

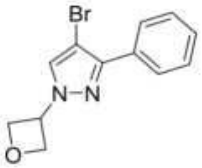
[0502] DMF(9 mL) 중의 3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸(**제조 6**, 637 mg, 3.62 mmol)의 용액에 NBS(643 mg, 3.62 mmol)를 조금씩 나누어 10 min에 걸쳐 첨가하고, 반응물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하고, 합친 유기 추출물을 염수로 세척한 다음, 무수 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조 생성물을 Combiflash ISCO(헥산 중의 0-50% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 갈색 오일, 428 mg, 46% 수율로 제공하였다. LCMS m/z = 255 $[M+H]^+$.

[0503] **제조 18 내지 22**

[0504] 다음 표의 화합물은 **제조 17**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 적절한 피라졸로부터 제조하였다.

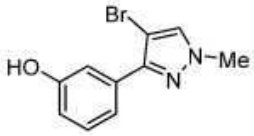
제조 번호	명칭, 구조, 출발물질 (SM), 데이터
18	4-브로모-3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸  SM: 3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸 (**제조 9**) 황색 고체, 900 mg, 65%. LCMS m/z = 273 $[M+H]^+$.
19	4-브로모-3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸  SM: 3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸 (**제조 11**) 백색 고체, 1.35 g, 92% 수율. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 3H), 5.52 – 5.39 (m, 1H), 5.08 (dt, 4H).
20	4-브로모-1-에틸-3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸  SM: 1-에틸-3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸 (**제조 4**) 황색 오일 (1.6 g, 94%). LCMS: m/z = 269 $[M+H]^+$.
21	4-브로모-3-(2,5-디플루오로페닐)-1*H*-피라졸  SM: 3-(2,5-디플루오로페닐)-1*H*-피라졸 밝은 황색 오일 (650 mg, 70%). LCMS m/z = 259, 261 $[M+H]^+$.

[0505]

22	4-브로모-1-(옥세탄-3-일)-3-페닐-1H-피라졸  SM: 1-(옥세탄-3-일)-3-페닐-1H-피라졸 (**제조 5**) 백색 고체, 1.03 g, 85% 수율. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 3H), 5.52 – 5.39 (m, 1H), 5.08 (dt, 4H).

[0506]

[0507] **제조 23**: 3-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-일)페놀

[0508] 

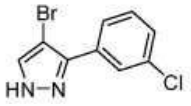
[0509] NBS(2.63 g, 14.8 mmol)를 0℃에서 THF(60 mL) 중의 1-메틸-3-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-1H-피라졸(**제조 10**, 3.5 g, 13.5 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x 100 mL)로 추출하고, 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(33% EtOAc/PE)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(2.6 g, 76%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 253 $[M+H]^+$.

[0510] **제조 24**: 4-브로모-3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸

[0511] 

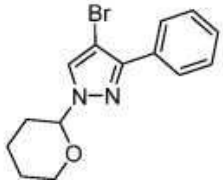
[0512] 피리디늄 트리브로마이드(1.67 g, 5.24 mmol)를 MeOH(9 mL) 중의 3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸(850 mg, 5.24 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC(30:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 액체(1.2 g, 93%)로 제공하였다. LCMS m/z = 241 $[M+H]^+$.

[0513] **제조 25**: 4-브로모-3-(3-클로로페닐)-1*H*-피라졸

[0514] 

[0515] 표제 화합물은 **제조 24**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 3-(3-클로로페닐)-1*H*-피라졸로부터 회백색 고체, 1.36 g, 95%로 얻었다. LCMS m/z = 257, 259 $[M+H]^+$.

[0516] **제조 26**: 4-브로모-3-페닐-1-(테트라히드로-2*H*-피란-2-일)-1*H*-피라졸

[0517] 

[0518] DCM(30 mL) 중의 4-브로모-3-페닐-1*H*-피라졸(500 mg, 2.24 mmol)의 혼합물에 디히드로피란(942 mg, 11.2 mmol) 및 파라톨루엔 술포네이트(385 mg, 2.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2 h 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 25% EtOAc/PE)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(480 mg, 70%)로 제공하였다. LCMS m/z = 307, 309 $[M+H]^+$.

[0519] **제조 27**: 4-브로모-3-(2-플루오로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸

[0520] 

[0521] 표제 화합물은 **제조 26**에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4-브로모-3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸로부

터 무색 액체, 750 mg, 47% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 325 $[M+H]^+$.

[0522] **제조 28**: 4-브로모-3-(3-클로로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸



[0523]

[0524] 표제 화합물은 **제조 26**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4-브로모-3-(3-클로로페닐)-1H-피라졸(**제조 25**) 및 디히드로피란으로부터 회백색 고체, 900 mg, 68% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 341, 343 $[M+H]^+$.

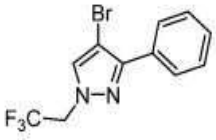
[0525] **제조 29**: 4-브로모-3-(2,5-디플루오로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1*H*-피라졸



[0526]

[0527] 표제 화합물은 제조 26에 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여 4-브로모-3-(2,5-디플루오로페닐)-1H-피라졸(**제조 21**)로부터 무색 액체, 570 mg, 67% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 343, 345 $[M+H]^+$.

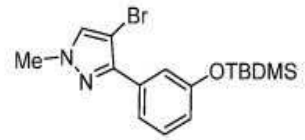
[0528] **제조 30**: 4-브로모-3-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸



[0529]

[0530] 4-브로모-3-페닐-1H-피라졸(1.0 g, 4.48 mmol), 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트(0.775 mL, 5.60 mmol), DMF(9 mL) 및 Cs_2CO_3(2.92 g, 8.97 mmol)의 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(4x) 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM)로 정제하여 표제 화합물, 894 mg, 65.4% 수율을 제공하였다. 1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23(s, 1H), 7.83-7.78(m, 2H), 7.53-7.46(m, 2H), 7.46-7.41(m, 1H), 5.21(q, 2H).

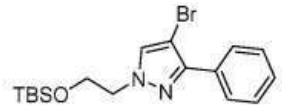
[0531] **제조 31**: 4-브로모-3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)페닐)-1-메틸-1H-피라졸



[0532]

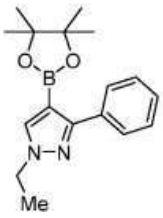
[0533] 이미다졸(2.07 g, 30.5 mmol)을 DMF(50 mL) 중의 3-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-일)페놀(2.6 g, 10.2 mmol) 및 TBSCl(4.60 g, 30.5 mmol)에 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x 100 mL)로 추출하고, 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(50% DCM/PE)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(3 g, 80%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 367 $[M+H]^+$.

[0534] **제조 32**: 4-브로모-1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-3-페닐-1H-피라졸

[0535] 

[0536] 4-브로모-3-페닐-1H-피라졸(2 g, 8.96 mmol), (2-브로모에톡시)(tert-부틸)디메틸실란(3.20 g, 13.4 mmol) 및 DMF(25 mL)의 용액에 NaH(321 mg, 13.4 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 50℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭시키고, 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(5% EtOAc/PE)로 정제하여 표제 화합물을 황색 액체(3.2 g, 85%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 383 $[M+H]^+$.

[0537] **제조 33**: 1-에틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[0538] 

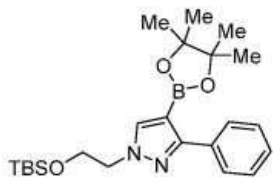
[0539] THF(400 mL) 중의 4-브로모-1-에틸-3-페닐-1H-피라졸(**제조 12**, 40 g, 159 mmol) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(59.3 g, 319 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, n-BuLi(127 mL, 2.5 M)를 적가하였다. 반응물을 -60℃에서 1 h 동안 교반한 다음, rt으로 가온되도록 두고, 추가 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 NH_4Cl(수성) 용액(500 mL)에 붓고, 용액을 EtOAc(500 mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수(500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼(PE/EtOAc 1/0에서부터 4/1까지)으로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체, 22.3 g, 47% 수율로 제공하였다. LCMS m/z = 299 $[M+H]^+$.

[0540] **제조 34**: 3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[0541] 

[0542] 표제 화합물은 **제조 33**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4-브로모-3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸(**제조 19**) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란으로부터 백색 고체, 364 mg, 49%로 얻었다. 1H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75(t, 1H), 7.32-7.24(m, 1H), 6.92(td, 2H), 3.98(t, 3H), 1.21(t, 12H).

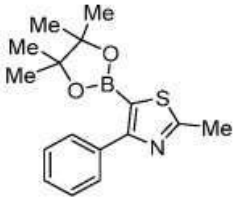
[0543] **제조 35**: 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[0544] 

[0545] -70℃에서 교반하면서 THF(20 mL) 중의 4-브로모-1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-3-페닐-1H-피라졸(**제조 32**, 3 g, 7.76 mmol) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(2.15 g, 11.6 mmol)의 용

액에 BuLi를 첨가하고, -10℃에서 1 h 동안 계속 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭시키고, 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(500 mg, 13%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 429 $[M+H]^+$.

[0546] **제조 36**: 2-메틸-4-페닐-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티아졸



[0547]

[0548] nBuLi(1.5 mL)를 -78℃에서 THF(50 mL) 중의 5-브로모-2-메틸-4-페닐티아졸(**제조 16**, 1.2 g, 4.72 mmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 N_2 하에 1 h 동안 교반하였다. 여기에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로판-2-일옥시)-1,3,2-디옥사보롤란(878 mg, 4.72 mmol)을 -78℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 rt으로 가온되도록 두고, 25℃에서 2 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x 100 mL)로 추출하고, 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(25:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(400 mg, 28%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 254 $[M+H]^+$.

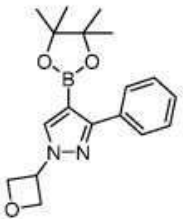
[0549] **제조 37**: 3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸



[0550]

[0551] 디옥산(1.86 mL) 중의 4-브로모-3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸(**제조 17**, 428 mg, 1.68 mmol), KOAc(494 mg, 5.03 mmol), $B(Pin)_2$(469 mg, 1.846 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf) DCM(68.5 mg, 0.084 mmol)의 혼합물을 N_2로 퍼지(purge)하고, 100℃에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하고, 여과액을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼(헥산 중의 0-30% EtOAc)으로 정제하여 표제 화합물을 끈적끈적한 백색 고체, 220 mg, 43% 수율로 제공하였다. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.31 (q, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.26 (t, 12H)

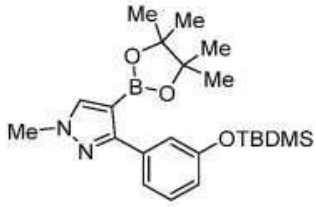
[0552] **제조 38**: 1-(옥세탄-3-일)-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸



[0553]

[0554] 표제 화합물은 **제조 37**에 기술된 절차를 따라서 4-브로모-1-(옥세탄-3-일)-3-페닐-1H-피라졸(**제조 22**)로부터 백색 고체, 281 mg, 40% 수율로 얻었다. 1H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06-7.94(m, 3H), 7.44-7.29(m, 3H), 5.53(p, 1H), 5.17-5.09(m, 2H), 5.05(t, 2H), 1.32(d, 12H).

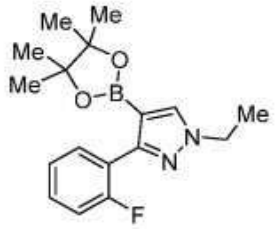
[0555] **제조 39**: 3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸



[0556]

[0557] 디옥산(60 mL) 중의 KOAc(1.39 g, 14.1 mmol), Pd(dppf)Cl_2(517 mg, 0.707 mmol), 4-브로모-3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)페닐)-1-메틸-1H-피라졸(**제조 31**, 2.6 g, 7.07 mmol) 및 B(Pin)$_2$(3.58 g, 14.1 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2 h 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(3x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(10:1 EtOAc/PE)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(500 mg, 17%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 415 $[M+H]^+$.

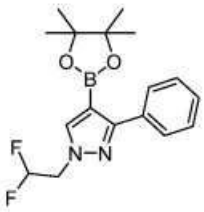
[0558] **제조 40**: 1-에틸-3-(2-플루오로페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸



[0559]

[0560] Pd(dppf)Cl_2(544 mg, 0.743 mmol) 및 KOAc(1.45 g, 14.8 mmol)를 DMSO 중의 4-브로모-1-에틸-3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸(**제조 20**, 2 g, 7.43 mmol) 및 B(Pin)$_2$(3.75 g, 14.8 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(500 mL)로 희석하고, EtOAc(3x 200 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(10:1 PE/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 오일(2.1 g, 89%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 317 $[M+H]^+$.

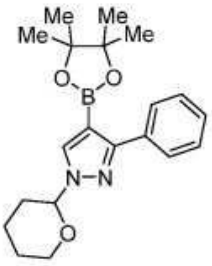
[0561] **제조 41**: 1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸



[0562]

[0563] DMSO(1.80 L) 중의 4-브로모-1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸(**제조 14**, 160 g, 557 mmol), (BPin)$_2$(283 g, 1.11 mol), Pd(dppf)Cl_2.DCM(45.5 g, 55.7 mmol) 및 KOAc(164 g, 1.67 mol)의 혼합물을 탈기하고, N_2(x 3)로 퍼지하고, 혼합물을 90℃에서 4 h 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 다음, H_2O(3.60 L)로 희석하고, EtOAc(2.0 L x 3)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(3.0 L x 2)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE:EtOAc = 20:1에서부터 3:1까지)로 정제하였다. 잔류물은 prep-HPLC(컬럼: Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10μm; 이동상: [물(0.225% FA)-MeCN]; B%: 50%-70%, 25 min)로 추가로 정제하여 표제 화합물(60.0 g, 수율 31.4%)을 밝은 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 335.2 $[M+H]^+$.

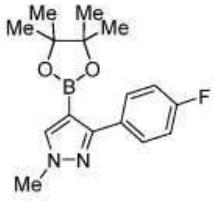
[0564] **제조 42**: 3-페닐-1-(테트라히드로-2*H*-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸



[0565]

[0566] DMSO(4 mL) 중의 4-브로모-3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸(**제조 26**, 440 mg, 1.43 mmol)의 혼합물에 $B(Pin)_2$(726 mg, 2.86 mmol), K_3PO_4(607 mg, 2.86 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM(116 mg, 0.143 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 10% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(400 mg, 79%)로 제공하였다. LCMS m/z = 355 $[M+H]^+$.

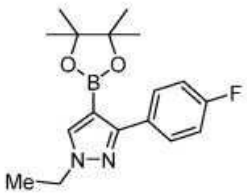
[0567] **제조 43**: 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸



[0568]

[0569] H_2O(4 mL) 및 DMSO(16 mL) 중의 $Pd(PPh_3)_4$(216 mg, 0.282 mmol), KOAc(414 mg, 4.23 mmol), 4-브로모-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸(**제조 15**, 720 mg, 2.82 mmol) 및 $B(Pin)_2$(986 mg, 3.29 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2 h 동안 N_2 하에 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(150 mL)로 희석하고, 염수(2x 75 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(15:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체(600 mg, 83%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 303 $[M+H]^+$.

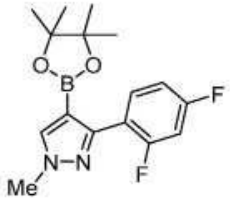
[0570] **제조 44**: 1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸



[0571]

[0572] 표제 화합물은 **제조 43**에 기술된 절차를 따라서 4-브로모-1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸(**제조 13**)로부터 회백색 고체, 1 g, 56.8% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 317 $[M+H]^+$

[0573] **제조 45**: 3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

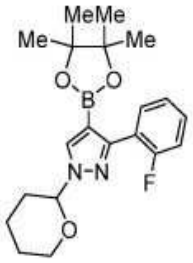


[0574]

[0575] 표제 화합물은 **제조 43**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸(**제조**

18)로부터 회백색 고체, 900 mg으로 얻었다. LCMS m/z = 321 $[M+H]^+$

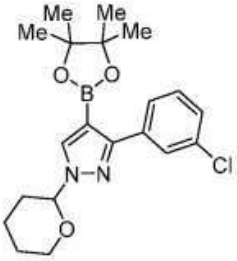
[0576] **제조 46**: 3-(2-플루오로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸



[0577]

[0578] 표제 화합물은 **제조 43**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4-브로모-3-(2-플루오로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸(**제조 27**)로부터 무색 액체, 650 mg, 76% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 373 $[M+H]^+$.

[0579] **제조 47**: 3-(3-클로로페닐)-1-(테트라히드로-2*H*-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸



[0580]

[0581] 표제 화합물은 **제조 43**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4-브로모-3-(3-클로로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸(**제조 28**)로부터 황색 고체, 380 mg, 84%로 얻었다. LCMS m/z = 389 $[M+H]^+$.

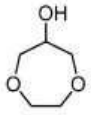
[0582] **제조 48**: 3-(2,5-디플루오로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸



[0583]

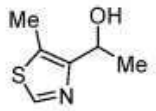
[0584] DMSO(3 mL) 중의 4-브로모-3-(2,5-디플루오로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸(**제조 29**, 300 mg, 0.874 mmol), $B(Pin)_2$(441 mg 1.74 mmol), $Pd(PPh_3)_4$(20.1 mg, 0.0174 mmol) 및 NaOAc(142 mg, 1.74 mmol)의 혼합물을 100℃에서 16 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC(4:1 PE/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일(130 mg, 38%)로 제공하였다. LCMS m/z = 391$[M+H]^+$.

[0585] **제조 49**: 1,4-디옥세판-6-올

[0586] 

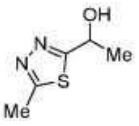
[0587] MeOH(10 mL) 중의 1,4-디옥세판-6-온(200 mg, 1.72 mmol)의 혼합물에 얼음중의 $NaBH_4$(130 mg, 3.44 mmol)을 첨가하고, 용액을 10 min 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 물(30 mL)로 희석하고, EtOAc(2x20 mL)로 추출하고, 유기 층을 합쳤다. 결과적으로 얻은 유기 용액을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물, 150 mg, 85% 수율을 백색 고체로 제공하였다.

[0588] **제조 50**: 1-(5-메틸티아졸-4-일)에탄-1-올

[0589] 

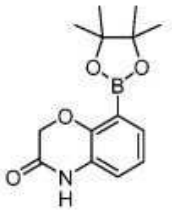
[0590] 메틸마그네슘 브로마이드(Et_2O 중의 3M, 2 mL)를 0℃에서 THF(5 mL) 중의 5-메틸-1,3-티아졸-4-카르브알데히드(250 mg, 1.96 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 1M HCl(5 mL)을 첨가하여 켄칭시키고, 혼합물을 EtOAc(3x50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 표제 화합물, 250 mg, 89% 수율을 맑은 액체로 제공하였다. LCMS: m/z = 144 $[M+H]^+$.

[0591] **제조 51**: 1-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)에탄-1-올

[0592] 

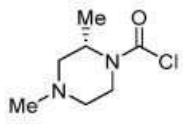
[0593] 표제 화합물은 **제조 50**에 기술된 절차를 따라서 5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-카르브알데히드로부터 제조하였다. LCMS m/z = 145 $[M+H]^+$.

[0594] **제조 52**: 8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온

[0595] 

[0596] DMSO(15 mL) 중의 8-브로모-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조옥사진-3-온(300 mg, 1.31 mmol), $(BPin)_2$(497 mg, 1.96 mmol), Pd(dppf)Cl_2(96.0 mg, 1.96 mmol) 및 KOAc(192 mg, 1.96 mmol)의 혼합물을 80℃에서 3 h 동안 N_2 하에 교반하였다. 용액을 H_2O(500 mL)로 희석하고, EtOAc(3x200 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 PE:EtOAc = 2:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(120 mg)을 갈색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 276 $[M+H]^+$.

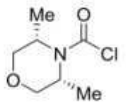
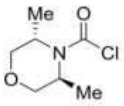
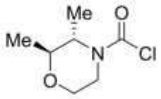
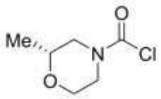
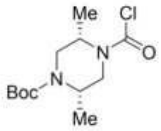
[0597] **제조 53**: (S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르보닐 클로라이드

[0598] 

[0599] 0℃에서 N_2 하에 DCM(1 mL) 중의 트리포스겐(59 mg, 0.20 mmol)의 용액에 피리딘(0.142 mL, 1.75 mmol), 이어서 (S)-1,3-디메틸피페라진(0.067 mL, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt으로 서서히 가온시키고, 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 제공하였다.

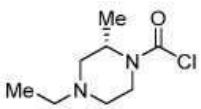
[0600] 제조 54 내지 58

[0601] 다음 표의 화합물은 상기 제조에서 기술된 절차를 따라서 적절한 아민 및 포스겐으로부터 얻었다.

제조 번호	명칭, 구조, 출발물질 (SM)
54	(3S,5R)-3,5-디메틸모르폴린-4-카르보닐 클로라이드  SM: (3S,5R)-3,5-디메틸모르폴린
55	(3S,5S)-3,5-디메틸모르폴린-4-카르보닐 클로라이드  SM: (3S,5R)-3,5-디메틸모르폴린 히드로클로라이드
56	(2S,3S)-2,3-디메틸모르폴린-4-카르보닐 클로라이드  SM: (2S,3S)-2,3-디메틸모르폴린 히드로클로라이드 갈색 고체, 117 mg, 조 물질
57	(R)-2-메틸모르폴린-4-카르보닐 클로라이드  SM: (R)-2-메틸모르폴린 히드로클로라이드 400 mg, 조 물질
58	tert-부틸 (2S,5S)-4-(클로로카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트  SM: tert-부틸 (2S,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 갈색오일, 1.1 g 조 물질

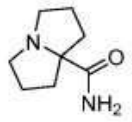
[0602]

[0603] 제조 59: (S)-4-에틸-2-메틸피페라진-1-카르보닐 클로라이드

[0604] 

[0605] 트리포스겐(115 mg, 0.389 mmol)을 0℃에서 DCM(10 mL) 중의 피리딘(184 mg, 2.33 mmol) 및 (3S)-1-에틸-3-메틸피페라진(100 mg, 0.779 mmol)에 배치(batch) 방식으로 첨가하고, 반응물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석하고, 염수(20 mL x2)로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 PE:EtOAc = 2:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체, 100 mg으로 제공하였다.

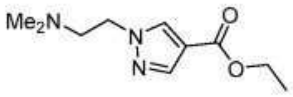
[0606] **제조 60**: 테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복스아미드



[0607]

[0608] 메틸 헥사히드로-1H-피롤리진-7a-카르복실레이트(200 mg, 1.18 mmol)를 메탄올성 암모니아에 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH = 20:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(150 mg, 82%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 155 $[M+H]^+$.

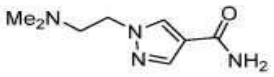
[0609] **제조 61**: 에틸 1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트



[0610]

[0611] 에틸 1H-피라졸-4-카르복실레이트(300 mg, 2.14 mmol), (2-브로모에틸)디메틸아민(976 mg, 6.42 mmol) 및 Cs_2CO_3(2.09 g, 6.42 mmol)를 DMF에 첨가하고, 반응물을 60℃에서 5 h 동안 교반하였다. 용액을 물(500 mL)로 희석한 다음, EtOAc(3x200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 10:1을 이용하여 컬럼으로 정제하여 표제 화합물(200 mg)을 황색 오일로 제공하였다. LCMS m/z = 212 $[M+H]^+$.

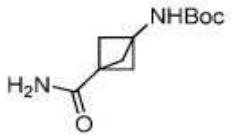
[0612] **제조 62**: 1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드



[0613]

[0614] NH_4OH(5 mL) 중의 에틸 1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(**제조 61**, 100 mg, 0.473 mmol)를 4 h 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 오일(50 mg, 58%)로 제공하였고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: m/z = 183 $[M+H]^+$.

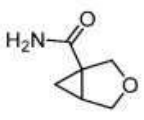
[0615] **제조 63**: tert-부틸 (3-카르바모일바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트



[0616]

[0617] NH_4OH 중의 에틸 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트(2 g, 8.28 mmol)의 혼합물을 60℃에서 16 h 동안 교반하였다. 용액을 증발시켜 건조시켜서 tert-부틸 (3-카르바모일바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트를 백색 고체(1.5 g)로 제공하였고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다.

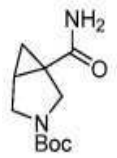
[0618] **제조 64**: 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



[0619]

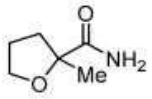
[0620] DCM(10 mL) 중의 3-옥사-바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산(200 mg, 1.56 mmol)의 용액에 EDCI(450 mg, 2.34 mmol) 및 HOBt(316 mg, 4.00 mmol)를 첨가하고, 용액을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 35% 수성 NH_3(3 mL)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 1 h 동안 교반한 다음, 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(DCM 중의 5% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(140 mg, 수율 = 70%)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 128 $[M+H]^+$.

[0621] **제조 65**: tert-부틸 1-카르바모일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트

[0622] 

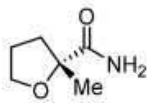
[0623] DCM(15 mL) 중의 3-((tert-부톡시)카르보닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산(200 mg, 0.88 mmol)의 혼합물에 EDCI(275 mg, 1.75 mmol) 및 HOBt(236 mg, 1.75 mmol)를 첨가하고, 용액을 25℃에서 2 h 동안 교반하였다. 35% 수성 NH_3(3 mL)를 첨가하고, 반응물을 25℃에서 1 h 동안 교반한 다음, 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 DCM:MeOH = 15:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(160 mg, 수율: 80.4%)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 171 $[M+H]^+$.

[0624] **제조 66**: 2-메틸테트라히드로푸란-2-카르복스아미드

[0625] 

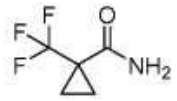
[0626] 표제 화합물은 **제조 65**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 2-메틸테트라히드로푸란-2-카르복실산으로부터 백색 고체, 150 mg, 76% 수율로 얻었다. LCMS: m/z = 130 $[M+H]^+$.

[0627] **제조 67**: (R)-2-메틸테트라히드로푸란-2-카르복스아미드

[0628] 

[0629] 표제 화합물은 **제조 65**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 (R)-2-메틸테트라히드로푸란-2-카르복실산으로부터 백색 고체(70 mg, 71%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 130 $[M+H]^+$.

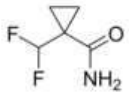
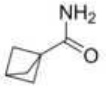
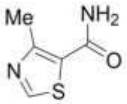
[0630] **제조 68**: 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드

[0631] 

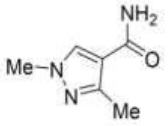
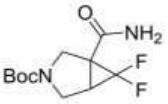
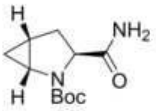
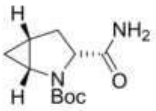
[0632] DCM(150 mL) 중의 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복실산(10 g, 64.9 mmol)의 혼합물에 HOBt(10.5 g, 77.9 mmol) 및 EDCI(15.0 g, 77.9 mmol)를 배치로 첨가하였다. 용액을 rt에서 2 h 동안 교반한 다음, 35% 수성 NH_3(5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 rt에서 1 h 동안 교반한 다음, 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 DCM 중의 5% MeOH를 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하여 표제 화합물(9.1 g, 수율: 91%)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 154 $[M+H]^+$.

[0633] **제조 69 내지 75**

[0634] 다음 표의 화합물은 **제조 68**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 적절한 카르복실산으로부터 제조하였다.

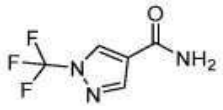
제조 번호	명칭, 구조, 출발 카르복실산 (RCO_2H), 데이터
69	1-(디플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드  RCO_2H: 1-(디플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복실산 백색 고체 (260 mg, 87%) LCMS: m/z = 136 $[M+H]^+$.
70	바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드  RCO_2H: 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 백색 고체, 250 g, 76%, LCMS m/z = 112 $[M+H]^+$.
71	4-메틸티아졸-5-카르복스아미드  RCO_2H: 4-메틸티아졸-5-카르복실산 회백색 고체 (100 mg, 75%). LCMS: m/z = 143 $[M+H]^+$.

[0635]

72	1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카르복스아미드  RCO_2H: 1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 황색 오일 (100 mg). LCMS: m/z = 140 $[M+H]^+$.
73	tert-부틸 1-카르바모일-6,6-디플루오로-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트  RCO_2H: 3-(tert-부톡시카르보닐)-6,6-디플루오로-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산 백색 고체 (400 mg, 80%). LCMS: m/z = 207 $[M-55+H]^+$.
74	tert-부틸 (1R,3S,5R)-3-카르바모일-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카르복실레이트  RCO_2H: (1R,3S,5R)-2-(tert-부톡시카르보닐)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실산 황색 고체 (200 mg, 40%). LCMS: m/z = 227 $[M+H]^+$.
75	tert-부틸 (1R,3R,5R)-3-카르바모일-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카르복실레이트  RCO_2H: (1R,3R,5R)-2-(tert-부톡시카르보닐)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실산 황색 고체 (200 mg, 40%) LCMS: m/z = 227 $[M+H]^+$.

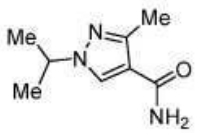
[0636]

[0637] **제조 76**: 1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[0638] 

[0639] DCM(5 mL) 중의 1-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복실산(200 mg, 1.11 mmol), HOBT(225 mg, 1.67 mmol), EDCI(319 mg, 1.67 mmol) 및 NH_4OH(77.8 mg, 2.22 mmol)의 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 반응물을 물을 첨가하여 켄칭시키고, 결과적으로 얻은 용액을 DCM(3x10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(150 mg, 75%)로 제공하였다.

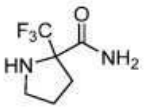
[0640] **제조 77**: 1-이소프로필-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복스아미드



[0641]

[0642] 표제 화합물은 **제조 76**에 기술된 절차를 따라서 1-이소프로필-3-메틸피라졸-4-카르복실산으로부터 백색 고체, 90 mg으로 얻었다. LCMS: m/z = 168[M+H]$^+$.

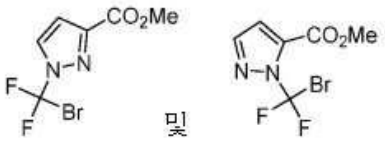
[0643] **제조 78**: 2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0644]

[0645] LiOH.H_2O(267 mg, 6.36 mmol), H_2O(2 mL) 및 30% H_2O_2(1 mL)를 MeOH(6 mL) 중의 2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-카르보니트릴(300 mg, 1.82 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(2:1 EtOAc/PE)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(140 mg, 42%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 183 [M+H]$^+$.

[0646] **제조 79 및 80**: 메틸 1-(브로모디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카르복실레이트 및 메틸 1-(브로모디플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트



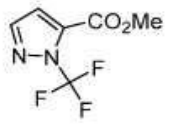
[0647]

[0648] DMF(45 mL) 중의 메틸 1H-피라졸-3-카르복실레이트(3 g, 23.7 mmol)의 혼합물에 NaH(1.42 g, 59.2 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 15 min 동안 교반하였다. 아이브로모디플루오로메탄(14.9 g, 71.1 mmol)을 첨가하고, 반응물을 25℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(14% EtOAc/PE)로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[0649] 피크 1, **제조 79**; 메틸 1-(브로모디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카르복실레이트(무색 오일, 3 g, 50%). LCMS: m/z = 255 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.61(dt, 1H), 7.06(d, 1H), 3.87(s, 4H).

[0650] 피크 2, **제조 80**; 메틸 1-(브로모디플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(무색 오일, 400 mg, 7%). LCMS: m/z = 255 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02(d, 1H), 7.26(dt, 1H), 3.89(s, 3H).

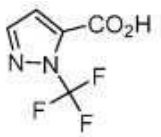
[0651] **제조 81**: 메틸 1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트



[0652]

[0653] DCM(20 mL)중의 메틸 1-(브로모디플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(**제조 80**, 400 mg, 1.56 mmol)의 혼합물에 $AgBF_4$(912 mg, 4.68 mmol)를 -78℃에서 N_2 분위기 하에서 첨가하고, 반응물을 rt에서 밤새 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 물(40 mL)로 희석하고, DCM(2x 50 mL)으로 추출하였다. 합친 유기물을 염수(30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(10% EtOAc/PE)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(300 mg, 99%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 195 [M+H]$^+$.

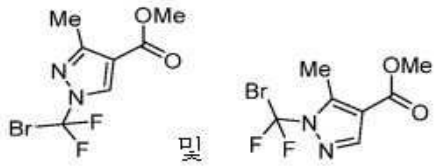
[0654] **제조 82**: 1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복실산



[0655]

[0656] THF/H_2O 중의 메틸 1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(**제조 81**, 300 mg, 1.54 mmol)의 용액에 LiOH(110 mg, 4.62 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 4 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 진공에서 증발시켜 건조시켜서 표제 화합물을 백색 고체(150 mg, 54%)로 제공하였고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다.

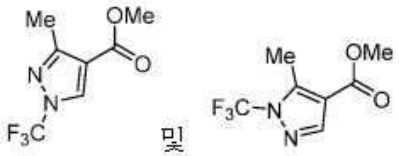
[0657] **제조 83**: 메틸 1-(브로모디플루오로메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 메틸 1-(브로모디플루오로메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트



[0658]

[0659] NaH(567 mg, 14.2 mmol)를 0℃에서 DMF(10 mL) 중의 메틸 3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트(2 g, 14.2 mmol)에 첨가한 다음, 0℃에서 30 min 동안 교반한 후, CF_2Br_2(4.43 g, 21.3 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(2:1 PE/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물의 혼합물을 담황색 고체(1.9 g, 50%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 269 $[M+H]^+$.

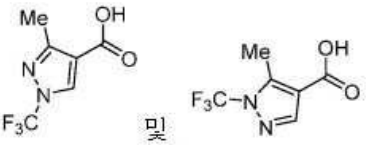
[0660] **제조 84**: 메틸 3-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 메틸 5-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트



[0661]

[0662] $AgBF_4$(2.88 g, 14.8 mmol)를 -78℃에서 N_2 하에 DCM(30 mL) 중의 메틸 1-(브로모디플루오로메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 메틸 1-(브로모디플루오로메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트(**제조 83**, 2 g, 7.43 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC(50% EtOAc/PE)로 정제하여 표제 화합물의 혼합물을 회백색 오일(540 mg)로 제공하였다. LCMS: m/z = 209 $[M+H]^+$.

[0663] **제조 85**: 3-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산 및 5-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산

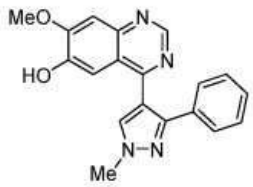


[0664]

[0665] LiOH(343 mg, 14.3 mmol)를 rt에서 THF/H_2O(15 mL/5 mL) 중의 3-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 메틸 5-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(**제조 84**, 500 mg, 2.40 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, HCl(1M)로 pH를 6~7로 조정하고, EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 합친 유기물을 물(3x 100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척한 다음, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20:1

DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(430 mg, 92%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 195 $[M+H]^+$.

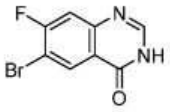
[0666] **제조 86**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올



[0667]

[0668] 디옥산 및 H_2O 중의 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-올(2.0 g, 9.49 mmol), 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(3.21 g, 11.3 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(1.38 g, 1.89 mmol) 및 K_3PO_4(4.0 g, 18.9 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 2 h 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 EtOAc와 물에 분배하고, 층을 분리하고, 수상을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 DCM/MeOH(20:1)로 용출하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체, 2.20 g, 69.8%로 제공하였다. LCMS m/z = 333 $[M+H]^+$.

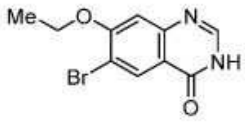
[0669] **제조 87**: 6-브로모-7-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온



[0670]

[0671] EtOH(20 mL) 중의 2-아미노-5-브로모-4-플루오로벤조산(2 g, 8.54 mmol) 및 포름아미딘 아세테이트(4.43 g, 42.6 mmol)의 혼합물을 100℃에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시키고, 잔류물을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 하에 증발시켜 표제 화합물(2 g, 수율=96%)을 회백색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 243, 245 $[M+H]^+$.

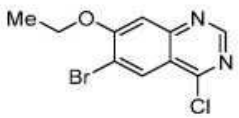
[0672] **제조 88**: 6-브로모-7-에톡시퀴나졸린-4(3H)-온



[0673]

[0674] EtOH(21%, 10 mL) 중의 EtONa의 용액에 6-브로모-7-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온(**제조 87**, 2 g, 8.22 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응물을 농축하여 건조시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 혼합물을 여과하였다. 고체를 진공에서 건조시켜 표제 화합물(2.1 g, 수율=90%)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 271 $[M+H]^+$.

[0675] **제조 89**: 6-브로모-4-클로로-7-에톡시퀴나졸린



[0676]

[0677] $POCl_3$(10 mL) 중의 6-브로모-7-에톡시퀴나졸린-4(3H)-온(**제조 88**, 2.2 g, 8.17 mmol)의 용액을 100℃에서 3 h 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 농축하여 건조시키고, 잔류물을 DCM(5 mL)으로 희석하였다. 결과적으로 얻은 용액을 포화 Na_2CO_3(수성)(30 mL)에 적가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 건조시켜서 표제 화합물(2.4 g, 수율=90%)을 갈색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 289 $[M+H]^+$.

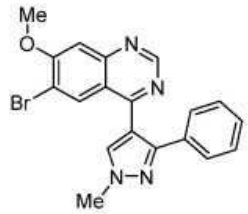
[0678] **제조 90**: 6-브로모-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[0679]

[0680] 디옥산(15 mL) 및 물(5 mL) 중의 6-브로모-4-클로로-7-에톡시퀴나졸린(**제조 89**, 300 mg, 1.04 mmol), 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(443 mg, 1.56 mmol), K_3PO_4(331 mg, 1.56 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(48 mg, 0.0416 mmol)의 혼합물을 80℃에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(225 mg, 53%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 409, 411 $[M+H]^+$.

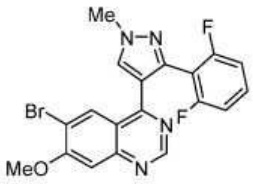
[0681] **제조 91**: 6-브로모-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1*H*-피라졸-4-일)퀴나졸린



[0682]

[0683] 표제 화합물은 **제조 90**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 6-브로모-4-클로로-7-메톡시퀴나졸린 및 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로부터 백색 고체, 1.0 g, 49%로 얻었다. LCMS m/z = 397 $[M+H]^+$.

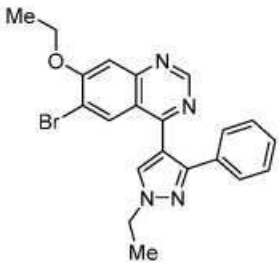
[0684] **제조 92**: 6-브로모-4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린



[0685]

[0686] 표제 화합물은 **제조 90**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 6-브로모-4-클로로-7-메톡시퀴나졸린 및 3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 34**)로부터 회백색 고체(160 mg, 88%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 397 $[M+H]^+$.

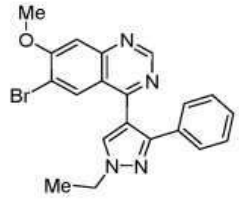
[0687] **제조 93**: 6-브로모-7-에톡시-4-(1-에틸-3-페닐-1*H*-피라졸-4-일)퀴나졸린



[0688]

[0689] 표제 화합물은 **제조 90**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 6-브로모-4-클로로-7-에톡시퀴나졸린(**제조 89**) 및 1-에틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(**제조 33**)로부터 회백색 고체, 180 mg, 수율 61%로 얻었다. LCMS m/z = 423,425 $[M+H]^+$.

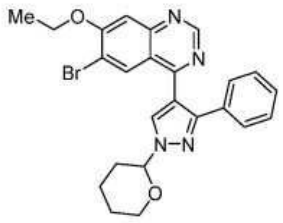
[0690] **제조 94**: 6-브로모-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린



[0691]

[0692] 표제 화합물은 **제조 90**에 기술된 절차를 따라서 6-브로모-4-클로로-7-메톡시퀴나졸린 및 1-에틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(**제조 33**)로부터 황색 고체, 200 mg, 57% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 409,411 $[M+H]^+$.

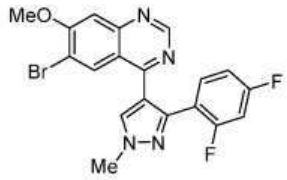
[0693] **제조 95**: 6-브로모-7-에톡시-4-(3-페닐-1-(테트라히드로-2*H*-피란-2-일)-1*H*-피라졸-4-일)퀴나졸린



[0694]

[0695] 표제 화합물은 **제조 90**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 6-브로모-4-클로로-7-에톡시퀴나졸린(**제조 89**) 및 3-페닐-1-(테트라히드로-2*H*-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(**제조 42**)로부터 황색 고체, 560 mg, 56% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 479,481 $[M+H]^+$.

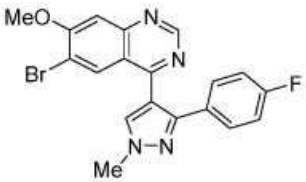
[0696] **제조 96**: 6-브로모-4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린



[0697]

[0698] $Pd(PPh_3)_4$(95.2 mg, 0.124 mmol) 및 K_3PO_4(394 mg, 1.86 mmol)를 H_2O(4 mL) 및 디옥산(16 mL) 중의 3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 45**, 400 mg, 1.24 mmol) 및 6-브로모-4-클로로-7-메톡시퀴나졸린(404 mg, 1.48 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 N_2 하에 교반하였다. 혼합물을 DCM(100 mL)으로 희석하고, 염수(50 mL x 2)로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 20:1로 실리카겔 컬럼으로 정제하여 표제 화합물, 400 mg을 백색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 431 $[M+H]^+$.

[0699] **제조 97**: 6-브로모-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린

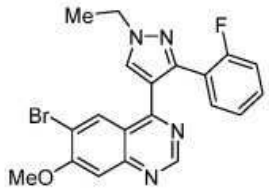


[0700]

[0701] H_2O(6 mL) 및 디옥산(24 mL) 중의 $Pd(dppf)Cl_2$(465 mg, 0.571 mmol), K_3PO_4(419 mg, 1.98 mmol), 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 43**, 400 mg, 1.32 mmol) 및 6-브로모-4-클로로-7-메톡시퀴나졸린(432 mg, 1.58 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 혼

합물을 EtOAc(150 mL)로 희석하고, 염수(2x 75 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(15:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(205 mg, 51%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 413 $[M+H]^+$.

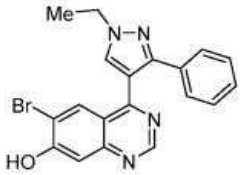
[0702] **제조 98**: 6-브로모-4-(1-에틸-3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린



[0703]

[0704] $Pd(dppf)Cl_2$(133 mg, 1.82 mmol) 및 K_2CO_3(251 mg, 1.82 mmol)를 디옥산/H_2O 중의 6-브로모-4-클로로-7-메톡시퀴나졸린(500 mg, 1.82 mmol) 및 1-에틸-3-(2-플루오로페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 40**, 575 mg, 1.82 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 3 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x 20 mL)로 추출하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(30:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(290 mg, 37%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 427 $[M+H]^+$.

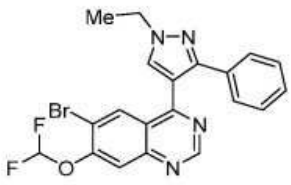
[0705] **제조 99**: 6-브로모-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-7-올



[0706]

[0707] 6-브로모-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린(**제조 94**, 400 mg, 0.977 mmol) 및 피리딘 히드로클로라이드(2.25 g, 19.5 mmol)의 혼합물을 140℃에서 8 h 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(100 mL)으로 희석하고, 염수(2x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(25:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(200 mg, 52%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 395 $[M+H]^+$.

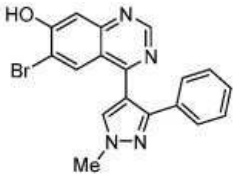
[0708] **제조 100**: 6-브로모-7-(디플루오로메톡시)-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[0709]

[0710] 나트륨 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트(76.9 mg, 0.505 mmol)를 rt에서 DMF(10 mL) 및 H_2O(1 mL) 중의 K_2CO_3(69.6 mg, 0.505 mmol), 6-브로모-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-7-올(**제조 99**, 200 mg, 0.505 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 16 h 동안 100℃로 가열하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 염수(2x 50 mL)로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(25:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(120 mg, 53%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 395 $[M+H]^+$.

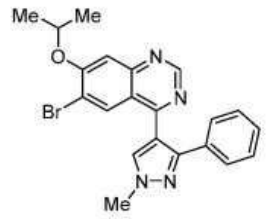
[0711] **제조 101**: 6-브로모-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-7-올



[0712]

[0713] BBr_3(10.40 g, 41.51 mmol) 중의 6-브로모-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 91**, 300 mg, 0.759 mmol)의 용액을 80℃에서 6 h 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 H_2O(30 mL)에 적가하고, Na_2CO_3으로 pH를 pH 8-9로 조정하고, 혼합물을 DCM(20 mLx3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여 표제 화합물, 74 mg, 25.6%를 황색 고체로 제공하였다.

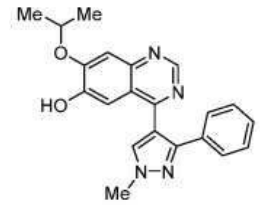
[0714] **제조 102**: 6-브로모-7-이소프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[0715]

[0716] DMF(3 mL) 중의 6-브로모-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-7-올(**제조 101**, 45 mg, 0.118 mmol) 및 2-아이오도프로판(30.1 mg, 0.177 mmol)의 용액에 K_2CO_3(32.63 mg, 0.236 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(5 mL)로 희석하고, EtOAc(3 mLx3)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(5 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC(PE 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물, 27 mg, 54%를 백색 고체로 제공하였다.

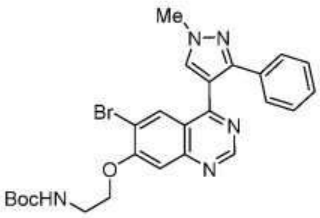
[0717] **제조 103**: 7-이소프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올



[0718]

[0719] 디옥산(1 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 6-브로모-7-이소프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 102**, 37 mg, 0.087 mmol)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$(8.0 mg, 0.009 mmol), t-BuXphos(7.42 mg, 0.0175 mmol) 및 KOH(9.81 mg, 0.175 mmol)를 첨가하고, 반응물을 N_2 하에 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 prep-TLC(EtOAc/MeOH = 10/1)로 정제하여 표제 화합물, 16.0 mg, 50.8%를 황색 고체로 제공하였다.

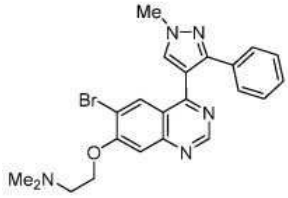
[0720] **제조 104**: tert-부틸 (2-((6-브로모-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-7-일)옥시)에틸)카르바메이트



[0721]

[0722] DMF(5 mL) 중의 6-브로모-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-7-올(**제조 101**, 150 mg, 0.393 mmol), tert-부틸 N-(2-브로모에틸)카르바메이트(176 mg, 0.786 mmol) 및 Cs_2CO_3(257 mg, 0.786 mmol)의 혼합물을 100 ℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, EtOAc(3x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(10:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(180 mg, 87%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 523 $[M+H]^+$.

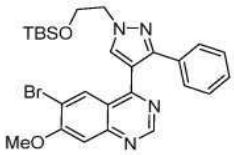
[0723] **제조 105**: 2-((6-브로모-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-7-일)옥시)-N,N-디메틸에탄-1-아민

[0724] 

[0725] 파트 1. TFA를 DCM 중의 tert-부틸 (2-((6-브로모-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-7-일)옥시)에틸)카르바메이트(**제조 104**, 200 mg, 0.381 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 rt에서 4 h 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 증발시켜 건조시켜서 2-((6-브로모-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-7-일)옥시)에탄-1-아민을 제공하였고, 이것을 정제하지 않고 파트 2에서 사용하였다.

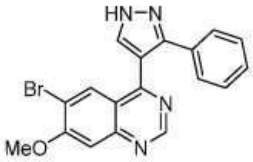
[0726] 파트 2. HCHO 용액(173 μL, 1.76 mmol)을 DCM 중의 2-((6-브로모-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-7-일)옥시)에탄-1-아민(파트 2, 150 mg, 0.354 mmol)의 용액에 첨가하고, 이어서 $Na(OAc)_3BH$(224 mg, 1.06 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl 용액으로 켄칭시키고, DCM으로 추출하였다. 합친 유기물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(10:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(70 mg, 41%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 454 $[M+H]^+$.

[0727] **제조 106**: 6-브로모-4-(1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린

[0728] 

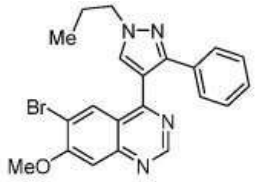
[0729] 디옥산(12 mL) 및 H_2O(3 mL) 중의 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 35**, 390 mg, 0.774 mmol), 6-브로모-4-클로로-7-메톡시퀴나졸린(317 mg, 1.16 mmol), $Pd(PPh_3)_4$(30 mg, 0.026 mmol) 및 K_3PO_4(326 mg, 1.54 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(35:1 DCM/MeOH로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(240 mg, 52%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 541 $[M+H]^+$.

[0730] **제조 107**: 6-브로모-7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

[0731] 

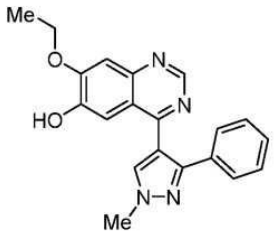
[0732] DCM(20 mL) 중의 6-브로모-4-(1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린(**제조 106**, 570 mg, 1.10 mmol)의 용액에 TFA(5 mL)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 농축하여 건조시키고, 잔류물을 DCM으로 희석하고, 포화 수성 Na_2CO_3으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 건조시켜서 표제 화합물(480 mg, 수율: 84.9%)을 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 381, 383 $[M+H]^+$.

[0733] **제조 108**: 6-브로모-7-메톡시-4-(3-페닐-1-프로필-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

[0734] 

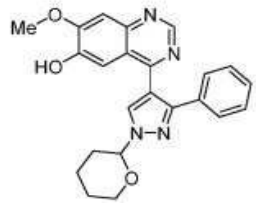
[0735] NaH(31.3 mg, 0.786 mmol)를 6-브로모-7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 107**, 150 mg, 0.393 mmol), 1-브로모프로판(96.6 mg, 0.786 mmol) 및 DMF(5 mL)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭시키고, 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(120 mg, 38%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 425 $[M+H]^+$.

[0736] **제조 109**: 7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1*H*-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올

[0737] 

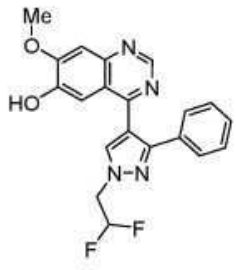
[0738] H_2O(2 mL) 및 디옥산(10 mL) 중의 6-브로모-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1*H*-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 90**, 500 mg, 1.22 mmol), BrettPhos Pd G3(111 mg, 0.122 mmol) 및 Cs_2CO_3(598 mg, 1.83 mmol)의 혼합물을 100℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 염수(2x50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC(15:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(350 mg, 83%)로 제공하였다. LCMS m/z = 347 $[M+H]^+$.

[0739] **제조 110**: 7-메톡시-4-(3-페닐-1-(테트라히드로-2*H*-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올

[0740] 

[0741] 디옥산(9 mL) 및 H_2O(3 mL) 중의 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-올(315 mg, 1.5 mmol), 3-페닐-1-(테트라히드로-2*H*-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(**제조 42**, 634 mg, 1.79 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$(109 mg, 0.150 mmol) 및 K_3PO_4(1.27 g, 6.0 mmol)의 혼합물을 3 h 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하여 건조시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 밝은 갈색 시럽(400 mg, 66%)으로 제공하였다. LCMS m/z = 403 $[M+H]^+$.

[0742] **제조 111**: 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1*H*-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-올

[0743] 

[0744] 디옥산/H_2O 중의 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-올(3 g, 14.2 mmol), 1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(**제조 41**, 5.68 g, 17.0 mmol) $Pd(PPh_3)_4$(1.64 g, 1.42 mmol) 및 K_3PO_4(3.60 g, 17.0 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 3% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(2.4 g, 44%)로 제공하였다. LCMS m/z = 383 $[M+H]^+$.

[0745] **제조 112**: 4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-올

[0746] 

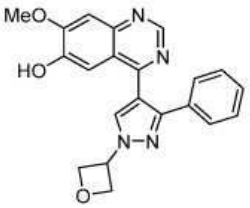
[0747] 물(0.317 mL), 디옥산(1.266 mL) 및 DME(0.633 mL) 중의 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-올(70 mg, 0.332 mmol), K_2CO_3(92 mg, 0.665 mmol) 및 3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 37**, 151 mg, 0.499 mmol)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(38.4 mg, 0.033 mmol)를 첨가하고, 반응물을 N_2 하에 100℃에서 5 h 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM/MeOH로 용출하여 Celite®를 통해 여과하고, 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 Combiflash Isco, 12 g 금 컬럼, DCM 중의 0-20% MeOH로 정제하여 표제 화합물을 점성 황색 오일, 92.4 mg, 63.5% 수율로 제공하였다.

[0748] **제조 113**: 4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-올

[0749] 

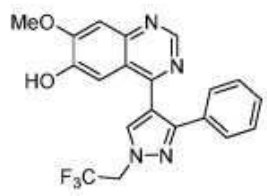
[0750] 표제 화합물은 **제조 112**에 기술된 절차를 따라서 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-올 및 3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 34**)로부터 회백색 고체, 40.6 mg, 46.4% 수율로 얻었다.

[0751] **제조 114**: 7-메톡시-4-(1-(옥세탄-3-일)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올

[0752] 

[0753] 표제 화합물은 **제조 112**에 기술된 절차를 따라서 1-(옥세탄-3-일)-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 38**) 및 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-올로부터 밝은 황색 고체, 89.6 mg, 36% 수율로 얻었다.

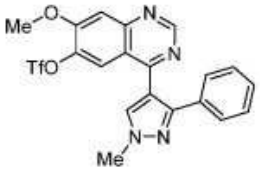
[0754] **제조 115**: 7-메톡시-4-(3-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올



[0755]

[0756] 디옥산(4 mL) 중의 4-브로모-3-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸(**제조 30**, 250 mg, 0.819 mmol), $(BPin)_2$(250 mg, 0.983 mmol), KOAc(241 mg, 2.458 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf)-DCM(100 mg, 0.123 mmol)의 혼합물에 N_2를 5 min 동안 스파징(sparging)하고, 반응물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 rt으로 냉각시키고, 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-올(86 mg, 0.410 mmol), 2M 수성 K_2CO_3(1.229 mL, 2.46 mmol) 및 추가 $PdCl_2$(dppf)-DCM(100 mg, 0.123 mmol)을 첨가하고, 반응물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 물(1 mL)로 희석하고, 격렬하게 혼합하였다. 결과적으로 얻은 용액을 Isolute HMN SPE 튜브(5 mL 크기)에 첨가하고, EtOAc로 중력 용출되도록 두었다. 여과액을 농축하고, 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM에서부터 DCM 중의 20% MeOH까지)로 정제하여 표제 화합물, 142 mg, 39.0%를 제공하였다. LCMS m/z = 401.1 $[M+H]^+$.

[0757] **제조 116**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1*H*-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



[0758]

[0759] Tf_2O(2.11 g, 7.50 mmol)를 -60℃에서 건조 DCM(20 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1*H*-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 86**, 1 g, 3.0 mmol) 및 TEA(1.21 g, 12.0 mmol)에 적가하고, 반응물을 1 h 동안 교반하였다. 용액을 DCM(2x50 mL)으로 추출하고, 합친 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 1:1 DCM/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(1.0 g, 72%)로 제공하였다. LCMS m/z = 465 $[M+H]^+$.

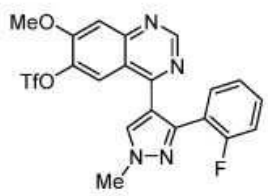
[0760] **제조 117**: 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



[0761]

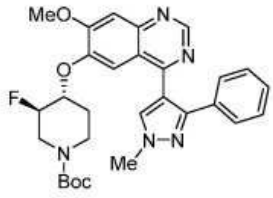
[0762] TEA(116 mg, 1.15 mmol)를 DCM(20 mL) 중의 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-올(**제조 111**, 220 mg, 0.575 mmol)의 얼음 냉각 용액에 첨가하였다. Tf_2O를 적가하고, 반응물을 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 수성 $NaHCO_3$으로 중화하고, DCM(60 mL x 3)으로 추출하고, 합친 유기 추출물을 진공에서 농축하였다. 조 화합물을 TLC PE:EtOAc = 1:1로 정제하여 표제 화합물, 250 mg을 적색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 515 $[M+H]^+$.

[0763] **제조 118**: 4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트

[0764] 

[0765] DCM(15 mL) 중의 4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-올(**제조 112**, 200 mg, 0.570 mmol)의 용액에 TEA(230 mg, 2.28 mmol)를 첨가하고, 용액을 -50℃로 냉각하였다. Tf_2O(482 mg, 1.71 mmol)를 첨가하고, 반응물을 -50℃에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 물(100 mL)로 희석하고, 혼합물을 EtOAc(2x100 mL)로 추출하고, 유기 층을 합쳤다. 유기 용액을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 생성물을 DCM:MeOH(10:1)을 이용하여 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물, 240 mg, 87.5%를 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 483 $[M+H]^+$.

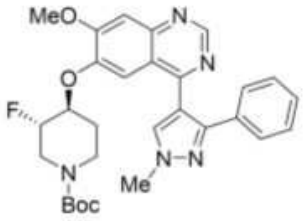
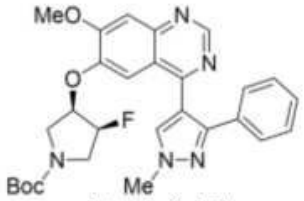
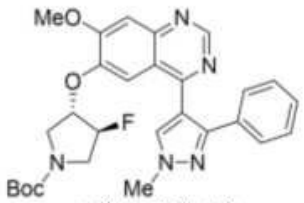
[0766] **제조 119**: tert-부틸 (3R,4R)-3-플루오로-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트

[0767] 

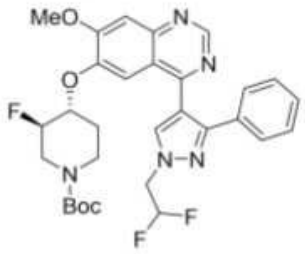
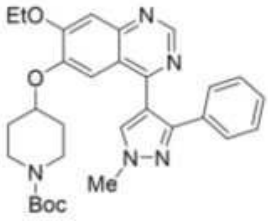
[0768] DIAD(484 mg, 2.40 mmol)를 -10℃에서 THF 중의 PPh_3(789 mg, 3.0 mmol), 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 86**, 200 mg, 0.60 mmol) 및 tert-부틸 (3R,4S)-3-플루오로-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트(526 mg, 2.40 mmol)에 적가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 8 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 염수(50 mL x 2)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 PE:EtOAc = 1:1로 용출하는 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물, 250 mg을 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 534 $[M+H]^+$.

[0769] **제조 120 내지 124**

[0770] 아래 표의 화합물은 **제조 119**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 적절한 퀴나졸린-6-올 및 알콜로부터 제조하였다.

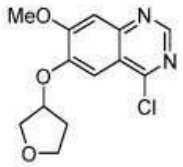
제조 번호	명칭/구조/출발물질(SM)/데이터
120	tert-부틸 (3S,4S)-3-플루오로-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트  SM: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올 (**제조 86**) 및 tert-부틸 (3S,4R)-3-플루오로-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 황색 고체, 250 mg, 62% 수율. LCMS m/z = 534 $[M+H]^+$
121	시스-rac-tert-부틸 (3S,4R)-3-플루오로-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트  시스 라세미체 SM: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올 (**제조 86**) 및 트랜스-rac-tert-부틸 (3R,4R)-3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 황색 고체, 360 mg, 85% 수율. LCMS m/z = 520 $[M+H]^+$
122	트랜스-rac-tert-부틸 (3S,4S)-3-플루오로-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트  트랜스-라세미체 SM: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올 (**제조 86**) 및 시스-rac-tert-부틸 (3S,4R)-3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 백색 고체, 400 mg, 85% 수율. LCMS m/z = 520 $[M+H]^+$

[0771]

123	tert-부틸 (3R,4R)-4-((4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트  SM: 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-올(**제조 111**) 및 tert-부틸 (3R,4S)-3-플루오로-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 황색 고체, 200 mg, 44% 수율. LCMS m/z = 584 $[M+H]^+$
124	tert-부틸 4-((7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트  SM: 7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올 (**제조 109**) 및 tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 황색 고체, 100 mg, 65.7% 수율

[0772]

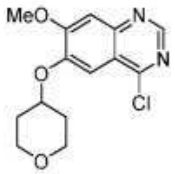
[0773] **제조 125**: 4-클로로-7-메톡시-6-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린



[0774]

[0775] THF(20 mL) 중의 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-올(200 mg, 0.949 mmol), PPh_3(495 mg, 1.89 mmol) 및 테트라히드로푸란-3-올(166 mg, 1.89 mmol)의 혼합물을 rt에서 10 min 동안 교반하였다. DIAD(382 mg, 1.89 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 4 h 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭시키고, 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 PE:EtOAc = 1:1로 용출하는 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(200 mg, 수율: 75%)을 회백색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 281 $[M+H]^+$.

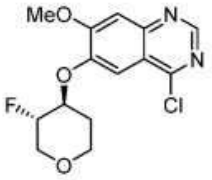
[0776] **제조 126**: 4-클로로-7-메톡시-6-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)퀴나졸린



[0777]

[0778] 표제 화합물은 **제조 125**에 기술된 절차를 따라서 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-올 및 테트라히드로-2H-피란-4-올로부터 무색 오일, 240 mg, 86% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 295 $[M+H]^+$.

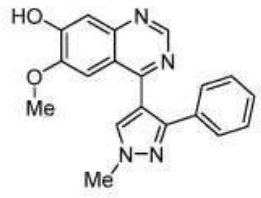
[0779] **제조 127**: 트랜스-rac-4-클로로-6-(((3S,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린



[0780] 트랜스 라세미체

[0781] PPh_3(1.24 g, 4.74 mmol) 및 DIAD(773 mg, 3.79 mmol)를 0℃에서 THF(5 mL) 중의 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-올(200 mg, 0.949 mmol) 및 시스-rac-(3S,4SR)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-올(569 mg, 4.74 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 하에서 2 h 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 40 mL)로 추출하고, 합친 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체, 110 mg, 37%로 제공하였다. LCMS: m/z = 313 $[M+H]^+$.

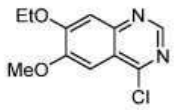
[0782] **제조 128**: 6-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1*H*-피라졸-4-일)퀴나졸린-7-올



[0783]

[0784] $Pd(dppf)Cl_2$(173 mg, 0.237 mmol) 및 K_2CO_3(489 mg, 3.55 mmol)를 디옥산/H_2O(4/1 V/V) 중의 4-클로로-6-메톡시퀴나졸린-7-올(500 mg, 2.37 mmol) 및 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸에 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 N_2 하에 밤새 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 prep-TLC(25:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(209 mg, 27%)로 제공하였다. LCMS m/z = 333 $[M+H]^+$.

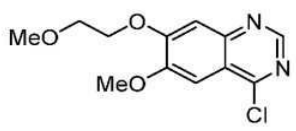
[0785] **제조 129**: 4-클로로-7-에톡시-6-메톡시퀴나졸린



[0786]

[0787] DIAD(1.15 g, 5.68 mmol)를 0℃에서 THF(15 mL) 중의 PPh_3(1.86 g, 7.10 mmol), 4-클로로-6-메톡시퀴나졸린-7-올(300 mg, 1.42 mmol) 및 EtOH(327 mg, 7.10 mmol)에 적가하고, 반응물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x50 mL)로 추출하고, 합친 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물, 200 mg(59%)을 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 239 $[M+H]^+$.

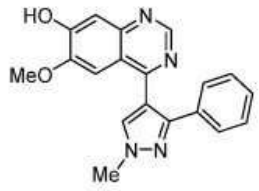
[0788] **제조 130**: 4-클로로-6-메톡시-7-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린



[0789]

[0790] 표제 화합물은 **제조 129**에 기술된 절차를 따라서 4-클로로-6-메톡시퀴나졸린-7-올 및 2-메톡시에탄-1-올로부터 황색 고체, 500 mg, 56% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 269 $[M+H]^+$.

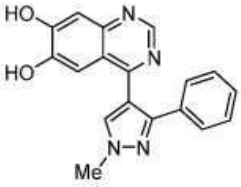
[0791] **제조 131**: 6-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-7-올



[0792]

[0793] 디옥산/H_2O(4/1 V/V) 중의 4-클로로-6-메톡시퀴나졸린-7-올(350 mg, 1.66 mmol)의 용액에 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(565 mg, 1.99 mmol), K_2CO_3(458 mg, 3.32 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(121 mg, 0.166 mmol)을 N_2 하에 첨가하고, 반응물을 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 rt으로 냉각시킨 다음, 물(20 mL)로 희석하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(2x20 mL)로 추출하고, 유기 층을 합치고, 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 prep-TLC(DCM:MeOH = 10:1)로 정제하여 표제 화합물, 270 mg, 49.0%를 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 333$[M+H]^+$.

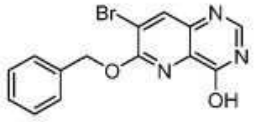
[0794] **제조 132**: 4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6,7-디올



[0795]

[0796] DCE(5 mL) 중의 6-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-7-올(**제조 131**, 140 mg, 0.421 mmol)의 용액에 BBr_3(1.06 g, 4.21 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 1 h 동안 교반한 다음, H_2O(10 mL)로 켄칭시키고, DCM(10 mL x 2)으로 추출하였다. 수성 층을 MeOH(20 mL)로 희석하고, 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(150 mg, 조 물질)을 황색 고체로 제공하였다.

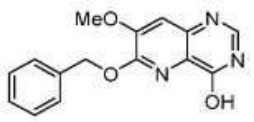
[0797] **제조 133**: 6-(벤질옥시)-7-브로모피리도[3,2-d]피리미딘-4-올



[0798]

[0799] DMF(2.0 mL) 중의 벤질 알콜(177.26 mg, 1.64 mmol)의 용액에 NaH(98.35 mg, 2.46 mmol, 60% 순도)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 5 min 동안 교반하였다. 7-브로모-6-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-올(400 mg, 1.64 mmol)을 첨가하고, 반응물을 25℃에서 20 min 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 H_2O(8 mL)로 희석한 다음, pH = 3이 될 때까지 1M HCl을 적가하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 제공하였다.

[0800] **제조 134**: 6-(벤질옥시)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4-올

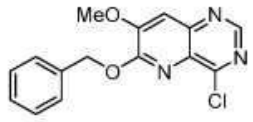


[0801]

[0802] MeOH(5.0 mL) 및 DMSO(5.0 mL) 중의 6-(벤질옥시)-7-브로모피리도[3,2-d]피리미딘-4-올(**제조 133**, 200 mg, 0.602 mmol)의 용액에 t-BuXphos(25.57 mg, 0.06 mmol), Cs_2CO_3(392.37 mg, 1.20 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(55.14 mg, 0.06 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 조 생성물을 0℃에서 H_2O(8 mL)로 희석한 다음, pH = 3이 될 때까지 1M HCl을 적가하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 냉동건조시켰다. 조

생성물을 H_2O(2 mL)로부터 재결정화에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로 제공하였다.

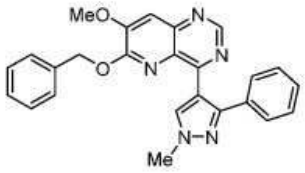
[0803] **제조 135**: 6-(벤질옥시)-4-클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘



[0804]

[0805] CCl_4(1.0 mL) 및 DCE(2.0 mL) 중의 6-(벤질옥시)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4-올(**제조 134**, 100 mg, 0.353 mmol)의 용액에 PPh_3(277.8 mg, 1.06 mmol)을 첨가하고, 반응물을 N_2 하에 75℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0에서부터 1/1까지)로 정제하여 표제 화합물(150 mg, 조 물질)을 황색 검으로 제공하였다.

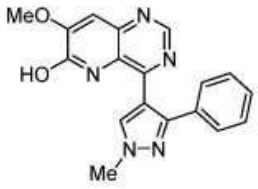
[0806] **제조 136**: 6-(벤질옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘



[0807]

[0808] H_2O(0.10 mL), DME(1.00 mL) 및 디옥산(2.00 mL) 중의 6-(벤질옥시)-4-클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 135**, 150 mg, 0.497 mmol) 및 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(70.63 mg, 0.249 mmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$(57.45 mg, 0.05 mmol) 및 K_2CO_3(137.41 mg, 0.994 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 prep-TLC(PE/EtOAc = 0/1)로 정제하여 표제 화합물(40 mg, 19.0% 수율)을 백색 고체로 제공하였다. 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.05(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49-7.47(m, 2H), 7.41(s, 1H), 7.37-7.34(m, 5H), 7.26-7.24(m, 3H), 5.06(s, 2H), 4.03(s, 3H), 4.01(s, 3H).

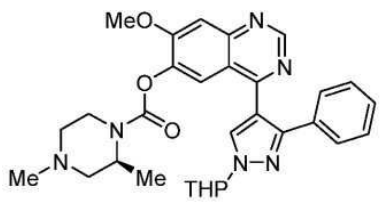
[0809] **제조 137**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-올



[0810]

[0811] EtOAc(5.0 mL) 중의 6-(벤질옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 136**, 40.0 mg, 0.095 mmol)의 용액에 Pd/C(40.0 mg, 10% 순도, H_2O 중의 50%)를 첨가하고, 반응물을 H_2(15 psi) 하에 25℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(40.0 mg, 조 물질)을 황색 고체로 얻었다.

[0812] **제조 138**: 7-메톡시-4-(3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

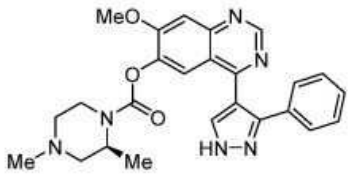


[0813]

[0814] MeCN(5.0 mL) 중의 7-메톡시-4-(3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조**

110, 100 mg, 0.248 mmol), (2S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르보닐 클로라이드(43 mg, 0.248 mmol) 및 K_2CO_3(68 mg, 0.497 mmol)의 혼합물을 0℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 DCM 중의 5% MeOH를 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하여 표제 화합물, 100 mg, 수율 = 74%를 밝은 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 543 $[M+H]^+$.

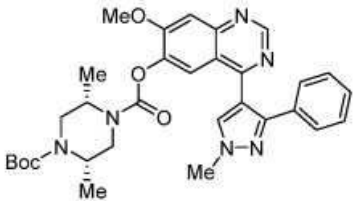
[0815] **제조 139**: 7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (S)-2,4-디메틸 피페라진-1-카르복실레이트



[0816]

[0817] DCM(5 mL) 중의 7-메톡시-4-(3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(**제조 138**, 100 mg, 0.184 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA(2 mL)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시키고, 잔류물을 DCM으로 희석하고, 포화 수성 Na_2CO_3으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 건조시켜서 표제 화합물, 100 mg, 조 물질을 밝은 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 459 $[M+H]^+$.

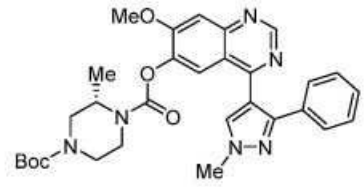
[0818] **제조 140**: 1-(tert-부틸) 4-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)(2S,5S)-2,5-디메틸피페라진-1,4-디카르복실레이트



[0819]

[0820] DMF(2 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 86**, 100 mg, 0.301 mmol) 및 tert-부틸 (2S,5S)-4-(클로로카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(**제조 58**, 166.54 mg, 0.602 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3(83.17 mg, 0.602 mmol)를 첨가하고, 반응물을 80℃에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(150 mg, 조 물질)을 황색 고체로 제공하였다.

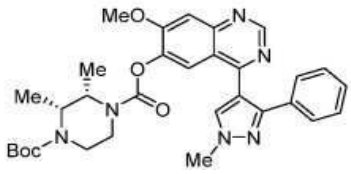
[0821] **제조 141**: 4-(tert-부틸) 1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일) (S)-2-메틸피페라진-1,4-디카르복실레이트



[0822]

[0823] 표제 화합물은 **제조 140**에 기술된 절차를 따라서 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 86**) 및 tert-부틸 (2S)-4-(클로로카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트로부터 황색 고체, 100 mg, 조 물질로 얻었다.

[0824] **제조 142**: 1-(tert-부틸) 4-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일) (2R,3S)-2,3-디메틸피페라진-1,4-디카르복실레이트

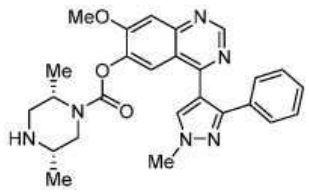


[0825]

[0826] 파트 1: THF(20 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 86**, 500 mg, 1.50 mmol) 및 DIPEA(291.65 mg, 2.26 mmol)의 용액에 트리포스겐(1.050 g, 3.54 mmol)을 0℃에서 적가하고, 반응물을 25℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 카르보노클로리데이트(500 mg, 조 물질)를 황색 고체로 제공하였고, 이것을 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0827] 파트 2: DCM(2 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 카르보노클로리데이트(200 mg, 0.507 mmol) 및 (2R,3S)-tert-부틸 2,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(54.28 mg, 0.253 mmol)의 용액에 TEA(102.52 mg, 1.01 mmol)를 첨가하고, 반응물을 25℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 *prep*-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3)-MeCN]; B%: 30%-60%, 10 min)로 정제하여 표제 화합물(80 mg, 27.6% 수율)을 백색 고체로 제공하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.18(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.40-7.34(m, 3H), 7.23-7.18(m, 3H), 6.80-6.73(m, 1H), 4.06(s, 3H), 4.05-4.01(m, 1H), 3.98(s, 3H), 3.97-3.92(m, 1H), 3.72-3.63(m, 2H), 3.57-3.44(m, 2H), 1.50(s, 9H), 1.36(d, 3H), 1.29(d, 3H).

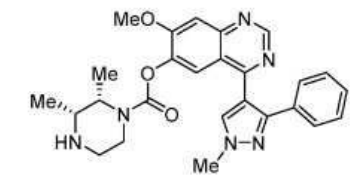
[0828] **제조 143**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2S,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



[0829]

[0830] HCl/EtOAc(5.0 mL) 중의 1-(tert-부틸) 4-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일) (2S,5S)-2,5-디메틸피페라진-1,4-디카르복실레이트(**제조 140**, 150 mg, 0.262 mmol)의 혼합물을 20℃에서 20 min 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um; 이동상: [물(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-MeCN]; B%: 20%-45%, 8 min)로 정제하여 표제 화합물, 66.30 mg, 53.6% 수율을 담황색 고체로 제공하였다. 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.20(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.43-7.40(m, 3H), 7.25-7.23(m, 3H), 4.33-4.27(m, 1H), 4.09(s, 3H), 4.02(s, 3H), 3.92-3.84(m, 1H), 3.13-3.07(m, 1H), 2.89(br d, 1H, J = 12.4Hz), 2.84-2.67(m, 2H), 1.35(br dd, 3H, J = 18.0, 6.8Hz), 1.14-1.13 (m, 3H).

[0831] **제조 144**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2S,3R)-2,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

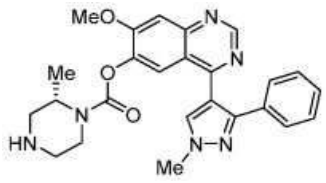


[0832]

[0833] 표제 화합물은 **제조 143**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 1-(tert-부틸) 4-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일) (2R,3S)-2,3-디메틸피페라진-1,4-디카르복실레이트(**제조 142**)로부터 황색 고체, 36.2 mg, 58% 수율로 얻었다.

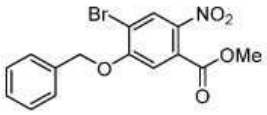
[0834] **제조 145**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (S)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 트

리플루오로아세테이트

[0835] 

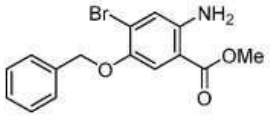
[0836] DCM(1.5 mL) 중의 4-(tert-부틸) 1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일) (S)-2-메틸피페라진-1,4-디카르복실레이트(**제조 141**, 100 mg, 0.179 mmol)의 혼합물에 TFA(0.5 mL)를 첨가하고, 반응물을 20℃에서 0.5 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물(120 mg, 조 물질)을 황색 오일로 제공하였다.

[0837] **제조 146**: 메틸 5-(벤질옥시)-4-브로모-2-니트로벤조에이트

[0838] 

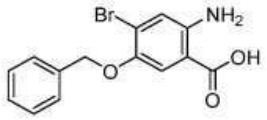
[0839] THF(200 mL) 중의 페닐메탄올(7.76 g, 71.8 mmol)의 혼합물에 0℃에서 NaH(1.72 g, 71.8 mmol)를 첨가하고, 용액을 0℃에서 15 min 동안 교반한 다음, 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-니트로벤조에이트(10 g, 35.9 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중의 50% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물, 6 g, 수율: 45.8%를 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 366 $[M+H]^+$.

[0840] **제조 147**: 메틸 2-아미노-5-(벤질옥시)-4-브로모벤조에이트

[0841] 

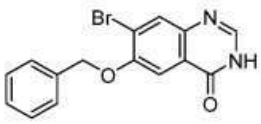
[0842] EtOH(100 mL) 및 물(10 mL) 중의 메틸 5-(벤질옥시)-4-브로모-2-니트로벤조에이트(**제조 146**, 6 g, 16.3 mmol), Fe(13.6 g, 244 mmol) 및 HCl(8.54 g, 244 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 증발시켰다. 조 고체를 DCM(100 mL)으로 희석하고, $NaHCO_3$으로 염기성화하고, DCM으로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과한 다음, 농축하여 표제 화합물, 5 g, 91.4% 수율을 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 336 $[M+H]^+$.

[0843] **제조 148**: 2-아미노-5-(벤질옥시)-4-브로모벤조산

[0844] 

[0845] THF/H_2O 중의 메틸 2-아미노-5-(벤질옥시)-4-브로모벤조에이트(**제조 147**, 5 g, 14.8 mmol)의 용액에 LiOH(1.06 g, 44.4 mmol)를 첨가하고, 반응물을 25℃에서 4 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 물(100 mL)로 희석하고, EtOAc(2x50 mL)로 추출하고, 유기 층을 합쳤다. 결과적으로 얻은 용액을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4으로 건조시키고, 감압 하에서 증발시켜 표제 화합물, 4 g, 84.0%를 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 322 $[M+H]^+$.

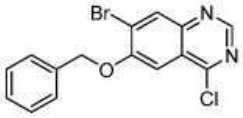
[0846] **제조 149**: 6-(벤질옥시)-7-브로모퀴나졸린-4(3H)-온



[0847]

[0848] EtOH(100 mL) 중의 2-아미노-5-(벤질옥시)-4-브로모벤조산(**제조 148**, 4 g, 12.4 mmol)의 용액에 에탄이미드아미드(3.60 g, 62.0 mmol)를 첨가하고, 반응물을 80℃에서 16 h 동안 교반하였다. 용액을 진공에서 농축하고, 물을 첨가하고, 결과적으로 얻은 고체를 여과하여 표제 화합물을 황색 고체, 3.5 g, 85.3%로 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 322 $[M+H]^+$.

[0849] **제조 150**: 6-(벤질옥시)-7-브로모-4-클로로퀴나졸린



[0850]

[0851] MeCN(100 mL) 중의 6-(벤질옥시)-7-브로모-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(**제조 149**, 3.5 g, 10.5 mmol)의 용액에 TEA(6.36 g, 63.0 mmol), 이어서 포스포로일 트리클로라이드(8.04 g, 52.5 mmol)를 첨가하고, 반응물을 80℃에서 3 h 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 중탄산나트륨 용액에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 용매를 증발시켜 건조시켰다. 조 생성물을 실리카겔에서 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 2:1)로 정제하여 표제 화합물, 2.0 g, 54.4%를 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 350 $[M+H]^+$.

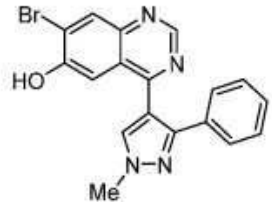
[0852] **제조 151**: 6-(벤질옥시)-7-브로모-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[0853]

[0854] DMSO(20 mL) 중의 6-(벤질옥시)-7-브로모-4-클로로퀴나졸린(**제조 150**, 699 mg, 2 mmol), 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(625 mg, 2.20 mmol), $Pd(PPh_3)_4$(346 mg, 0.30 mmol) 및 K_3PO_4(805 mg, 3.80 mmol)의 혼합물을 3 h 동안 80℃로 가열하였다. rt으로 냉각시킨 후, 혼합물을 5% NaOH(수성)(50 mL)로 켄칭시켰다. 혼합물을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하고, 유기 층을 합치고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/EtOAc = 1:1에서부터 DCM/MeOH = 15:1까지)로 정제하여 표제 화합물, 300 mg을 황색 고체로 제공하였다.

[0855] **제조 152**: 7-브로모-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올



[0856]

[0857] TFA(20 mL) 중의 6-(벤질옥시)-7-브로모-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 151**, 282 mg, 0.6 mmol)의 용액을 3 h 동안 80℃로 가열하였다. rt으로 냉각시킨 후, 혼합물을 감압 하에 증발시켜 표제 화합물(190 mg, 83%)을 황색 시럽으로 제공하였다.

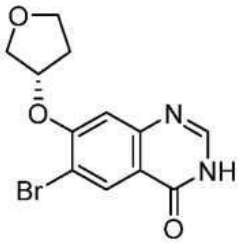
[0858] **제조 153**: 7-브로모-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (S)-2,4-디메틸 피페라진-1-카르복실레이트



[0859]

[0860] MeCN(5 mL) 중의 7-브로모-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 152**, 190 mg, 0.5 mmol), (2S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르보닐 클로라이드(176 mg, 1 mmol) 및 K_2CO_3(207 mg, 1.5 mmol)의 혼합물을 3 h 동안 80℃로 가열하였다. 냉각된 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 prep-TLC(DCM/MeOH = 15:1)로 정제하여 표제 화합물(200 mg, 76.9%)을 황색 시럽으로 제공하였다. LCMS m/z = 521 $[M+H]^+$.

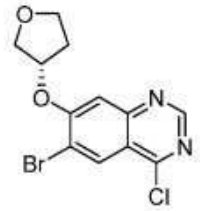
[0861] **제조 154**: (S)-6-브로모-7-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-4(3H)-온



[0862]

[0863] DMF(10 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온(200 mg, 0.826 mmol) 및 (S)-테트라히드로푸란-3-올(145 mg, 1.65 mmol)의 용액에 NaH(60%, 66 mg, 1.65 mmol)를 rt에서 첨가하고, 반응물을 80℃에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, DCM으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(180 mg, 수율: 70%)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 311, 313 $[M+H]^+$.

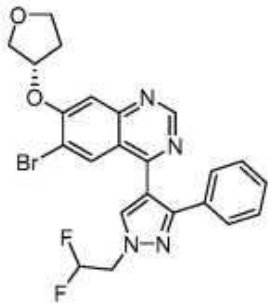
[0864] **제조 155**: (S)-6-브로모-4-클로로-7-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린



[0865]

[0866] $POCl_3$(5 mL) 중의 (S)-6-브로모-7-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-4(3H)-온(**제조 154**, 180 mg, 0.579 mmol)의 용액을 100℃에서 3 h 동안 교반하였다. 냉각된 반응물을 농축하여 건조시킨 다음, 잔류물을 DCM(5 mL)으로 희석하였다. 결과적으로 얻은 용액을 포화 Na_2CO_3(수성)(30 mL)으로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 건조시켜서 표제 화합물(200 mg, 조 물질)을 갈색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 330 $[M+H]^+$.

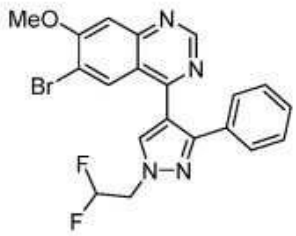
[0867] **제조 156**: (S)-6-브로모-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린



[0868]

[0869] 표제 화합물은 **제조 90**에 기술된 절차를 따라서 (S)-6-브로모-4-클로로-7-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린(**제조 155**) 및 1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 41**)로부터 황색 고체, 150 mg, 50% 수율로 얻었다. LCMS: m/z = 501, 503 $[M+H]^+$.

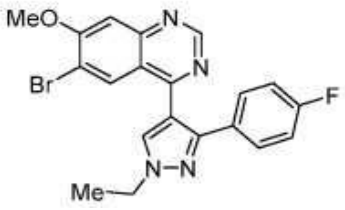
[0870] **제조 157**: 6-브로모-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린



[0871]

[0872] 표제 화합물은 **제조 90**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 6-브로모-4-클로로-7-메톡시퀴나졸린 및 1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 41**)로부터 400 mg, 90% 수율로 얻었다. LCMS: m/z = 445, 447 $[M+H]^+$.

[0873] **제조 158**: 6-브로모-4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린



[0874]

[0875] 표제 화합물은 **제조 90**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 44**) 및 6-브로모-4-클로로-7-메톡시퀴나졸린으로부터 밝은 황색 고체, 50 mg, 37% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 427 $[M+H]^+$.

[0876] **제조 159**: 6-브로모-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시퀴나졸린

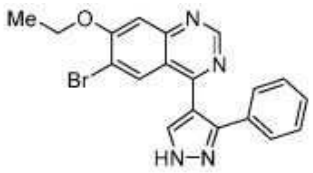


[0877]

[0878] $Pd(dppf)Cl_2$(76.0 mg, 0.104 mmol) 및 K_2CO_3(215 mg, 1.56 mmol)를 디옥산/H_2O(10 mL/2.5 mL) 중의 6-브로모-4-클로로-7-에톡시퀴나졸린(**제조 89**, 300 mg, 1.04 mmol) 및 1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 41**, 380 mg, 1.14 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(100 mL x 3) 및 염수(100 mL)로 순차적으

로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 PE:EtOAc = 1:1로 용출하는 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물, 360 mg(75.4%)을 밝은 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 458 $[M+H]^+$.

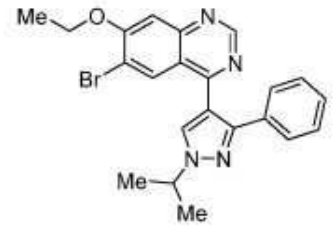
[0879] **제조 160**: 6-브로모-7-에톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[0880]

[0881] DCM(9 mL) 중의 6-브로모-7-에톡시-4-(3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 95**, 600 mg, 1.25 mmol)의 용액에 TFA(3 mL)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 농축하여 건조시키고, 잔류물을 포화 수성 Na_2CO_3으로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 건조시켜서 표제 화합물, 400 mg, 수율 = 80%를 밝은 황색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 395, 397 $[M+H]^+$.

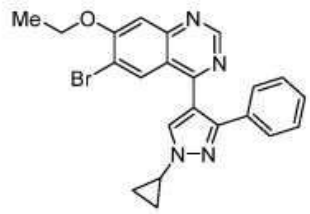
[0882] **제조 161**: 6-브로모-7-에톡시-4-(1-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[0883]

[0884] DMF(10 mL) 중의 6-브로모-7-에톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 160**, 200 mg, 0.505 mmol) 및 2-아이오도프로판(171 mg, 1.01 mmol)의 혼합물에 NaH(24.2 mg, 1.01 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 얼음-물로 켄칭시킨 다음, 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(150 mg, 수율 = 68%)을 밝은 황색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 437, 439 $[M+H]^+$.

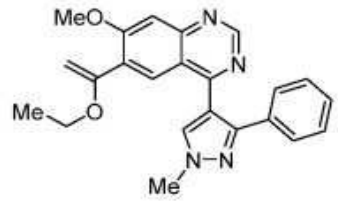
[0885] **제조 162**: 6-브로모-4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시퀴나졸린



[0886]

[0887] DCE(15 mL) 중의 $Cu(OAc)_2$(92 mg, 0.760 mmol) 및 바이피리딘(118 mg, 0.760 mmol)의 혼합물을 80℃에서 30 min 동안 교반한 다음, 냉각되도록 두었다. 6-브로모-7-에톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 160**, 150 mg, 0.380 mmol), 시클로프로필보론산(65 mg, 0.760 mmol) 및 Na_2CO_3(80 mg, 0.760 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃에서 O_2 분위기 하에 4 h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시키고, 잔류물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(80 mg, 수율: 48%)을 밝은 황색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 435, 437 $[M+H]^+$.

[0888] **제조 163**: 6-(1-에톡시비닐)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

[0889] 

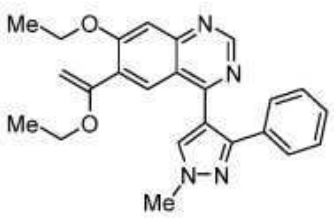
[0890] 디옥산/H_2O(20 mL/5 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트(**제조 116**, 1 g, 2.15 mmol)의 용액에 트리부틸(1-에톡시에테닐)스타난(776 mg, 2.15 mmol), K_2CO_3(593 mg, 4.30 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(171 mg, 0.21 mmol)을 N_2 하에 첨가하고, 반응물을 100℃에서 4 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 rt으로 냉각시킨 다음, 물(25 mL)로 희석하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(2x40 mL)로 추출하고, 유기 층을 합쳤다. 결과적으로 얻은 혼합물을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 생성물을 PE:EtOAc(1:1)을 이용하여 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물, 600 mg(72.2%)을 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 387 $[M+H]^+$.

[0891] **제조 164**: 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(1-에톡시비닐)-7-메톡시퀴나졸린

[0892] 

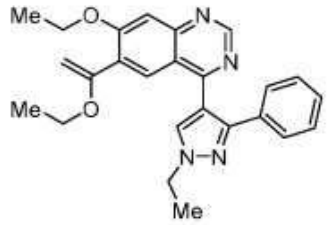
[0893] 표제 화합물은 **제조 163**에 기술된 절차를 따라서 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트(**제조 117**)로부터 백색 고체, 211 mg, 48%로 얻었다. LCMS m/z = 437 $[M+H]^+$.

[0894] **제조 165**: 7-에톡시-6-(1-에톡시비닐)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

[0895] 

[0896] 디옥산(15 mL) 중의 6-브로모-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 90**, 200 mg, 0.488 mmol), (1-에톡시에테닐)트리에틸스타난(270 mg, 0.976 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(30 mg, 0.043 mmol) 및 Cs_2CO_3(317 mg, 0.976 mmol)의 혼합물을 100℃에서 4 h 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 15:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(160 mg, 수율: 75.8%)을 회황색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 401 $[M+H]^+$.

[0897] **제조 166**: 7-에톡시-6-(1-에톡시비닐)-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

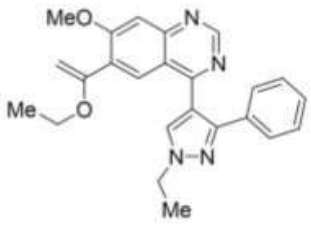
[0898] 

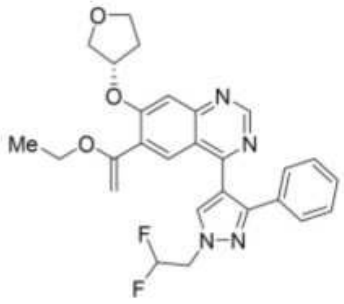
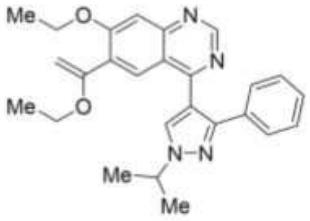
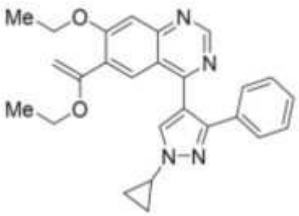
[0899] 디옥산(15 mL) 중의 6-브로모-7-에톡시-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 93**, 180 mg, 0.425 mmol), 트리부틸(1-에톡시에테닐)스타난(230 mg, 0.637 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(29.8 mg, 0.0425 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2 h 동안 교반하고, 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(130 mg, 74%)을 밝은 황색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 415 $[M+H]^+$.

[0900] **제조 167 내지 171**

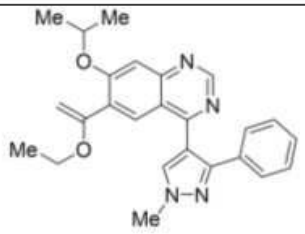
[0901] 다음 표의 화합물은 **제조 166**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 적절한 6-브로모퀴나졸린 및 트리부틸(1-에톡시에테닐)스타난으로부터 제조하였다.

[0902]

제조 번호	명칭, 구조, 출발물질 (SM), 데이터
167	6-(1-에톡시비닐)-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린  SM: 6-브로모-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린 (**제조 94**).

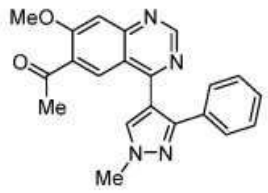
	황색 고체, 240 mg, 90% 수율. LCMS m/z = 401 $[M+H]^+$
168	(S)-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(1-에톡시비닐)-7-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린  SM: (S)-6-브로모-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린 (**제조 156**) 110 mg, 수율=75%, 밝은 황색 고체. LCMS: m/z = 493 $[M+H]^+$.
169	7-에톡시-6-(1-에톡시비닐)-4-(1-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린  SM: 6-브로모-7-에톡시-4-(1-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린 (**제조 161**) 120 mg, 55% 수율. LCMS m/z = 429 $[M+H]^+$
170	4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시-6-(1-에톡시비닐)퀴나졸린  SM: 6-브로모-4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시퀴나졸린 (**제조 162**) 황색 고체, 125 mg, 85%. LCMS m/z = 427 $[M+H]^+$
171	6-(1-에톡시비닐)-7-이소프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

[0903]

	 SM: 6-브로모-7-이소프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린 (**제조 102**) 밝은 황색 고체, 300 mg, 85% 수율. LCMS m/z = 415 $[M+H]^+$

[0904]

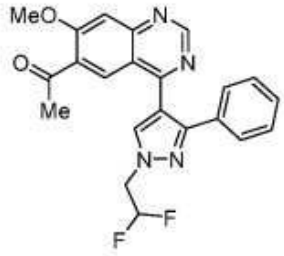
[0905] **제조 172**: 1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-온



[0906]

[0907] TFA(3.0 mL) 및 DCM(3.0 mL) 중의 6-(1-에톡시비닐)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 163**, 150 mg, 0.388 mmol)의 혼합물을 25℃에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 황색 고체, 120 mg, 86.3%로 제공하였다. LCMS m/z = 359 $[M+H]^+$.

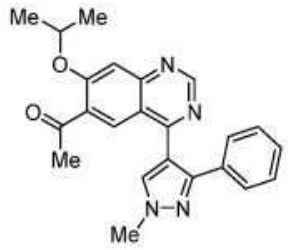
[0908] **제조 173**: 1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-온



[0909]

[0910] 1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-온은 **제조 172**에 기술된 절차를 따라서 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(1-에톡시비닐)-7-메톡시퀴나졸린(**제조 164**)으로부터 얻었다. LCMS m/z = 409 $[M+H]^+$.

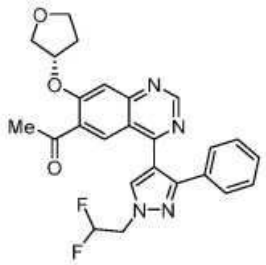
[0911] **제조 174**: 1-(7-이소프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-온



[0912]

[0913] 표제 화합물은 **제조 172**에 기술된 절차를 따라서 6-(1-에톡시비닐)-7-이소프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 171**)으로부터 밝은 황색 고체로 얻었다. LCMS m/z = 387 $[M+H]^+$.

[0914] **제조 175**: (S)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)에탄-1-온

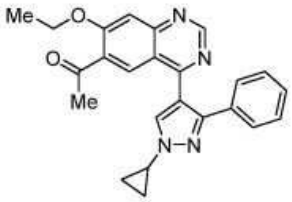


[0915]

[0916] DCM(12 mL) 및 TFA(4 mL) 중의 (S)-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(1-에톡시비닐)-7-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린(**제조 168**, 110 mg, 0.223 mmol)의 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반한 다음, 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 DCM:MeOH = 30:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(90 mg, 수

율 = 86%)을 밝은 황색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 465 $[M+H]^+$.

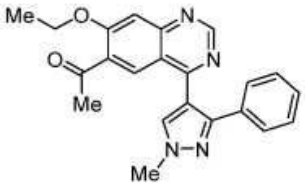
[0917] **제조 176**: 1-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-온



[0918]

[0919] 표제 화합물은 **제조 175**에 기술된 절차를 따라서 4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시-6-(1-에톡시비닐)퀴나졸린(**제조 170**)으로부터 회백색 고체, 95 mg, 81% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 399 $[M+H]^+$.

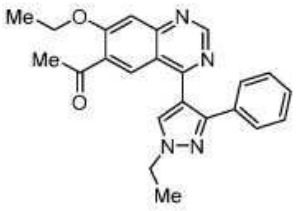
[0920] **제조 177**: 1-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-온



[0921]

[0922] TFA(2 mL) 및 DCM(10 mL) 중의 7-에톡시-6-(1-에톡시비닐)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 165**, 260 mg, 0.601 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2 h 동안 교반하고, 혼합물을 진공 농축하였다. 잔류물을 포화 수성 Na_2CO_3으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 건조시켜서 표제 화합물(240 mg, 수율: 99.1%)을 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 373 $[M+H]^+$.

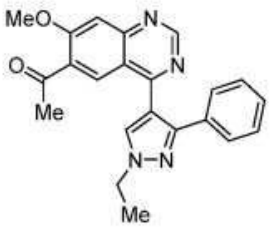
[0923] **제조 178**: 1-(7-에톡시-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-온



[0924]

[0925] 표제 화합물은 **제조 177**에 기술된 절차를 따라서 7-에톡시-6-(1-에톡시비닐)-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 166**)으로부터 회백색 고체, 100 mg, 82% 수율로 얻었다. LCMS: m/z = 387 $[M+H]^+$.

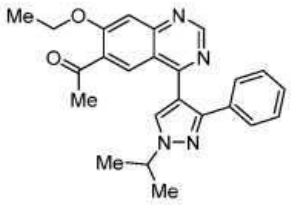
[0926] **제조 179**: 1-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-온



[0927]

[0928] 표제 화합물은 **제조 177**에 기술된 절차를 따라서 6-(1-에톡시비닐)-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린(**제조 167**)으로부터 황색 고체, 140 mg, 68% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 373 $[M+H]^+$.

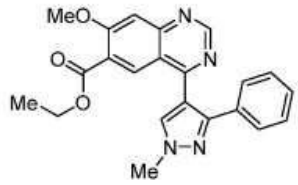
[0929] **제조 180**: 1-(7-에톡시-4-(1-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-온



[0930]

[0931] DCM(10 mL) 및 TFA(2 mL) 중의 7-에톡시-6-(1-에톡시비닐)-4-(1-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 169**, 120 mg, 0.238 mmol)의 용액을 25℃에서 2 h 동안 교반한 다음, 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 포화 수성 Na_2CO_3으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 건조시키고, DCM:MeOH = 40:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(76 mg, 수율: 57.3%)을 황색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 401 $[M+H]^+$.

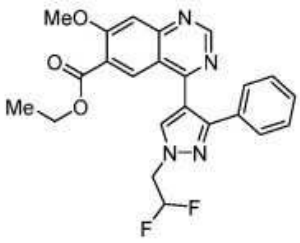
[0932] **제조 181**: 에틸 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-카르복실레이트



[0933]

[0934] 디옥산(6 mL) 중의 6-(1-에톡시비닐)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 163**, 150 mg, 0.388 mmol)의 용액에 물(2 mL) 중의 $NaIO_4$(166 mg, 0.776 mmol)의 용액을 첨가한 다음, $KMnO_4$(12.2 mg, 0.078 mmol)를 배치 방식으로 첨가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 25℃에서 2 h 동안 교반한 다음, DCM(2x20 mL)으로 추출하고, 유기 층을 합쳤다. 결과적으로 얻은 혼합물을 H_2O(2x20 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 TLC DCM:MeOH = 10:1로 정제하여 표제 화합물, 100 mg(66.6%)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 389 $[M+H]^+$.

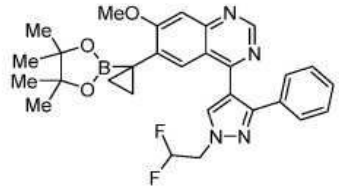
[0935] **제조 182**: 에틸 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-카르복실레이트



[0936]

[0937] 에틸 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-카르복실레이트는 **제조 181**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(1-에톡시비닐)-7-메톡시퀴나졸린(**제조 164**)으로부터 백색 고체, 100 mg, 수율 66.6%로 제공하였다. LCMS m/z = 439 $[M+H]^+$.

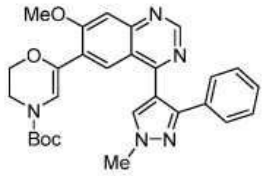
[0938] **제조 183**: 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시-6-(1-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로프로필)퀴나졸린



[0939]

[0940] Cs_2CO_3(5.11 g, 15.7 mmol)를 디옥산/H_2O(50 mL/5 mL) 중의 cataCXium A Pd G3(389 mg, 0.524 mmol), 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트(**제조 117**, 2.7 g, 5.24 mmol) 및 2,2'-(시클로프로판-1,1-디일)비스(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란)(4.61 g, 15.7 mmol)에 첨가하고, 반응물을 100℃에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(300 mL)로 희석하고, 염수(100 mL x 2)로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 25:1로 용출하는 실리카겔 컬럼으로 정제하여 표제 화합물, 2.4 g을 황색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 533$[M+H]^+$.

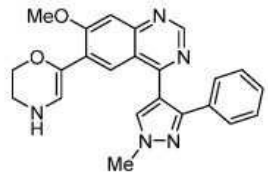
[0941] **제조 184**: tert-부틸 6-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트



[0942]

[0943] $Pd(dppf)Cl_2$(36.9 mg, 0.051 mmol) 및 K_2CO_3(104 mg, 0.757 mmol)를 rt에서 H_2O(1 mL) 및 디옥산(4 mL) 중의 6-브로모-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 91**, 200 mg, 0.505 mmol) 및 tert-부틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트(188 mg, 0.606 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 N_2 하에 가열하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x50 mL)로 추출하고, 합친 유기 층을 (Na_2SO_4)으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물, 150 mg(59%)을 황색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 500 $[M+H]^+$.

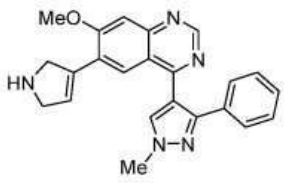
[0944] **제조 185:** 6-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-옥사진 트리플루오로아세테이트



[0945]

[0946] TFA(2 mL)를 DCM(5 mL) 중의 tert-부틸 6-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트(**제조 184**, 60 mg, 0.12 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하여 표제 화합물, 40 mg(83%)을 황색 오일로 제공하였다. LCMS: m/z = 400 $[M+H]^+$.

[0947] **제조 186**: 6-(2,5-디히드로-1H-피롤-3-일)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린 트리플루오로아세테이트

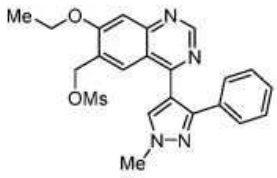


[0948]

[0949] 6-브로모-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 91**, 50 mg, 0.126 mmol), $Pd(PPh_3)_4$(14.62 mg, 0.013 mmol), THF(0.5 mL), K_3PO_4(126 μL, 0.253 mmol) 및 tert-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트(56 mg, 0.19 mmol)의 혼합물을 80℃에서 교반하였다.

냉각된 혼합물을 물 및 DCM으로 희석하고, 층을 분리하고, 유기상을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼(MeOH:DCM)으로 정제하여 tert-부틸 3-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트를 제공하였다. 이것을 TFA(1 mL)에 용해하고, 용액을 rt에서 밤새 교반하였다. 용액을 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 제공하였다.

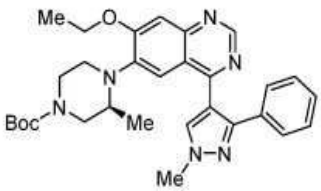
[0950] **제조 187**: (7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)메틸 메탄술포네이트



[0951]

[0952] 메탄술포닐 클로라이드(155 mg, 1.25 mmol)를 DCM(10 mL) 중의 (7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)메탄올(실시예 **99**, 300 mg, 0.832 mmol)및 TEA(251 mg, 2.49 mmol)의 얼음 냉각 용액에 적가하고, 반응물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(3x50 mL)로 추출하고, 합친 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(200 mg)을 황색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 439 $[M+H]^+$.

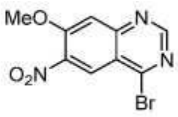
[0953] **제조 188**: tert-부틸 (S)-4-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트



[0954]

[0955] PEPPSI Pd-Ipent-O-Picoline(40.9 mg, 0.049 mmol) 및 Cs_2CO_3(318 mg, 0.976 mmol)를 디옥산(10 mL) 중의 6-브로모-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 90**, 200 mg, 0.488 mmol) 및 tert-부틸 (3S)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(195 mg, 0.976 mmol)에 첨가하고, 반응물을 N_2 하에 16 h 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(100 mL x 3) 및 포화 염수(100 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하여 표제 화합물, 220 mg, 85.6%를 밝은 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 529 $[M+H]^+$.

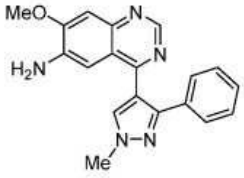
[0956] **제조 189**: 4-브로모-7-메톡시-6-니트로퀴나졸린



[0957]

[0958] 포스포로일 트리브로마이드(2.59 g, 9.04 mmol)를 rt에서 MeCN(10 mL) 중의 7-메톡시-6-니트로-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(1 g, 4.52 mmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 1 h 동안 90℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 100 g의 분쇄된 얼음에 붓고, EtOAc(3x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 33% EtOAc/PE)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(350 mg)로 제공하였고, 이것을 사용하였고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0959] **제조 190**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민

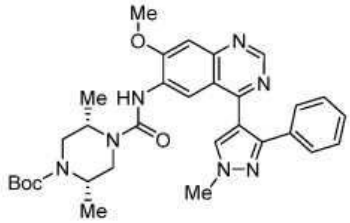


[0960]

[0961] 파트 1: 디옥산/물(10 mL/2.5 mL) 중의 4-브로모-7-메톡시-6-니트로퀴나졸린(**제조 189**, 350 mg, 1.23 mmol), 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(417 mg, 1.47 mmol), K_2CO_3(344 mg, 2.46 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(100 mg, 0.123 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 N_2 하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(3x 30 mL)로 추출하고, 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(15:1 DCM/MeOH)로 정제하여 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-니트로퀴나졸린을 밝은 황색 고체(300 mg)로 제공하였다. LCMS: m/z = 362 $[M+H]^+$.

[0962] 파트 2: EtOH/H_2O(10 mL/2.5 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-니트로퀴나졸린(파트 1, 300 mg, 0.830 mmol), 철(463 mg, 8.30 mmol) 및 NH_4Cl(448 mg, 8.30 mmol)의 혼합물을 1 h 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(12:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(250 mg)로 제공하였다. LCMS: m/z = 332 $[M+H]^+$.

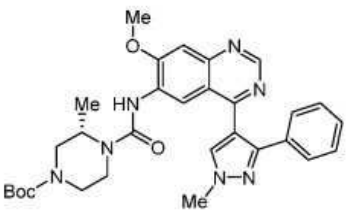
[0963] **제조 191**: tert-부틸 (2S,5S)-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



[0964]

[0965] DCM(2 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 70.0 mg, 0.211 mmol)의 용액에 0℃에서 피리딘(33.42 mg, 0.422 mmol) 및 4-니트로페닐 클로로포르메이트(63.87 mg, 0.317 mmol)를 첨가하고, 반응물을 25℃에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(2 mL) 중의 tert-부틸 (2S, 5S)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(226.35 mg, 1.06 mmol) 및 TEA(64.13 mg, 0.634 mmol)의 용액에 적가하고, 반응물을 45℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 prep-TLC(PE/EtOAc = 0:1)로 정제하여 표제 화합물(70 mg, 58 %)을 황색 검으로 제공하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.08-9.02(m, 1H), 8.72(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.41-7.38(m, 2H), 7.34(s, 1H), 7.22-7.14(m, 4H), 4.28(d, 1H), 4.08(d, 6H), 4.00-3.94(m, 1H), 2.98(d, 2H), 2.89-2.82(m, 2H), 1.25(d, 6H), 1.20(s, 9H).

[0966] **제조 192**: tert-부틸 (S)-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트

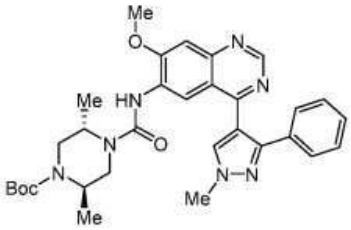


[0967]

[0968] 표제 화합물은 **제조 191**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**), 4-니트로페닐 클로로포르메이트 및 tert-부틸 (3S)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트로

부터 황색 고체, 50 mg, 30% 수율로 얻었다.

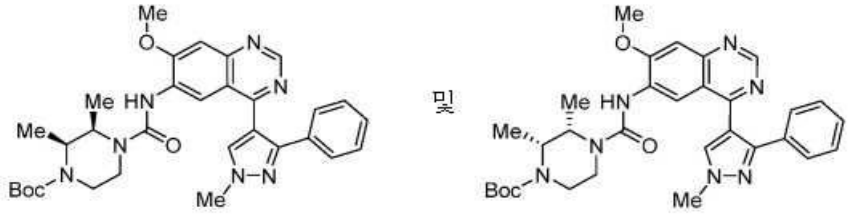
[0969] **제조 193**: tert-부틸 (2R,5S)-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



[0970]

[0971] 표제 화합물은 **제조 191**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**), 4-니트로페닐 클로로포르메이트 및 tert-부틸 (2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트로부터 황색 고체, 190 mg, 55% 수율로 얻었다.

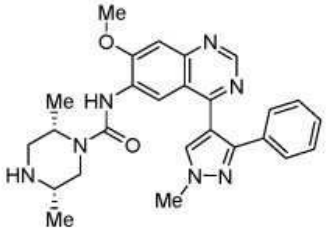
[0972] **제조 194**: tert-부틸 (2S,3R)-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)-2,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 또는 tert-부틸 (2S,3R)-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)-2,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



[0973]

[0974] 표제 화합물의 라세미체는 **제조 191**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**), 4-니트로페닐 클로로포르메이트 및 시스-tert-부틸 2,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트로부터 황색 고체로 얻었다. LCMS m/z = 486 $[M+H]^+$. 이것을 Prep-Chiral-SFC 컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm*30mm, 10 um); 이동상: CO_2의 경우 A 및 IPA의 경우 B(0.1%NH_4OH); 구배: B%=15% 등용매 용출 모드; 유속: 60 g/min으로 추가로 정제하여 피크 1, (10.0 mg, 6%) 및 피크 2(10.0 mg, 6%), **제조 194**, tert-부틸 (2S,3R)-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)-2,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 또는 tert-부틸 (2S,3R)-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)-2,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트를 제공하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.99(s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.31-7.34(m, 2H), 7.16-7.22(m, 2H), 7.10-7.13(m, 3H), 4.21-4.25(m, 1H), 4.03(s, 1H), 4.01(s, 3H), 4.00(s, 3H), 3.72-3.90(m, 2H), 3.55-3.63(m, 1H), 3.36-3.47(m, 2H), 1.41(s, 9H), 1.27(d, 3H), 1.23 (d, 3H).

[0975] **제조 195**: (2S,5S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복스아미드 포르메이트

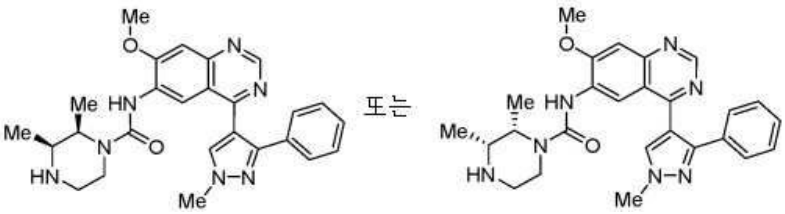


[0976]

[0977] HCl/EtOAc (10 mL) 중의 tert-부틸 (2S,5S)-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (**제조 191**, 70.0 mg, 0.122 mmol)을 25℃에서 5 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10um; 이동상:

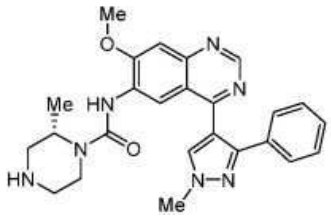
[물 (0.2%FA)-MeCN]; B%:1%-50%, 8 min)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체(11.7 mg, 18%)로 제공하였다. LCMS m/z = 472 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.07(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.38-7.44(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.25(s, 2H), 7.19(d, 3H), 4.15-4.26(m, 1H), 4.10(s, 3H), 4.08(s, 3H), 3.83(d, 1H), 2.98-3.15(m, 2H), 2.75-2.96(m, 2H), 1.38(d, 3H), 1.27(d, 3H).

[0978] **제조 196**: (2R,3S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2,3-디메틸피페라진-1-카르복스아미드 또는 (2S,3R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2,3-디메틸피페라진-1-카르복스아미드

[0979] 

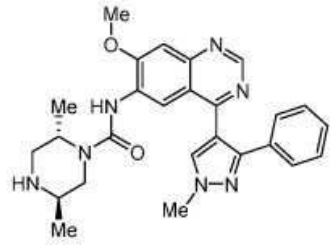
[0980] HCl/EtOAc(2 mL) 중의 tert-부틸 (2S,3R)-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)-2,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 또는 tert-부틸 (2S,3R)-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)-2,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 **제조 194**(10.0 mg, 0.0175 mmol)의 용액을 25℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um; 이동상: [물-(0.05%NH_3H_2O + 10mM NH_4HCO_3)-MeCN]; B%: 20%-45%, 8 min)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(2.60 mg, 30%)로 제공하였다. LCMS m/z = 472 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.04(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.37-7.41(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.22-7.24(m, 1H), 7.15-7.18(m, 3H), 4.06(s, 3H), 3.99-4.05(m, 5H), 3.63-3.74(m, 1H), 2.98-3.17(m, 3H), 2.81-2.88(m, 1H), 1.18(d, 3H, J = 6.8Hz), 1.10(d, 3H, J = 7.2Hz).

[0981] **제조 197**: (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸피페라진-1-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트

[0982] 

[0983] TFA(0.2 mL) 및 DCM(1 mL) 중의 tert-부틸 (S)-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(**제조 192**, 50 mg, 0.090 mmol)의 혼합물을 25℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 오일(20 mg, 조 물질)로 제공하였다.

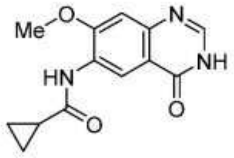
[0984] **제조 198**: (2S,5R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복스아미드

[0985] 

[0986] DCM(2 mL) 및 TFA(0.4 mL) 중의 tert-부틸 (2R,5S)-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(**제조 193**, 190 mg, 0.332 mmol)의 혼합물을 25℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18

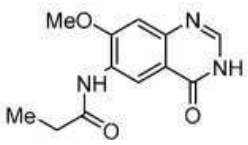
100*30mm*10um; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3)-MeCN]; B%:12%-42%, 10 min)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(22.1 mg, 13% 수율)로 제공하였다. LCMS m/z = 472 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.10(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.17(d, 1H), 7.90(s, 1H), 7.41(dd, 2H), 7.38(s, 1H), 7.22-7.20(m, 3H), 6.89(d, 1H), 4.23(s, 1H), 4.11(d, 6H), 3.62(d, 1H), 3.52-3.47(m, 1H). 3.44(s, 1H), 3.37(dd, 1H), 2.79(dd, 1H), 1.40(d, 3H), 1.34(d, 3H).

[0987] **제조 199**: N-(7-메톡시-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-일)시클로프로판카르복스아미드

[0988] 

[0989] 시클로프로판카르보닐 클로라이드(6.54 g, 62.6 mmol)를 0℃에서 DCM(35 mL) 중의 6-아미노-7-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(4 g, 20.9 mmol) 및 TEA(11.9 g, 104 mmol)에 적가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 고체를 여과하고, EtOAc(20 mL)로 세척하여 표제 화합물(3.9 g, 수율: 97%)을 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 260 $[M+H]^+$.

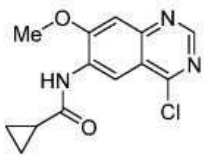
[0990] **제조 200**: N-(7-메톡시-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-일)프로피온아미드

[0991] 

[0992] 파트 1. Fe(804 mg, 14.4 mmol) 및 NH_4Cl(163 mg, 14.4 mmol)을 EtOH/H_2O(10 mL/2 mL) 중의 7-메톡시-6-니트로퀴나졸린-4(3H)-온(400 mg, 1.8 mmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 2 h 동안 80℃로 가열하였다. 반응물을 여과하고, 여과액을 진공에서 농축하고, 잔류물을 prep-TLC(15:1 DCM/MeOH)로 정제하여 6-아미노-7-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온을 백색 고체(300 mg)로 제공하였고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0993] 파트 2. 무수 프로피온산(5 mL) 중의 6-아미노-7-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(파트 1, 300 mg, 1.56 mmol)의 용액을 2 h 동안 120℃로 가열하였다. 반응물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(15:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(180 mg, 40%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 248 $[M+H]^+$.

[0994] **제조 201**: N-(4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)시클로프로판카르복스아미드

[0995] 

[0996] $POCl_3$(1.46 g, 9.60 mmol) 및 TEA(1.17 g, 11.5 mmol)를 rt에서 MeCN(15 mL) 중의 N-(7-메톡시-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-일)시클로프로판카르복스아미드(**제조 199**, 500 mg, 1.92 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 80℃로 가열한 다음, 얼음-물에 부었다. Na_2CO_3(1M)을 첨가하여 pH 8을 달성하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc로 추출하고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 5:1 DCM/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(400 mg, 75%)로 제공하였다. LCMS m/z = 278 $[M+H]^+$.

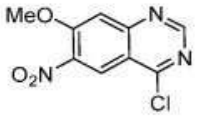
[0997] **제조 202**: N-(4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)프로피온아미드



[0998]

[0999] $POCl_3$(167 mg, 1.09 mmol)을 MeCN(5 mL) 중의 N-(7-메톡시-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-일)프로피온아미드(**제조 200**, 180 mg, 0.727 mmol)에 첨가하고, 1 h 동안 100℃로 가열하였다. 반응물을 0℃에서 H_2O(2 mL)로 켄칭시키고, EtOAc(3x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(15:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체(60 mg, 31%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 266 $[M+H]^+$.

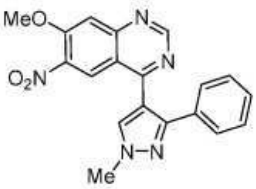
[1000] **제조 203**: 4-클로로-7-메톡시-6-니트로퀴나졸린



[1001]

[1002] 7-메톡시-6-니트로퀴나졸린-4-올(10 g, 45.2 mmol)을 $POCl_3$(165 g, 1.08 mol)에 현탁시키고, 혼합물을 4 h 동안 110℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 DCM(50 mL) 및 수성 $NaHCO_3$(50 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 유기 층을 건조시키고, 증발시켜 건조시켜서 표제 화합물을 황색 고체(7 g, 58%)로 제공하였고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다.

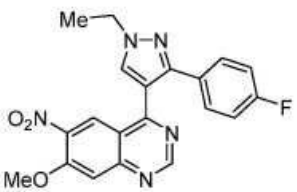
[1003] **제조 204**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-니트로퀴나졸린



[1004]

[1005] 디옥산(10 mL), H_2O(2 mL) 중의 4-클로로-7-메톡시-6-니트로퀴나졸린(**제조 203**, 1.07 g, 3.76 mmol), 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(1 g, 3.76 mmol) 및 Cs_2CO_3(2.45 g, 7.51 mmol)의 혼합물에 Pd-118(122.40 mg, 0.188 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 0-30% EtOAc/PE)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(1 g, 66%)로 제공하였다.

[1006] **제조 205**: 4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시-6-니트로퀴나졸린

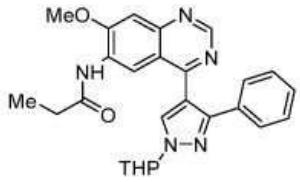


[1007]

[1008] 디옥산(8 mL) 및 H_2O(2 mL) 중의 4-브로모-7-메톡시-6-니트로퀴나졸린(**제조 189**, 200 mg, 0.704 mmol) 및 1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 44**, 222 mg, 0.704 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2(25.7 mg, 0.0352 mmol) 및 K_2CO_3(193 mg, 1.40 mmol)을 25℃에서 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 4 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고, EtOAc(2x 40 mL)로 추출하였다. 합친 유기물을 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을

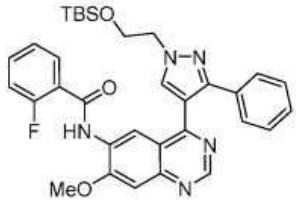
prep-TLC(20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(120 mg, 43%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 394 $[M+H]^+$.

[1009] **제조 206**: N-(7-메톡시-4-(3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드

[1010] 

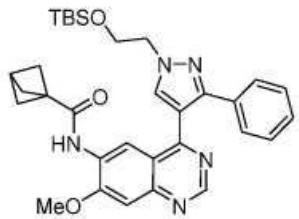
[1011] 디옥산/물(3 mL/0.8 mL) 중의 N-(4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)프로피온아미드(**제조 202**, 60 mg, 0.225 mmol), 3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 42**, 87.5 mg, 0.247 mmol), K_2CO_3(63 mg, 0.450 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(18.3 mg, 0.0225 mmol)의 용액을 80 ℃에서 2 h 동안 N_2 하에서 가열하였다. 반응물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(15:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(20 mg, 19%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 458 $[M+H]^+$.

[1012] **제조 207**: N-(4-(1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로벤즈아미드

[1013] 

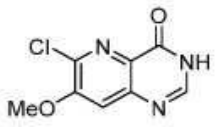
[1014] 톨루엔(10 mL) 중의 6-브로모-4-(1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린(**제조 106**, 100 mg, 0.167 mmol), 2-플루오로벤즈아미드(34.7 mg, 0.250 mmol), $Pd_2(dba)_3$(20 mg, 0.0193 mmol), XPhos(20 mg, 0.0345 mmol) 및 Cs_2CO_3(108 mg, 0.334 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(35:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(84 mg, 73%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 598 $[M+H]^+$.

[1015] **제조 208**: N-(4-(1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드

[1016] 

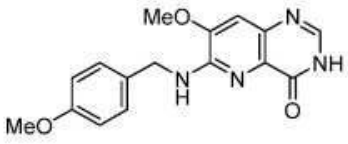
[1017] 표제 화합물은 **제조 207**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 6-브로모-4-(1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린(**제조 106**) 및 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드(**제조 70**)로부터 황색 고체(159 mg, 86%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 570 $[M+H]^+$.

[1018] **제조 209**: 6-클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온

[1019] 

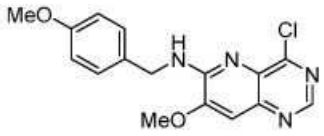
[1020] 포름아미딘 아세테이트(420 g, 4.04 mol)를 rt에서 EtOH(2.0 L) 중의 3-아미노-6-클로로-5-메톡시피콜린산(220 g, 1.01 mol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 24 h 동안 90℃로 가열하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 갈색 고체(201 g, 94%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 212 $[M+H]^+$.

[1021] **제조 210**: 7-메톡시-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온

[1022] 

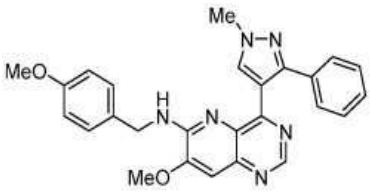
[1023] 1-(4-메톡시페닐)메탄아민(45.2 g, 330 mmol)을 rt에서 DMSO(50 mL) 중의 6-클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(**제조 209**, 10 g, 47.2 mmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 100℃에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 염수(2x 50 mL)로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 25:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(8 g, 54%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 313 $[M+H]^+$.

[1024] **제조 211**: 4-클로로-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민

[1025] 

[1026] $POCl_3$(15.7 g, 102 mmol) 및 N,N-디에틸아닐린(25.7 g, 153 mmol)을 rt에서 MeCN(15 mL) 중의 7-메톡시-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(**제조 210**, 8 g, 25.6 mmol)에 첨가하고, 반응물을 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 얼음-물에 첨가하고, 수성 Na_2CO_3(1M)을 사용하여 pH를 pH 8로 조정하고, EtOAc(2x 500 mL)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(10:1 DCM/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(7 g, 83%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 331 $[M+H]^+$.

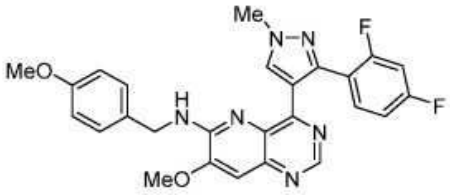
[1027] **제조 212**: 7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민

[1028] 

[1029] H_2O(30 mL) 및 디옥산(120 mL) 중의 Pd(dppf)Cl_2(1.76 g, 2.11 mmol), K_2CO_3(4.36 g, 31.6 mmol), 4-클로로-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 211**, 7 g, 21.1 mmol) 및 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(8.97 g, 31.6 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 N_2 하에 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(200 mL)로 희석하고, 물(2x 50 mL)로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제

화합물을 황색 오일(6.5 g, 68%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 453 $[M+H]^+$.

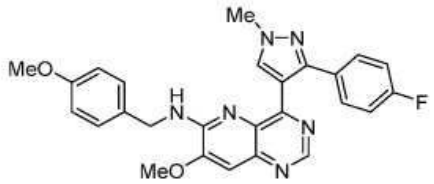
[1030] **제조 213**: 4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민



[1031]

[1032] 표제 화합물은 **제조 212**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 4-클로로-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 211**) 및 3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 45**)로부터 회백색 고체(550 mg, 80%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 489 $[M+H]^+$.

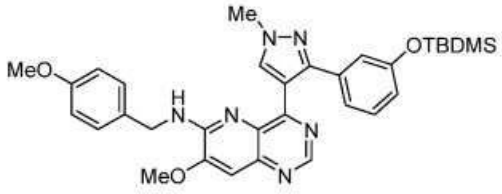
[1033] **제조 214**: 4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민



[1034]

[1035] 표제 화합물은 **제조 212**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 4-클로로-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 211**) 및 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 43**)로부터 황색 고체(600 mg, 85%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 471 $[M+H]^+$.

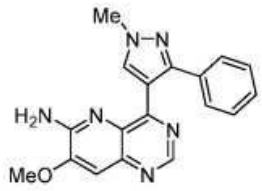
[1036] **제조 215**: 4-(3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민



[1037]

[1038] 디옥산/H_2O(8 mL/2 mL) 중의 $Pd(PPh_3)_4$(138 mg, 0.120 mmol), K_3PO_4(381 mg, 1.79 mmol), 4-클로로-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 211**, 396 mg, 1.20 mmol) 및 3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 39**, 500 mg, 1.20 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 N_2 하에 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x 50 mL)로 추출하고, 합친 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(25:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(370 mg, 52%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 583 $[M+H]^+$.

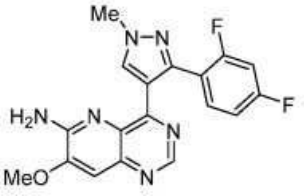
[1039] **제조 216**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민



[1040]

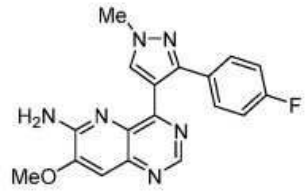
[1041] TFA(5 mL)를 rt에서 7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 212**, 3 g, 5.49 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 염수(2x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(18:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(2.5 g)로 제공하였다. LCMS: m/z = 333 $[M+H]^+$.

[1042] **제조 217**: 4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민

[1043] 

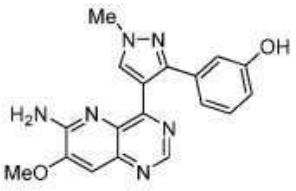
[1044] 4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 213**, 550 mg, 1.12 mmol) 및 TFA(5 mL)의 혼합물을 N_2 하에 60℃에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, $NaHCO_{3(수성)}$(2x 50 mL)으로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(18:1 DCM/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(320 mg, 78%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 369 $[M+H]^+$.

[1045] **제조 218**: 4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민

[1046] 

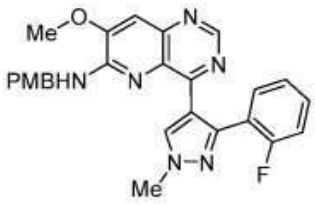
[1047] 표제 화합물은 **제조 217**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 214**)으로부터 황색 고체(400 mg, 90%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 351 $[M+H]^+$.

[1048] **제조 219**: 3-(4-(6-아미노-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)페놀

[1049] 

[1050] TFA(5 mL) 중의 4-(3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 215**, 370 mg, 0.634 mmol)의 용액을 60℃에서 2 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x 50 mL)로 추출하고, 합친 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(15:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(140 mg, 63%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 349 $[M+H]^+$.

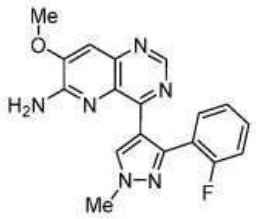
[1051] **제조 220**: 4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민



[1052]

[1053] 디옥산/H_2O(10 mL/2 mL) 중의 4-클로로-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 211**, 800 mg, 2.4 mmol), K_2CO_3(672 mg, 4.8 mmol), Pd(dppf)Cl_2(174 mg, 0.24 mmol) 및 3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(**제조 37**, 724 mg, 2.4 mmol)의 혼합물을 80℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 5% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(800 mg, 71%)로 제공하였다. LCMS m/z = 471 $[M+H]^+$.

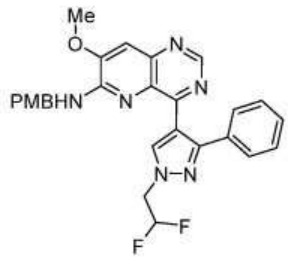
[1054] **제조 221**: 4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민 트리플루오로아세테이트



[1055]

[1056] DCM(5 mL) 중의 4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 220**, 800 mg, 1.70 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA(2 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 용액을 농축하여 건조시켜 표제 화합물을 황색 오일(600 mg, 90%)로 제공하였다. LCMS m/z = 351 $[M+H]^+$.

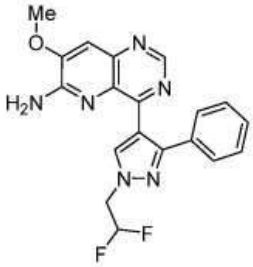
[1057] **제조 222**: 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민



[1058]

[1059] 표제 화합물은 **제조 220**에 기술된 절차를 따라서 4-클로로-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 211**) 및 1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(**제조 41**)로부터 밝은 황색 고체, 560 mg, 43%로 얻었다. LCMS m/z = 503 $[M+H]^+$.

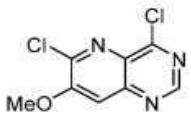
[1060] **제조 223**: 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민 트리플루오로아세테이트



[1061]

[1062] 표제 화합물은 **제조 221**에 기술된 절차를 따라서 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 222**)으로부터 밝은 황색 오일, 400 mg, 조 물질로 얻었다. LCMS m/z = 383 $[M+H]^+$.

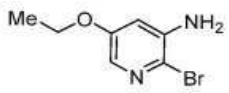
[1063] **제조 224**: 4,6-디클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘



[1064]

[1065] N,N-디에틸아닐린(986 g, 6.61 mol)을 rt에서 MeCN(2000 mL) 중의 6-클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(**제조 209**, 200 g, 945 mmol) 및 $POCl_3$(722 g, 4.72 mol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음-물에 첨가하고, pH=8이 될 때까지 Na_2CO_3(5 M)을 첨가하였다. 용액을 EtOAc로 추출하고, 합친 유기물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(5:1 DCM/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(178 g, 82%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 230 $[M+H]^+$.

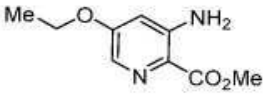
[1066] **제조 225**: 2-브로모-5-에톡시피리딘-3-아민



[1067]

[1068] NaOEt(45 mL)를 rt에서 EtOH(45 mL) 중의 2-브로모-5-플루오로피리딘-3-아민(6 g, 31.4 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 16 h 동안 가열하였다. 25℃로 냉각시킨 후, 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 5:1 PE/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(5.1 g, 75%)로 제공하였다. LCMS: *m/z* = 217 $[M+H]^+$.

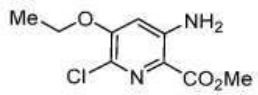
[1069] **제조 226**: 메틸 3-아미노-5-에톡시피콜리네이트



[1070]

[1071] MeOH(100 mL) 중의 2-브로모-5-에톡시피리딘-3-아민(**제조 225**, 5.5 g, 25.3 mmol), TEA(7.65 g, 75.8 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(1.84 g, 2.53 mmol)의 혼합물을 CO(10 atm) 분위기 하에 80℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(200 mL)로 희석하고, 물(3x 200 mL) 및 포화 염수(200 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(20% EtOAc/PE)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(1.5 g, 30%)로 제공하였다. LCMS: *m/z* = 197 $[M+H]^+$.

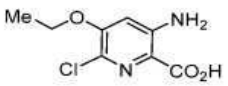
[1072] **제조 227**: 메틸 3-아미노-6-클로로-5-에톡시피콜리네이트



[1073]

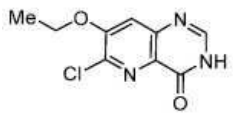
[1074] NCS(1.48 g, 11.1 mmol)를 rt에서 MeCN(50 mL) 중의 메틸 3-아미노-5-에톡시피콜리네이트(**제조 226**, 2 g, 10.1 mmol)의 용액에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 16 h 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(150 mL)로 희석하고, 물(3x 150 mL) 및 포화 염수(150 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(2:1 PE/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(1.6 g, 69%)로 제공하였다. LCMS: *m/z* = 231 $[M+H]^+$.

[1075] **제조 228**: 3-아미노-6-클로로-5-에톡시피콜린산

[1076] 

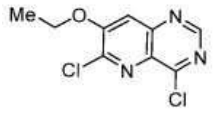
[1077] LiOH(996 mg, 41.5 mmol)를 rt에서 THF/H_2O(15 mL/5 mL) 중의 메틸 3-아미노-6-클로로-5-에톡시피콜리네이트(**제조 227**, 1.6 g, 6.93 mmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. HCl(1 mmol)로 pH를 pH 3으로 조정하였다. 반응 혼합물을 DCM(200 mL)으로 희석하고, 물(3x 200 mL) 및 포화 염수(200 mL)로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켜서 표제 화합물을 회백색 고체(1.4 g, 93%)로 제공하였다. LCMS: *m/z* = 217 $[M+H]^+$.

[1078] **제조 229**: 6-클로로-7-에톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온

[1079] 

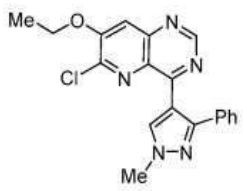
[1080] 포름아미딘 아세트산 염(5.75 g, 55.3 mmol)을 rt에서 EtOH(50 mL) 중의 3-아미노-6-클로로-5-에톡시피콜린산(**제조 228**, 1.5 g, 6.92 mmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 16 h 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고, 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 백색 고체(1.5 g, 96%)로 제공하였다. LCMS: *m/z* = 226 $[M+H]^+$.

[1081] **제조 230**: 4,6-디클로로-7-에톡시피리도[3,2-d]피리미딘

[1082] 

[1083] $POCl_3$(5.11 g, 33.2 mmol)를 rt에서 MeCN(50 mL) 중의 6-클로로-7-에톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(**제조 229**, 1.5 g, 6.64 mmol) 및 N,N-디에틸아닐린(6.92 g, 46.4 mmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 2 h 동안 80℃로 가열하였다. 용액을 얼음-물에 붓고, 수성 $NaHCO_3$(1.00 M)을 첨가하여 pH를 pH 8로 조정하였다. 용액을 EtOAc로 추출하고, 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(3:1 DCM:EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(1.4 g, 86%)로 제공하였다. LCMS: *m/z* = 244 $[M+H]^+$.

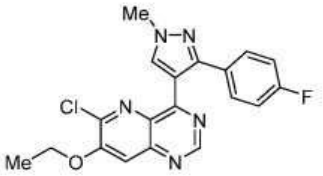
[1084] **제조 231**: 6-클로로-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘

[1085] 

[1086] $Pd(PPh_3)_4$(235 mg, 0.204 mmol) 및 K_3PO_4(864 mg, 4.08 mmol)를 rt에서 디옥산/H_2O(16 mL/4 mL) 중의 4,6-디클로로-7-에톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 230**, 500 mg, 2.04 mmol) 및 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(579 mg, 2.04 mmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 N_2 하에 2 h

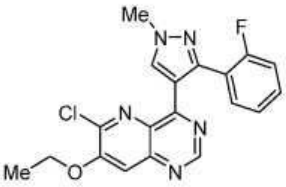
동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(200 mL)로 희석하고, 물(3x 100 mL) 및 포화 염수(100 mL)로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(290 mg, 39%)로 제공하였다. LCMS: *m/z* = 366 $[M+H]^+$.

[1087] **제조 232**: 6-클로로-7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘

[1088] 

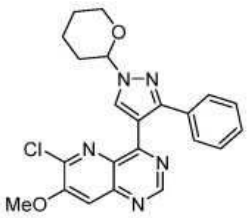
[1089] 표제 화합물은 **제조 97**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4,6-디클로로-7-에톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 230**) 및 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 43**)로부터 황색 고체, 1 g, 32%로 얻었다. LCMS: m/z = 385 $[M+H]^+$.

[1090] **제조 233**: 6-클로로-7-에톡시-4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘

[1091] 

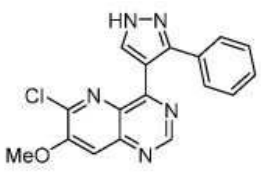
[1092] 표제 화합물은 **제조 231**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4,6-디클로로-7-에톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 230**) 및 3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 37**)로부터 황색 고체, 500 mg, 20%로 얻었다. LCMS: m/z = 384 $[M+H]^+$.

[1093] **제조 234**: 6-클로로-7-메톡시-4-(3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘

[1094] 

[1095] 표제 화합물은 제조 231에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4,6-디클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 224**) 및 3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 42**)로부터 황색 고체, 4.2 g, 42% 수율로 얻었다. LCMS: m/z = 442 $[M+H]^+$.

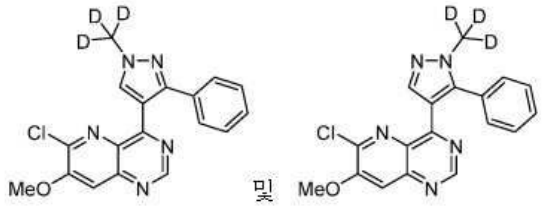
[1096] **제조 235**: 6-클로로-7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘

[1097] 

[1098] TFA(10 mL) 및 DCM(30 mL) 중의 6-클로로-7-메톡시-4-(3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 234**, 2 g, 4.73 mmol)의 혼합물을 rt에서 3 h 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고, H_2O(60 mL)로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(50% DCM/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(1.5 g, 94%)로 제

공하였다. LCMS: m/z = 338 $[M+H]^+$.

[1099] **제조 236**: 6-클로로-7-메톡시-4-(1-(메틸-d_3)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 및 6-클로로-7-메톡시-4-(1-(메틸-d_3)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘

[1100] 

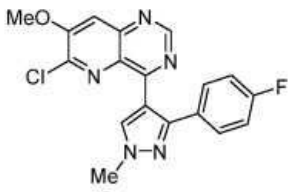
[1101] DMF(10 mL) 중의 D_3I(1.96 g, 14.8 mmol), K_2CO_3(2.04 g, 14.8 mmol) 및 6-클로로-7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 235**, 1 g, 2.96 mmol)의 혼합물을 rt에서 3 h 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고, 물(60 mL)로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(2:1 DCM/EtOAc)로 정제하여 6-클로로-7-메톡시-4-(1-(메틸-d_3)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 및 6-클로로-7-메톡시-4-(1-(메틸-d_3)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘의 혼합물을 황색 고체(700 mg, 67%)로 제공하였고, 이것을 더 이상 정제하지 않았다. LCMS: m/z = 355 $[M+H]^+$.

[1102] **제조 237**: 6-클로로-4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘

[1103] 

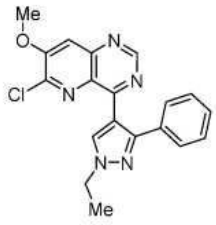
[1104] 표제 화합물은 제조 231에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4,6-디클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 224**) 및 3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 37**)로부터 백색 고체, 150 mg, 47%로 얻었다. LCMS: m/z = 370 $[M+H]^+$.

[1105] **제조 238**: 6-클로로-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘

[1106] 

[1107] 표제 화합물은 제조 231에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4,6-디클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 224**, 500 mg, 2.17 mmol) 및 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 43**)로부터 황색 고체, 300 mg, 37%로 얻었다. LCMS: *m/z* = 370 $[M+H]^+$.

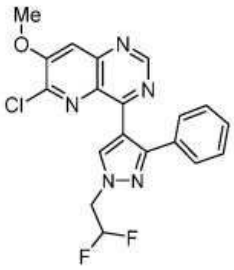
[1108] **제조 239**: 6-클로로-4-(1-에틸-3-페닐-1*H*-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘



[1109]

[1110] K_3PO_4(5.0 g, 23.6 mmol)를 rt에서 디옥산/H_2O 중의 Pd(dppf)Cl_2.DCM(1.41 g, 1.73 mmol), 4,6-디클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 224**, 5.0 g, 21.6 mmol) 및 1-에틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 33**, 5.79 g, 19.4 mmol)에 첨가하고, 반응물을 60℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(300 mL)로 희석하고, 염수(2x100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 5:1 DCM/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(1.6 g, 23%)로 제공하였다. LCMS m/z = 366 [M+H]+.

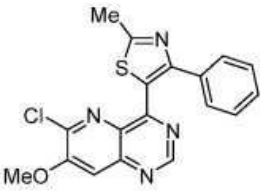
[1111] **제조 240**: 6-클로로-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1*H*-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘



[1112]

[1113] 표제 화합물은 제조 239에 기술된 절차를 따라서 4,6-디클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 224**) 및 1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(**제조 41**)로부터 황색 고체, 852 mg, 24% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 402 $[M+H]^+$.

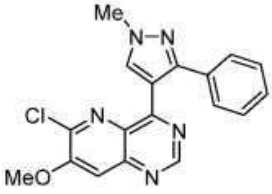
[1114] **제조 241**: 5-(6-클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-메틸-4-페닐티아졸



[1115]

[1116] 표제 화합물은 제조 231에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4,6-디클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 224**) 및 2-메틸-4-페닐-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-티아졸로부터 황색 고체, 40 mg, 16% 수율로 얻었다. LCMS: m/z = 369 $[M+H]^+$.

[1117] **제조 242**: 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘



[1118]

[1119] K_3PO_4(250 g, 1.18 mol)를 rt에서 디옥산/H_2O 중의 Pd(dppf)Cl_2.DCM(70.5 g, 86.4 mmol), 4,6-디클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 224**, 250 g, 1.08 mol) 및 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사

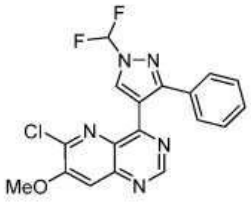
보롤란-2-일)-1H-피라졸(276 g, 972 mmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 60℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(3 L)로 희석하고, 염수(2x 1L)로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(5:1 DCM/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(66 g, 17%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 352 $[M+H]^+$.

[1120] **제조 243**: 6-클로로-4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘

[1121] 

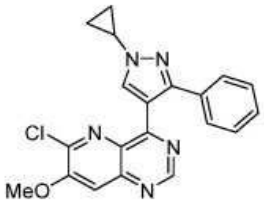
[1122] N_2 하에 디옥산(10 mL) 및 H_2O(2 mL) 중의 4,6-디클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 224**, 600 mg, 2.60 mmol), 3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 34**, 915 mg, 2.86 mmol), $Pd(PPh_3)_4$(300 mg, 0.260 mmol) 및 K_3PO_4(1.10 g, 5.20 mmol)의 혼합물 및 혼합물을 80℃에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합친 유기물을 건조시키고, 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(15:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(200 mg, 20%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 388 $[M+H]^+$.

[1123] **제조 244**: 6-클로로-4-(1-(디플루오로메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘

[1124] 

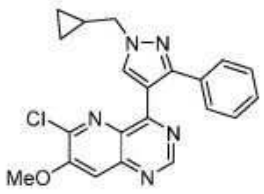
[1125] MeCN(10 mL) 중의 6-클로로-7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 235**, 200 mg, 0.592 mmol), 디에틸(브로모디플루오로메틸)포스포네이트(315 mg, 1.18 mmol), KF(68.5 mg, 1.18 mmol) 및 KI(195 mg, 1.18 mmol)의 혼합물을 60℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(30:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(60 mg, 26%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 487 $[M+H]^+$.

[1126] **제조 245**: 6-클로로-4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘

[1127] 

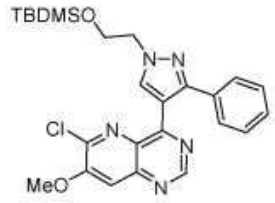
[1128] $Cu(OAc)_2$(192 mg, 0.592 mmol), 2,2'-바이피리딘(92.4 mg, 0.592 mmol) 및 DCE(15 mL)의 혼합물을 80℃에서 0.5 h 동안 교반하였다. 6-클로로-7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 235**, 100 mg, 0.296 mmol), 시클로프로필보론산(50.8 mg, 0.592 mmol) 및 Na_2CO_3(62.7 mg, 0.592 mmol)을 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 4 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(30:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(60 mg, 86%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 378 $[M+H]^+$.

[1129] **제조 246**: 6-클로로-4-(1-(시클로프로필메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘

[1130] 

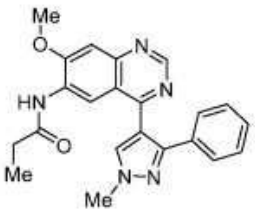
[1131] MeCN(8 mL) 중의 6-클로로-7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 235**, 200 mg, 0.592 mmol), (브로모메틸)시클로프로판(159 mg, 1.18 mmol) 및 Cs_2CO_3(384 mg, 1.18 mmol)의 혼합물을 60℃에서 6 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(40:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(80 mg, 35%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 392 $[M+H]^+$.

[1132] **제조 247**: 4-(1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘

[1133] 

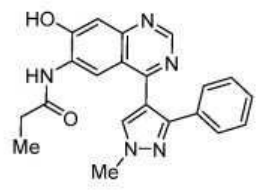
[1134] 표제 화합물은 제조 246에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 6-클로로-7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 235**) 및 (2-브로모에톡시)(tert-부틸)디메틸실란으로부터 황색 고체(120 mg, 41%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 496 $[M+H]^+$.

[1135] **제조 248**: N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1*H*-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드

[1136] 

[1137] THF(50 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1*H*-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 5 g, 15.0 mmol) 및 프로판산(1.66 g, 22.6 mmol)의 용액에 T3P®(10 mL, EtOAc 중의 50% 용액) 및 피리딘(1.18 g, 15.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 rt에서 2 h 동안 교반하고, 물로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시킨 다음, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(5.81 g, 99%)로 제공하였다. LCMS m/z = 388 $[M+H]^+$.

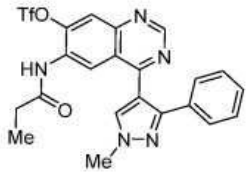
[1138] **제조 249**: N-(7-히드록시-4-(1-메틸-3-페닐-1*H*-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드

[1139] 

[1140] 피리딘(4 mL) 중의 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드(**제조 248**, 400 mg, 1.03 mmol)에 피리딘-HCl(1.18 g, 10.3 mmol)을 첨가하고, 반응물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축하고, TEA로 pH 8로 조정하였다. 잔류물을 prep-TLC(10:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황

색 오일(200 mg, 52%)로 제공하였다. LCMS m/z = 374 $[M+H]^+$.

[1141] **제조 250**: 4-(1-메틸-3-페닐-1*H*-피라졸-4-일)-6-프로판아미도퀴나졸린-7-일 트리플루오로메탄술포네이트



[1142]

[1143] DCM(2 mL) 중의 N-(7-히드록시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드(**제조 249**, 200 mg, 0.535 mmol) 및 TEA(226 mg, 0.802 mmol)에 0℃에서 N_2 하에 Tf_2O(226 mg, 0.802 mmol)를 적가하고, 반응물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 물/얼음으로 켄칭시키고, DCM으로 추출하였다. 합친 유기물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 prep-TLC(5:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(100 mg, 37%)로 제공하였다. LCMS m/z = 506 $[M+H]^+$.

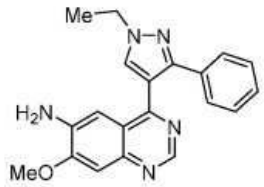
[1144] **제조 251**: 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-아민



[1145]

[1146] 표제 화합물은 **제조 190**에 대해 기술된 것과 유사한 2-파트 공정을 사용하여 4-브로모-7-메톡시-6-니트로퀴나졸린(**제조 189**) 및 1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 41**)로부터 황색 고체(300 mg, 56%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 382 $[M+H]^+$.

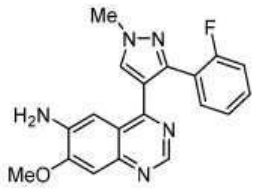
[1147] **제조 252**: 4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-아민



[1148]

[1149] 표제 화합물은 **제조 190**에 대해 기술된 것과 유사한 2-파트 공정을 사용하여 4-브로모-7-메톡시-6-니트로퀴나졸린(**제조 189**) 및 1-에틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 33**)로부터 백색 고체(120 mg)로 제조하였다. LCMS: m/z = 346 $[M+H]^+$.

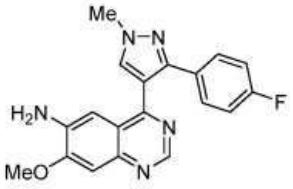
[1150] **제조 253**: 4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-아민



[1151]

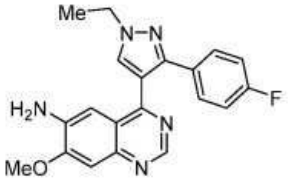
[1152] 표제 화합물은 **제조 190**에 대해 기술된 것과 유사한 2-파트 방법을 사용하여 7-메톡시-6-니트로-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온 및 3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 37**)로부터 백색 고체(80 mg, 77%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 350 $[M+H]^+$.

[1153] **제조 254**: 4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-아민

[1154] 

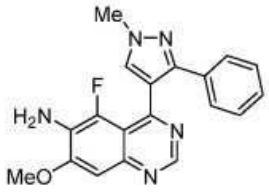
[1155] 표제 화합물은 **제조 190**에 대해 기술된 것과 유사한 2-파트 방법을 사용하여 7-메톡시-6-니트로-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온 및 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 43**)로부터 황색 고체(100 mg, 54%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 380 $[M+H]^+$.

[1156] **제조 255**: 4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-아민

[1157] 

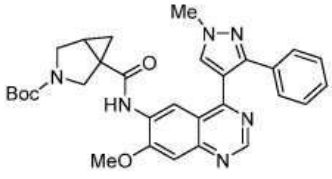
[1158] EtOH(5 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중의 4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시-6-니트로퀴나졸린(**제조 205**, 120 mg, 0.305 mmol)의 혼합물에 Fe(341 mg, 6.10 mmol) 및 HCl(0.2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 3 h 동안 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(80 mg, 73%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 364 $[M+H]^+$.

[1159] **제조 256**: 5-플루오로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민

[1160] 

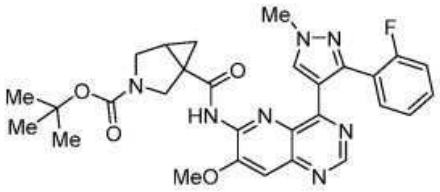
[1161] Selectfluor(266 mg, 0.754 mmol)를 rt에서 MeCN(15 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 250 mg, 0.754 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 염수(2x 50 mL)로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 15:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(180 mg, 37%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 350 $[M+H]^+$.

[1162] **제조 257**: tert-부틸 1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트

[1163] 

[1164] 표제 화합물은 **실시예 205**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**) 및 tert-부틸 1-카르바모일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 65**)로부터 황색 고체(310 mg, 95%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 541 $[M+H]^+$.

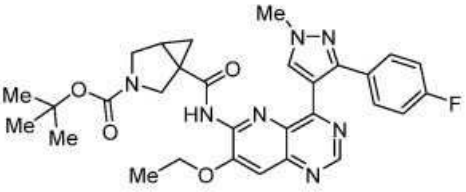
[1165] **제조 258**: tert-부틸 1-((4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트



[1166]

[1167] 디옥산(10 mL) 중의 BINAP Pd G3(35.2 mg, 0.0378 mmol), Cs_2CO_3(184 mg, 0.567 mmol), 6-클로로-4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 237**, 140 mg, 0.378 mmol) 및 tert-부틸 1-카르바모일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 65**, 128 mg, 0.567 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3 h 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc(3x 50 mL)로 추출하고, 합친 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(25:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(100 mg, 47%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 560 $[M+H]^+$.

[1168] **제조 259**: tert-부틸 1-((7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트



[1169]

[1170] 표제 화합물은 **제조 258**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 6-클로로-7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 232**) 및 tert-부틸 1-카르바모일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 65**)로부터 황색 고체(320 mg, 71%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 574 $[M+H]^+$.

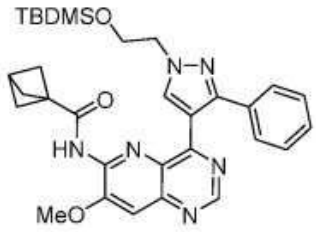
[1171] **제조 260**: tert-부틸 6,6-디플루오로-1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트



[1172]

[1173] 톨루엔(15 mL) 중의 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**, 110 mg, 0.312 mmol), tert-부틸 1-카르바모일-6,6-디플루오로-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 73**, 81.8 mg, 0.312 mmol), $Pd_2(dba)_3$(5 mg, 5.46 μmol), XantPhos(180 mg, 0.312 mmol) 및 Cs_2CO_3(101 mg, 0.312 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(30:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(70 mg, 39%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 578 $[M+H]^+$.

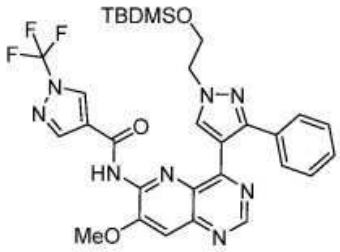
[1174] **제조 261**: N-(4-(1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드



[1175]

[1176] 표제 화합물은 **제조 260**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 4-(1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 247**) 및 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드(**제조 70**)로부터 황색 고체(80 mg, 58%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 571 $[M+H]^+$

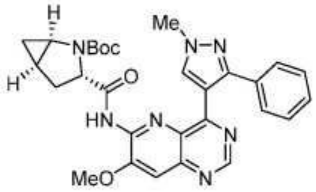
[1177] **제조 262**: N-(4-(1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드



[1178]

[1179] 표제 화합물은 **제조 260**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 4-(1-(2-((tert-부틸디메틸 실릴)옥시)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 247**) 및 1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드(**제조 76**)로부터 황색 고체(60 mg, 47%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 639 $[M+H]^+$.

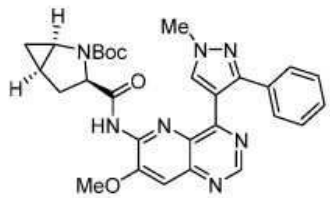
[1180] **제조 263**: tert-부틸 (1R,3S,5R)-3-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카르복실레이트



[1181]

[1182] 표제 화합물은 **제조 260**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 tert-부틸 (1R,3S,5R)-3-카르바모일-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카르복실레이트(**제조 74**) 및 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**)으로부터 황색 고체(100 mg, 43%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 542 $[M+H]^+$.

[1183] **제조 264**: tert-부틸 (1R,3R,5R)-3-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카르복실레이트

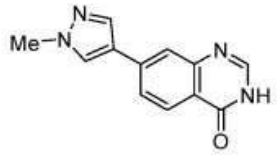


[1184]

[1185] 표제 화합물은 **제조 260**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 tert-부틸 (1R,3R,5R)-3-카르바모일-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카르복실레이트(**제조 75**) 및 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)

피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**)으로부터 황색 고체(100 mg, 43%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 542 $[M+H]^+$.

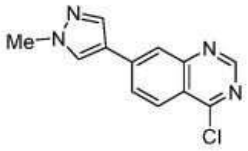
[1186] **제조 265**: 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온



[1187]

[1188] 디옥산(100 mL) 및 H_2O(20 mL) 중의 7-브로모퀴나졸린-4(3*H*)-온(3.00 g, 13.3 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(3.33 g, 16.0 mmol), $KHCO_3$(3.71 mg, 26.7 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(975 mg, 1.33 mmol)을 N_2 하에 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 결과적으로 얻은 용액을 100℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하고, 고체를 여과에 의해 제거하고, 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(1.70 g, 56%)로 제공하였다. LCMS m/z = 227 $[M+H]^+$.

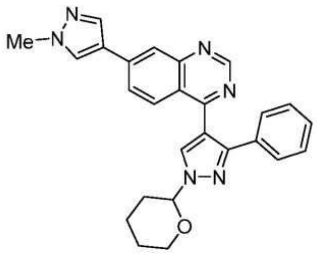
[1189] **제조 266**: 4-클로로-7-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)퀴나졸린



[1190]

[1191] 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-4(3H)-온(**제조 265**, 1.70 mg, 7.51 mmol), $POCl_3$(10.0 mL) 및 DIPEA(2.91 g, 22.5 mmol)를 N_2 하에 40-mL 압력 탱크 반응기에 넣고, 결과적으로 얻은 용액을 100℃에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 물(10 mL)로 희석하였다. 결과적으로 얻은 용액을 DCM(3x10 mL)으로 추출하고, 합친 유기 층을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(1.30 g, 71%)로 제공하였다. LCMS m/z = 245 $[M+H]^+$.

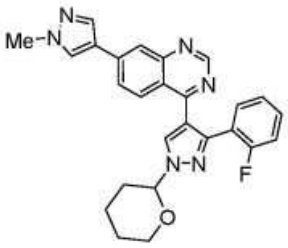
[1192] **제조 267**: 7-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-4-(3-페닐-1-(테트라히드로-2*H*-피란-2-일)-1*H*-피라졸-4-일)퀴나졸린



[1193]

[1194] DMSO(1 mL) 중의 3-페닐-1-(테트라히드로-2*H*-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(**제조 42**, 289 mg, 0.816 mmol), 4-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 266**, 100 mg, 0.408 mmol), $Pd(PPh_3)_4$(47.1 mg, 0.0408 mmol) 및 K_3PO_4(173 mg, 0.816 mmol) 을 8-mL 밀폐 튜브에 넣었다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(65 mg, 36%)로 제공하였다. LCMS m/z = 437 $[M+H]^+$.

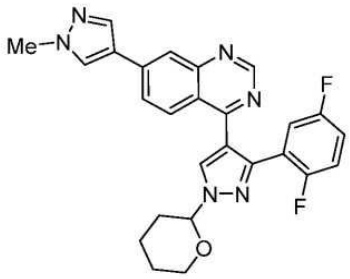
[1195] **제조 268**: 4-(3-(2-플루오로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[1196]

[1197] 표제 화합물은 **제조 267**에 기술된 절차를 따라서 3-(2-플루오로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 46**) 및 4-클로로-7-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 266**)으로부터 밝은 황색 고체, 80 mg, 54% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 455 $[M+H]^+$.

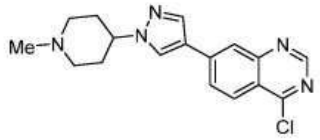
[1198] **제조 269**: 4-(3-(2,5-디플루오로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[1199]

[1200] 표제 화합물은 **제조 267**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 266**) 및 3-(2,5-디플루오로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 48**)로부터 백색 고체, 60 mg으로 얻었다.

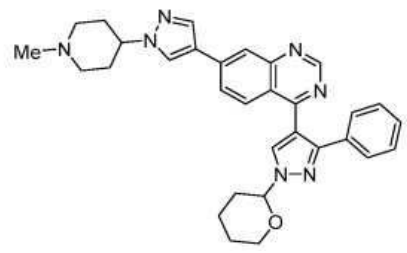
[1201] **제조 270**: 4-클로로-7-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[1202]

[1203] DMF(1.2 mL) 중의 7-브로모-4-클로로퀴나졸린(100 mg, 0.410 mmol), 1-메틸-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘(238 mg, 0.820 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM(33.4 mg, 0.041 mmol) 및 K_2CO_3(113 mg, 0.820 mmol)을 20-mL 밀폐 튜브에 넣었다. 반응 혼합물을 100℃에서 16 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(80 mg, 60%)로 제공하였다.

[1204] **제조 271**: 7-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-(3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[1205]

[1206] 표제 화합물은 **제조 267**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 3-페닐-1-(테트라히드로-2*H*-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(**제조 42**) 및 4-클로로-7-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-

1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 270**)으로부터 황색 고체, 25 mg, 16% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 437 $[M+H]^+$.

[1207] **제조 272**: 5-플루오로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-4(3H)-온



[1208]

[1209] 표제 화합물은 **제조 265**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 및 7-브로모-5-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온으로부터 백색 고체, 400 mg, 80% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 245$[M+H]^+$.

[1210] **제조 273**: 4-클로로-5-플루오로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[1211]

[1212] 표제 화합물은 **제조 266**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 5-플루오로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-4(3H)-온(**제조 272**)으로부터 백색 고체, 200 mg, 47% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 263 $[M+H]^+$.

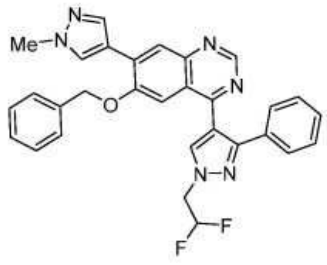
[1213] **제조 274**: 6-(벤질옥시)-7-브로모-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[1214]

[1215] 디옥산(20 mL) 및 H_2O(5 mL) 중의 6-(벤질옥시)-7-브로모-4-클로로퀴나졸린(**제조 150**, 1 g, 2.86 mmol) 및 1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(**제조 41**, 955 mg, 2.86 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2(209 mg, 0.286 mmol) 및 K_2CO_3(789 mg, 5.72 mmol)을 N_2 하에 첨가하고, 반응물을 80℃에서 4 h 동안 교반하였다. 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고, EtOAc(2x40 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4으로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 prep-TLC(10:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(700 mg, 74%)로 제공하였다. LCMS m/z = 521 $[M+H]^+$.

[1216] **제조 275**: 6-(벤질옥시)-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

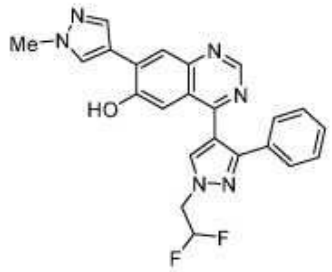


[1217]

[1218] 표제 화합물은 **제조 274**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 6-(벤질옥시)-7-브로모-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 274**) 및 1-메틸-4-

(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로부터 백색 고체, 550 mg, 79% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 523 $[M+H]^+$.

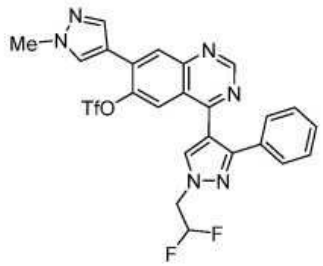
[1219] **제조 276**: 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올



[1220]

[1221] MeOH(10 mL) 중의 6-(벤질옥시)-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 275**, 550 mg, 1.05 mmol)의 혼합물에 Pd/C(150 mg)를 첨가하고, 반응물을 H_2 분위기 하에 25℃에서 4 h 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 증발시켜 건조시켜서 표제 화합물을 황색 고체(400 mg, 88.1%)로 제공하였다.

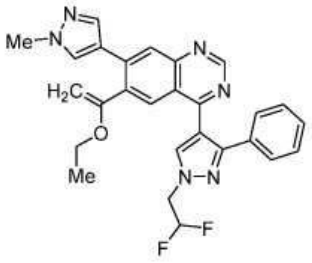
[1222] **제조 277**: 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



[1223]

[1224] DCM(10 mL) 및 TEA(233 mg, 2.31 mmol) 중의 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 276**, 400 mg, 0.925 mmol)의 용액을 -50℃로 냉각시켰다. Tf_2O(467 mg, 1.84 mmol)를 적가하고, 반응물을 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭시키고, DCM(2x50 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4으로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 1:1 DCM/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(500 mg, 96%)로 제공하였다. LCMS m/z = 565 $[M+H]^+$.

[1225] **제조 278**: 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(1-에톡시비닐)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

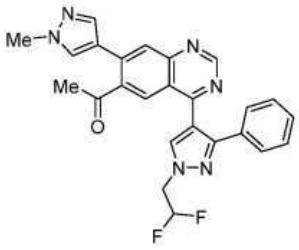


[1226]

[1227] 디옥산/H_2O 중의 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트(**제조 277**, 500 mg, 0.886 mmol)의 용액에 트리부틸(1-에톡시비닐)스타난(319 mg, 0.885 mmol) K_2CO_3(244 mg, 1.77 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(57.5 mg, 0.089 mmol)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합

물을 100℃에서 4 h 동안 교반한 다음, rt으로 냉각하고, 물(25 mL)로 희석하고, EtOAc(2x40 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4으로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 1:1 PE/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(400 mg, 93%)로 제공하였다. LCMS m/z = 487 $[M+H]^+$.

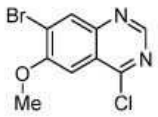
[1228] **제조 279**: 1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-온



[1229]

[1230] TFA(3 mL) 및 DCM(9 mL) 중의 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(1-에톡시비닐)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 278**, 400 mg, 0.822 mmol)의 용액을 25℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 고체(220 mg 58%)로 수득하였고, 이것을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS m/z = 489 $[M+H]^+$.

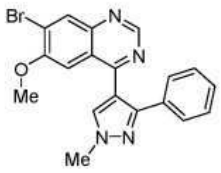
[1231] **제조 280**: 7-브로모-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린



[1232]

[1233] TEA(479 mg, 4.70 mmol)를 rt에서 MeCN(1 mL) 중의 $POCl_3$(599 mg, 3.92 mmol) 및 7-브로모-6-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(200 mg, 0.784 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 80℃로 가열하였다. 결과적으로 얻은 용액을 얼음-물에 첨가한 다음, Na_2CO_3(1M)를 첨가하여 pH 8로 조정하였다. 용액을 EtOAc로 추출하고, 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 100% DCM)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(60 mg, 28%)로 제공하였다. LCMS m/z = 273 $[M+H]^+$.

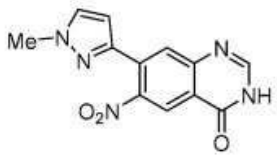
[1234] **제조 281**: 7-브로모-6-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[1235]

[1236] 표제 화합물은 **제조 231**에 기술된 절차를 따라서 7-브로모-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린(**제조 280**) 및 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로부터 황색 고체, 40 mg, 46%로 얻었다. LCMS m/z = 395 $[M+H]^+$.

[1237] **제조 282**: 7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-6-니트로퀴나졸린-4(3H)-온

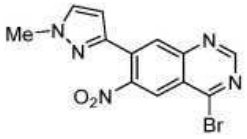


[1238]

[1239] 디옥산 및 물 중의 7-브로모-6-니트로-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(500 mg, 1.85 mmol)의 용액에 1-메틸-3-

(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란-2-일)-1H-피라졸(389 mg, 1.85 mmol), K_2CO_3(511 mg, 3.70 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(270 mg, 0.370 mmol)을 첨가하고, 반응물을 100℃에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하고, 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 prep TLC(DCM:MeOH = 10:1)로 정제하여 표제 화합물, 400 mg, 80%를 황색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 272 $[M+H]^+$.

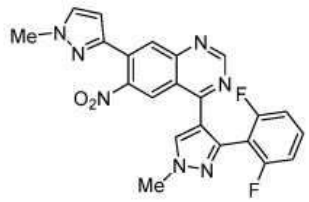
[1240] **제조 283**: 4-브로모-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-6-니트로퀴나졸린



[1241]

[1242] MeCN(5 mL) 중의 7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-6-니트로퀴나졸린-4(3H)-온(**제조 282**, 400 mg, 1.47 mmol), DIPEA(400 mg, 1.47 mmol) 및 $POBr_3$(400 mg, 2.20 mmol)의 용액을 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음-$NaHCO_3$에 붓고, EtOAc(3x20 mL)로 추출하고, 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC(10:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(280 mg, 57%)로 제공하였다. LCMS m/z = 334 $[M+H]^+$.

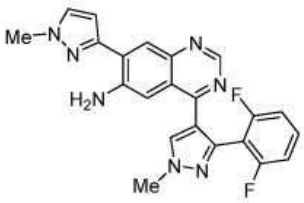
[1243] **제조 284**: 4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-6-니트로퀴나졸린



[1244]

[1245] 표제 화합물은 제조 274에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4-브로모-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-6-니트로퀴나졸린(**제조 283**) 및 3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(제조 34)로부터 황색 고체, 40 mg, 25% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 448 $[M+H]^+$.

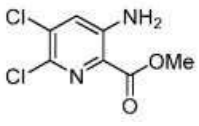
[1246] **제조 285**: 4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-6-아민



[1247]

[1248] 4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-6-니트로퀴나졸린(**제조 284**, 40 mg, 0.089 mmol)의 용액에 EtOH(3 mL) 및 H_2O(1 mL) 중의 철(49.9 mg, 0.894 mmol) 및 NH_4Cl(47.8 mg, 0.894 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 교반한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC(10:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(30 mg, 80%)로 제공하였다.

[1249] **제조 286**: 메틸 3-아미노-5,6-디클로로피콜리네이트

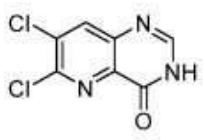


[1250]

[1251] NCS(749 mg, 5.59 mmol)를 rt에서 MeCN(10 mL) 중의 메틸 3-아미노-5-클로로피리딘-2-카르복실레이트(950 mg,

5.09 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 16 h 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(100 mLx 3) 및 포화 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 제공하였다. 이것을 PE:EtOAc = 4:1로 용출하는 실리카겔 컬럼으로 정제하여 표제 화합물(1.1 g, 수율: 98.2%)을 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 221 $[M+H]^+$.

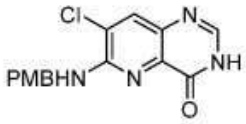
[1252] **제조 287**: 6,7-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온



[1253]

[1254] AcOH(1 mL)를 rt에서 포름아미드(10 mL) 중의 3-아미노-5,6-디클로로피콜리네이트(**제조 286**, 1.1 g, 4.97 mmol)에 첨가하고, 반응물을 16 h 동안 120℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(100 mLx3) 및 포화 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하여 표제 화합물(900 mg, 수율: 84.1 %)을 갈색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 215 $[M+H]^+$.

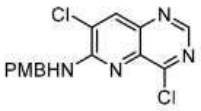
[1255] **제조 288**: 7-클로로-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온



[1256]

[1257] 1-(4-메톡시페닐)메탄아민(2.85 g, 20.8 mmol)을 DMSO(10 mL) 중의 6,7-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(**제조 287**, 900 mg, 4.16 mmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(100 mLx3) 및 포화 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(900 mg, 수율: 68.7%)을 갈색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 317 $[M+H]^+$.

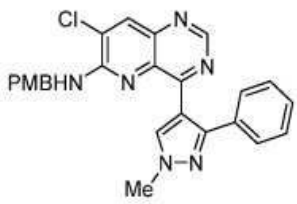
[1258] **제조 289**: 4,7-디클로로-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민



[1259]

[1260] N,N-디에틸아닐린(2.95 g, 19.8 mmol)을 rt에서 MeCN(15 mL) 중의 $POCl_3$(2.17 g, 14.2 mmol) 및 7-클로로-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(**제조 288**, 900 mg, 2.84 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 가열하였다. 결과적으로 얻은 용액을 얼음-물에 첨가한 다음, pH = 8이 될 때까지 1M Na_2CO_3를 첨가하였다. 용액을 EtOAc로 추출하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:EtOAc = 3:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하여 표제 화합물(360 mg, 수율: 37.8%)을 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 335 $[M+H]^+$.

[1261] **제조 290**: 7-클로로-N-(4-메톡시벤질)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민

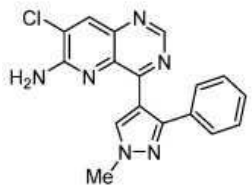


[1262]

[1263] 디옥산/H_2O(8 mL/2 mL) 중의 $Pd(dppf)Cl_2$(76.0 mg, 0.104 mmol), K_3PO_4(330 mg, 1.56 mmol), 4,7-디클로로-N-

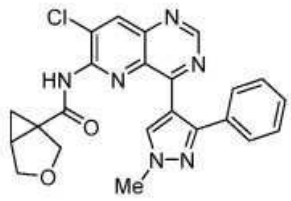
(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 289**, 350 mg, 1.04 mmol) 및 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(295 mg, 1.04 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 N_2 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(100 mLx3) 및 포화 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하여 표제 화합물(350 mg, 수율: 73.6%)을 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 457 $[M+H]^+$.

[1264] **제조 291**: 7-클로로-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민

[1265] 

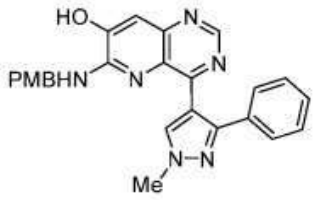
[1266] TFA(3 mL) 중의 7-클로로-N-(4-메톡시벤질)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 290**, 340 mg, 0.744 mmol)의 용액을 2 h 동안 60℃로 가열하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 10:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(160 mg, 수율: 64.0%)을 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 337 $[M+H]^+$.

[1267] 제조 292: N-(7-클로로-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

[1268] 

[1269] 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드(324 mg, 1.33 mmol)를 0℃에서 THF(10 mL) 중의 TEA(224 mg, 2.22 mmol) 및 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산(169 mg, 1.33 mmol)에 첨가하였다. 1 h 동안 교반한 후, 7-클로로-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 291**, 150 mg, 0.445 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(100 mL x 3) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하였다. 잔류물을 Prep-HPLC(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 30% B에서부터 50% B까지로 정제하여 표제 화합물, 34.1 mg, 17.2%를 백색 고체로 제공하였다. LCMS: *m/z* = 447 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.64(s, 1H), 7.52-7.45(m, 2H), 7.31(q, J = 2.9Hz, 3H), 4.06-3.98(m, 5H), 3.80(s, 2H), 2.36(t, J = 6.5Hz, 1H), 1.56(dd, J = 8.3, 4.5Hz, 1H), 0.99(t, J = 4.9Hz, 1H).

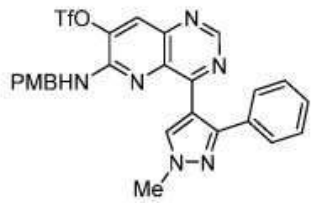
[1270] **제조 293**: 6-((4-메톡시벤질)아미노)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-7-올

[1271] 

[1272] L-Selectride(1.67 g, 8.82 mmol)를 THF(16 mL) 중의 7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 212**, 2 g, 4.41 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 2 h 동안

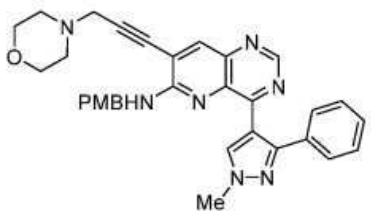
교반한 다음, EtOAc(200 mL)로 희석하고, 염수(2x10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 25:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(1.1 g, 55%)로 제공하였다. LCMS m/z = 439 $[M+H]^+$.

[1273] **제조 294**: 6-((4-메톡시벤질)아미노)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-7-일 트리플루오로메탄술포네이트

[1274] 

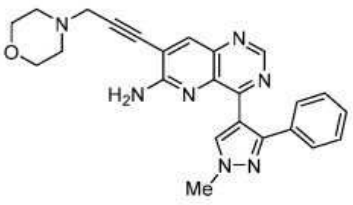
[1275] Tf_2O(321 mg, 1.14 mmol)를 rt에서 DCM(20 mL) 중의 6-((4-메톡시벤질)아미노)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-7-올(**제조 293**, 500 mg, 1.14 mmol), DMAP(137 mg, 0.57 mmol) 및 피리딘(456 mg, 5.70 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반한 다음, EtOAc(100 mL)로 희석하고, 염수(2x50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 15:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(160 mg, 32%)로 제공하였다. LCMS m/z = 571 $[M+H]^+$.

[1276] **제조 295**: N-(4-메톡시벤질)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민

[1277] 

[1278] CuI(10.0 mg, 0.524 mmol)를 DME(5 mL) 중의 TEA(119 mg, 1.04 mmol), 6-((4-메톡시 벤질)아미노)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-7-일 트리플루오로메탄 술포네이트(**제조 294**, 150 mg, 0.262 mmol) 및 4-(프로프-2-인-1-일)모르폴린(98.3 mg, 0.786 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 반응물을 N_2 하에 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(150 mL)로 희석하고, 염수(2x75 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 15:1 DCM/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(80 mg, 54%)로 제공하였다. LCMS m/z = 546 $[M+H]^+$.

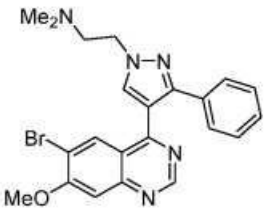
[1279] **제조 296**: 4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민

[1280] 

[1281] TFA(5 mL)를 rt에서 N-(4-메톡시벤질)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 295**, 80 mg, 0.146 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 3 h 동안 교반한 다음, EtOAc(100 mL)로 희석하고, 염수(2x50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 18:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(50

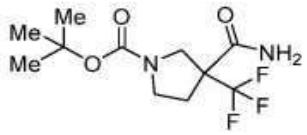
mg, 63%)로 제공하였다. LCMS m/z = 426 $[M+H]^+$.

[1282] **제조 297**: 2-(4-(6-브로모-7-메톡시퀴나졸린-4-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민

[1283] 

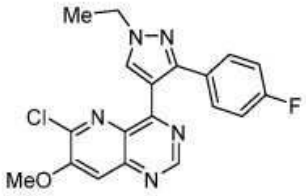
[1284] NaH(60%, 66.6 mg, 1.67 mmol)를 DMF(15 mL) 중의 6-브로모-7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 107**, 320 mg, 839 μmol), (2-브로모에틸)디메틸아민 히드로브로마이드(389 mg, 1.67 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭시키고, 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(100 mg, 10.5%)로 제공하였다. LCMS m/z = 452,454 $[M+H]^+$.

[1285] **제조 298**: tert-부틸 3-카르바모일-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[1286] 

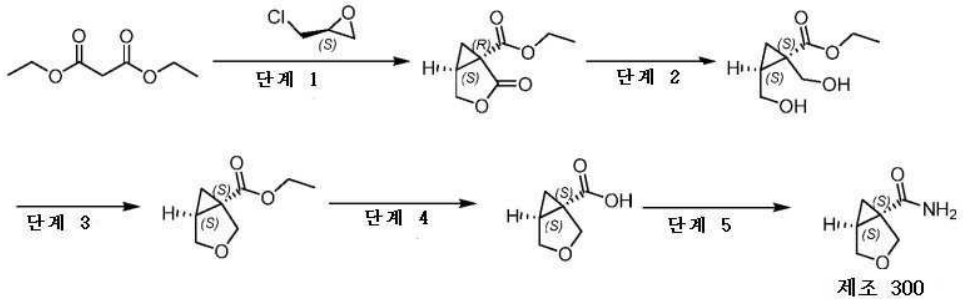
[1287] DCM(10 mL) 중의 1-(tert-부톡시카르보닐)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-3-카르복실산(300 mg, 1.05 mmol)의 용액에 EDCI(256 mg, 1.65 mmol) 및 HOBt(222 mg, 1.65 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반한 다음, NH3(35% 수성, 3 mL)를 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반한 다음, 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(15:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 회색 고체(200 mg, 66%)로 제공하였고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다.

[1288] **제조 299**: 6-클로로-4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘

[1289] 

[1290] 불활성 질소 분위기로 퍼지되어 유지된 20-mL 압력 탱크 반응기에 1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 44**, 400 mg, 1.26 mmol), K_2CO_3(324 mg, 2.52 mmol), Pd(dppf)Cl_2(92 mg, 0.126 mmol), 4,6-디클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 224**, 289 mg, 1.26 mmol), 디옥산(5 mL) 및 물(1 mL)을 넣고, 결과적으로 얻은 용액을 80℃에서 2 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카겔 컬럼에 적용하고, 20:1 DCM/MeOH로 용출하여 표제 화합물을 회백색 고체(200 mg, 41%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 384 $[M+H]^+$.

[1291] **제조 300**: (1S,5S)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



[1292]

[1293] **단계 1**: 에틸 (1R,5S)-2-옥소-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실레이트

[1294] 에탄올(1.2 L) 중의 디에틸 말로네이트(228 g, 1.42 mol)의 용액에 20% 나트륨 에톡사이드(463 g, 1.36 mol) 에탄올 용액을 20℃에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 20℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물에 20℃에서 에탄올(200 mL) 중의 (S)-2-(클로로메틸)옥시란(120 g, 1.30 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 80℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 완료되면, 25℃로 냉각시킨 후, 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(1.0 L) 및 수성 염산(1.0 M, 1.4L)에 용해시키고, 분배하였다. 수상을 에틸 아세테이트(700 mL×2)로 추출하였다. 유기 층을 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔에서 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1에서부터 3:1까지)로 정제하여 표제 화합물(168 g, 76% 수율)을 밝은 황색 오일로 제공하였다.

[1295] **단계 2**: 에틸 (1S,2S)-1,2-비스(히드록시메틸)시클로프로판-1-카르복실레이트

[1296] 반응을 두 배치에 대해 동시에 수행하였다: 에탄올(850 mL) 중의 에틸 (1R,5S)-2-옥소-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실레이트(84.0 g, 493 mmol)의 용액에 0~5℃에서 소듐 보로하이드라이드(14.9 g, 395 mmol)를 조금씩 나누어 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 완료되면, 반응을 0℃에서 수성 염산(0.2M, 100 mL)으로 켄칭시키고, 혼합물을 20℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 두 배치의 혼합물을 합치고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 염수(200 mL)로 희석하고, 디클로로메탄/이소프로판올 = 3:1(100 mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물(136 g, 79% 수율)을 밝은 황색 오일로 제공하였다.

[1297] **단계 3**: 에틸 (1S,5S)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실레이트

[1298] 반응을 두 배치에 대해 동시에 수행하였다: 디클로로메탄(1.2 L) 중의 에틸 (1S,2S)-1,2-비스(히드록시메틸)시클로프로판-1-카르복실레이트(63.0 g, 361 mmol), 트리에틸아민(110 g, 1.09 mol) 및 *N*,*N*-디메틸피리딘-4-아민(8.84 g, 72.3 mmol)의 용액에 p-톨루엔술포닐클로라이드(138 g, 723 mmol)를 0-5℃에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16 시간 동안 질소 하에 교반하였다. 완료되면, 두 배치의 혼합물을 합쳤다. 혼합물을 수성 염산(2.0 M, 1.2 L)으로 세척하였다. 수상을 디클로로메탄(1.0 L)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(500 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔에서 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 20:1)로 정제하여 표제 화합물(130 g, 조 물질)을 밝은 황색 오일로 제공하였다.

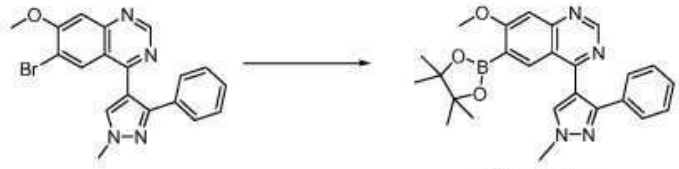
[1299] **단계 4**: (1S,5S)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산

[1300] 테트라히드로푸란(1.2 L) 및 메탄올(200 mL) 중의 에틸 (1S,5S)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실레이트(130 g, 조 물질)의 용액에 20℃에서 물(400 mL) 중의 수산화리튬 수화물(70.0 g, 1.67 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 완료되면, 혼합물을 물(2.5 L)로 희석하고, tert-부틸메틸에테르(1.0 L×3)로 추출하였다. 수상을 황산수소칼륨 고체(700 g, 5.14 mol)로 산성화하고, 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 에틸 아세테이트(1.5 L)를 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 분배하였다. 수상을 에틸 아세테이트(1.5 L×2)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(500 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 제공하였다. ^{1}H-NMR 라인 목록 데이터: ^{1}H NMR(400 MHz, 6*d*-DMSO): δ ppm 12.98-11.69(m, 1H), 3.85(d, *J* = 8.4Hz, 1H), 3.75(d, *J* = 8.4Hz, 1H), 3.72-3.68(m, 1H), 3.68-3.64(m, 1H), 2.08-2.04(m, 1H), 1.33(dd, *J* = 8.0, 4.0Hz, 1H), 0.85-0.82(m, 1H).

[1301] **단계 5**: (1S,5S)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

[1302] DCM(10 mL) 중의 (1S,5S)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산 (1S,5S)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산(100 mg, 781 μmol)의 혼합물에 EDCI(225 mg, 1.17 mmol), HOBt(158 mg, 1.17 mmol)를 첨가하였다. r.t에서 1 h 동안 교반하였다. 그 다음, NH_3(35% 수성, 2 mL)를 첨가하고, r.t에서 30 min 동안 교반하였다. 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 DCM:MeOH = 15:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(75 mg, 수율: 75%)을 백색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 0.913 min, LCMS: *m/z* = 128 [M+1].

[1303] **제조 301**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린

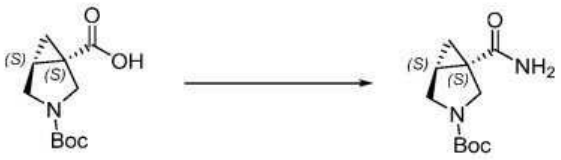


제조 301

[1304]

[1305] THF(10 mL) 중의 6-브로모-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 91**, 100 mg, 253 μmol), 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(271 mg, 506 μmol)의 용액에 -78℃에서 BuLi(0.2 mL, 헥산 중의 2.5 M, 506 μmol)를 첨가하였다. -10℃에서 1 h 동안 교반하였다. 물로 켄칭시켰다. EtOAC로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시켰다. 여과하고, 농축하여 건조시켜서 표제 화합물(150 mg, 조 물질)을 회색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.235 min, LCMS: *m/z* = 443 [M+1].

[1306] **제조 302**: tert-부틸 (1S,5S)-1-카르바모일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트

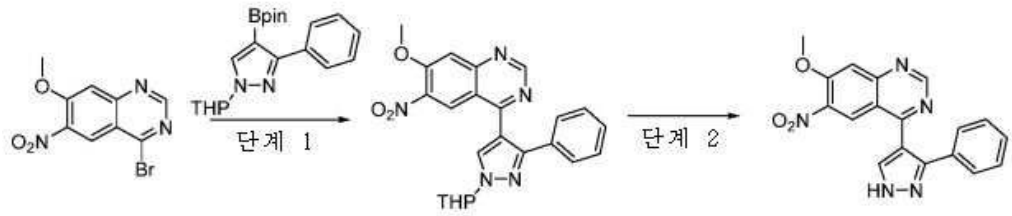


제조 302

[1307]

[1308] DCM(10 mL) 중의 (1S,5S)-3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산(100 mg, 440 μmol)의 혼합물에 EDCI(126 mg, 660 μmol), HOBt(89 mg, 660 μmol)를 첨가하였다. r.t에서 1 h 동안 교반하였다. 그 다음, NH_3(35% 수성, 2 mL)를 첨가하고, r.t에서 30 min 동안 교반하였다. 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 DCM:MeOH = 15:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(70 mg, 수율: 70%)을 백색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 0.871 min, LCMS: *m/z* = 171 [M-55]

[1309] **제조 303**: 7-메톡시-6-니트로-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



제조 303

[1310]

[1311] 단계 1: 7-메톡시-6-니트로-4-[1-(옥산-2-일)-3-페닐-1H-피라졸-4-일]퀴나졸린의 합성:

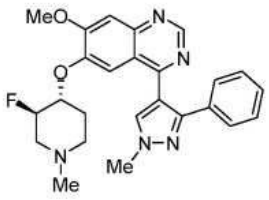
[1312] 디옥산(8 mL) 및 H2O(2 mL) 중의 4-브로모-7-메톡시-6-니트로퀴나졸린(568 mg, 2 mmol), 1-(옥산-2-일)-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(1.05 g, 3 mmol), Pd(dppf)Cl2(155 mg, 0.2 mmol) 및 K2CO3(549 mg, 4 mmol)의 반응 혼합물을 80℃에서 4 hr 동안 교반한 다음, 물에 붓고, 표제 화합물(900 mg, 조 물질). LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.319 min, LCMS: m/z = 432 [M+1].

[1313] 단계 2: 7-메톡시-6-니트로-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린의 합성:

[1314] 7-메톡시-6-니트로-4-[1-(옥산-2-일)-3-페닐-1H-피라졸-4-일]퀴나졸린(500 mg, 1.15 mmol)을 디옥산(5 mL) 중의 HCl에 첨가하고, 2 hr 동안 교반한 다음, 표제 화합물을 필터로 수집하였다(400 mg, 수율: 90%). LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.107 min, LCMS: m/z = 347.9 [M+1].

[1315] **실시예의 제조**

[1316] **실시예 1**: 6-(((3R,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

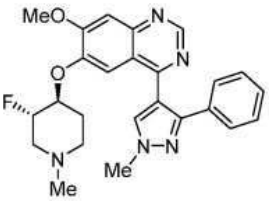


[1317]

[1318] 파트 1: TFA(5 mL)를 DCM(15 mL) 중의 tert-부틸 (3R,4R)-3-플루오로-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(**제조 119**, 250 mg, 0.468 mmol)에 첨가하고, 반응물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하여 6-(((3R,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린 트리플루오로아세테이트, 150 mg을 황색 오일로 제공하였다.

[1319] 파트 2: 이 오일을 DCM에 용해하고, 포름알데히드(0.5 mL) 및 $Na(OAc)_3BH$(73.3 mg, 0.346 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 염수(50 mL x 2)로 세척하고, 유기층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 Prep HPLC로 정제하여: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30×150 mm 5 um; 이동상 A: 물(10 mmoL/L NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 20% B에서부터 40% B까지; 표제 화합물을 백색 고체, 20.5 mg 제공하였다. LCMS: m/z = 448 $[M+H]^+$, ^1H NMR($DMSO-d_6$, 400 MHz): ppm δ = 9.08(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.32-7.19(m, 5H), 6.99(s, 1H), 4.52(dtd, 1H), 4.03(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.86-3.73(m, 1H), 2.95(td, 1H), 2.55(s, 1H), 2.24(s, 3H), 2.12(td, 1H), 2.01-1.91(m, 1H), 1.50(d, 1H), 1.36-1.22 (m, 1H).

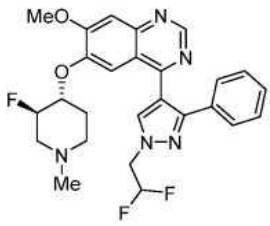
[1320] **실시예 2**: 6-(((3S,4S)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[1321]

[1322] 표제 화합물은 **실시예 1**에 기술된 절차를 따라서 tert-부틸 (3S,4S)-3-플루오로-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(**제조 120**) 및 포름알데히드로부터 백색 고체, 35.7 mg, 17%로 얻었다. LCMS: m/z = 448 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) ppm δ = 9.08(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.32-7.19(m, 5H), 6.99(s, 1H), 4.52(d, 1H, J = 49.8Hz), 4.02(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.80(s, 1H), 2.96(s, 1H), 2.25(s, 3H), 2.13(s, 1H), 2.20-1.97(m, 1H), 1.49(bs, 1H), 1.29-1.28(m, 1H), 1.23-1.22(m, 1H).

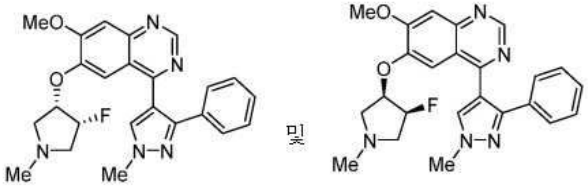
[1323] **실시예 3**: 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(((3R,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린



[1324]

[1325] 표제 화합물은 조 생성물을 컬럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 23% B에서부터 56% B까지, 56% B로 정제하는 것을 제외하고는 **실시예 1**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 tert-부틸 (3R,4R)-4-((4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (**제조 123**) 및 포름알데히드로부터 백색 고체, 81.7 mg, 66% 수율로 얻었다. LCMS: m/z = 498 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.31-7.26(m, 5H), 7.03(s, 1H), 6.55(t, 1H), 4.83(td, 2H), 4.66-4.56(m, 1H), 3.98(s, 3H), 3.88(s, 1H), 2.97(s, 1H), 2.57(s, 1H), 2.24(s, 3H), 2.11(td, 1H), 2.01-1.91(m, 1H), 1.60 (d, 1H), 1.41-1.27 (m, 1H).

[1326] **실시예 4 및 5**: 6-(((3S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린 및 6-(((3R,4S)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[1327]

[1328] 시스-rac-6-(((3S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린은 조 물질을 YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 19% B에서부터 49% B까지로 정제하는 것을 제외하고는 **실시예 1**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 시스-rac-tert-부틸 (3S,4R)-3-플루오로-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(**제조 121**) 및 포름알데히드로부터 백색 고체, 170 mg, 65% 수율로 얻었다.

[1329] 이 화합물을 키랄 prep-HPLC 컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25cm, 5 μm; 이동상 A: Hex:DCM = 3:1(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: IPA; 유속: 20 mL/min; 구배: 10% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 피크 1, (86.7 mg, 수율: 51%), 백색 고체, **실시예 4**, (6-(((3S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린 또는 6-(((3R,4S)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린을 제공하였다. LCMS: m/z = 434 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 4.96-4.77 (m, 1H), 4.36 (dq, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.89-2.75 (m, 2H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).

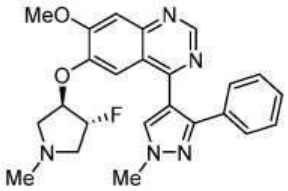
[1330] 추가 용출은 피크 2, 11.1 mg, 6% 수율, 백색 고체, **실시예 5**, (6-(((3R,4S)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린 또는 6-(((3S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린을 제공하였다. LCMS: m/z = 434 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.26-7.22 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 4.85 (dtd, 1H), 4.31 (dq, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.62-2.53(m, 2H), 2.25(s, 3H).

[1331] **실시예 6 및 7**: 6-(((3S,4S)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린 및 6-(((3R,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-

4-일)퀴나졸린



및



[1332]

[1333] 트랜스-rac-6-(((3S,4S)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린은 **실시예 4**에 기술된 절차를 따라서 트랜스-rac-tert-부틸 (3S,4S)-3-플루오로-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트(**제조 122**) 및 포름알데히드로부터 회백색 고체, 157 mg, 47%로 얻었다.

[1334] 이것을 Prep-Chiral-HPLC: 컬럼: Lux 5 um Cellulose-4, 2.12*25cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: IPA; 유속: 20 mL/min; 구배: 30% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1335] 피크 1, **실시예 6**, 51.6 mg, 백색 고체, 6-(((3S,4S)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린 및 6-(((3R,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린. LCMS m/z = 434 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.26-7.17(m, 3H), 7.06(s, 1H), 5.02(d, 1H), 4.43(dt, 1H), 3.99(d, 6H), 2.92(dd, 1H), 2.76(t, 2H), 2.24(s, 4H).

[1336] 그리고 피크 2, 58.5 mg, 백색 고체, **실시예 7**, 6-(((3R,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린 또는 6-(((3S,4S)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린. LCMS: m/z = 434 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.26-7.17(m, 3H), 7.06(s, 1H), 5.02(s, 1H), 4.43(dt, 1H), 3.99(d, 6H), 2.92(dd, 1H), 2.76(t, 2H), 2.24(s, 4H).

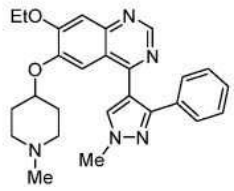
[1337] **실시예 8**: 7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린



[1338]

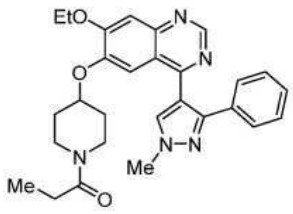
[1339] TFA(3 mL)를 DCM(9 mL) 중의 tert-부틸 4-((7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(**제조 124**, 70 mg, 0.132 mmol)에 적가하고, 반응물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하여 조 생성물을 황색 오일로 제공하였다. 이것을 prep-HPLC 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30×150mm 5um; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 13% B에서부터 43% B까지로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 430 $[M+H]^+$ 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): ppm δ = 9.06(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.30-7.24(m, 2H), 7.24-7.19(m, 3H), 6.89(s, 1H), 4.22(q, 2H), 4.02(s, 3H), 3.82(s, 1H), 2.84(d, 2H), 2.40(t, 2H), 1.50(d, 2H), 1.40(t, 3H), 1.22(d, 2H).

[1340] **실시예 9**: 7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린

[1341] 

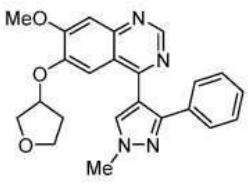
[1342] $Na(OAc)_3BH$(49.1 mg, 0.232 mmol)를 DCM(10 mL) 중의 7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린(**실시예 8**, 50 mg, 0.116 mmol) 및 포름알데히드(25.5 mg, 0.580 mmol)에 배치 방식으로 첨가하고, 반응물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 Prep-HPLC 컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30 mm X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 40% B에서부터 60% B까지로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체, 12.8 mg, 25%로 제공하였다. LCMS: m/z = 444 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.06(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.31-7.21(m, 2H), 7.25-7.19(m, 3H), 6.89(s, 1H), 4.22(q, 2H), 4.02(s, 3H), 3.83-3.76(m, 1H), 2.55(t, 2H), 2.16(s, 3H), 2.00(t, 2H), 1.51(s, 2H), 1.44-1.31(m, 5H).

[1343] **실시예 10**: 1-(4-((7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[1344] 

[1345] TEA(21.1 mg, 0.209 mmol)를 DCM(3 mL) 중의 7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린(**실시예 8**, 30 mg, 0.07 mmol) 및 프로프-2-에노일 클로라이드(12.8 mg, 0.139 mmol)의 얼음 냉각 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5um; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 10 min 이내에 22% B에서부터 45% B까지로 정제하여 표제 화합물(17.7 mg, 수율: 52.3%)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 486 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.32-7.26(m, 2H), 7.26-7.21(m, 3H), 6.97(s, 1H), 4.23(q, 2H), 4.12-4.06(m, 1H), 4.02(s, 3H), 3.78-3.69(m, 1H), 3.57(d, 1H), 3.19(t, 1H), 3.10(t, 1H), 2.32(q, 2H), 1.59(d, 1H), 1.48(s, 1H), 1.39(t, 4H), 1.22(d, 1H), 0.99(t, 3H).

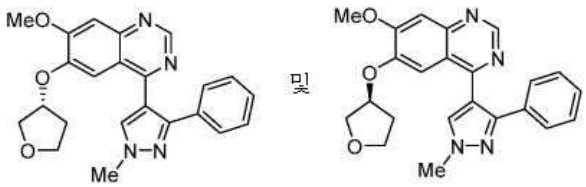
[1346] **실시예 11**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린

[1347] 

[1348] 디옥산(15 mL) 및 물(4 mL) 중의 4-클로로-7-메톡시-6-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린(**제조 125**, 80 mg, 0.284 mmol), 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(80 mg, 0.281 mmol), K_3PO_4(59.6 mg, 0.281 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(25 mg, 0.0216 mmol)의 혼합물을 100℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 DCM:MeOH = 20:1로 용출하는 prep-TLC로 정제하였다. 조생성물을 prep-HPLC, 컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 30% B에서부터 45% B까지로 정제

하여 표제 화합물, 38.9 mg을 백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 403 $[M+H]^+$; 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.07(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.30(dd, 2H), 7.27-7.18(m, 3H), 6.86(s, 1H), 4.47(s, 1H), 4.03(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.76-3.51(m, 4H), 1.94(m, 1H), 1.73-1.63(m, 1H).

[1349] **실시예 12 및 13**: (R)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린 및 (S)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린

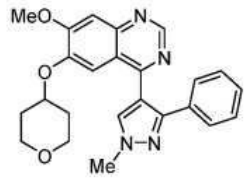
[1350] 

[1351] 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린(**실시예 11**, 30 mg)을 컬럼: CHIRALPAK AD-H, 2*25cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 40 mL/min; 구배: 30% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1352] 피크 1, 9.3 mg, 백색 고체, **실시예 12**, (R)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린 또는 (S)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린. LCMS: m/z = 403 $[M+H]^+$; 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.07(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.20-7.33(m, 5H), 6.86(s, 1H), 4.44-4.51(m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.57-3.77(m, 3H), 3.53(d, 1H), 1.95(m, 1H), 1.68(m, 1H).

[1353] 그리고 피크 2, 6.1 mg, 백색 고체, **실시예 13**, (S)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린 또는 (R)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린. LCMS: m/z = 403 $[M+H]^+$ 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.07(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.39-7.09(m, 6H), 6.86(s, 1H), 4.51-4.44(m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.77-3.57(m, 3H), 3.53(d, 1H), 2.02-1.89(m, 1H), 1.68(m, 1H)

[1354] **실시예 14**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)퀴나졸린

[1355] 

[1356] 표제 화합물은 화합물을 prep-HPLC, 컬럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 17% B에서부터 50% B까지로 정제하는 것을 제외하고는 **실시예 11**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4-클로로-7-메톡시-6-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)퀴나졸린(**제조 126**) 및 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로부터 백색 고체, 54 mg, 51% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 417 $[M+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.08 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (dd, 2H), 7.22 (dd, 3H), 6.92 (s, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.73 (dt, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.33 (m, 2H).

[1357] **실시예 15:** 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6,7-디메톡시퀴나졸린



[1358]

[1359] 표제 화합물은 **실시예 11**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4-클로로-6,7-디메톡시퀴나졸린 및 1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 41**)로부터 백색 고체, 59.8 mg, 33% 수율로 얻었다. LCMS: m/z = 397 $[M+H]^+$, 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.07(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.28(m, 5H), 6.90(s, 1H), 6.55(t, 1H), 4.91-4.75(m, 2H), 3.96(s, 3H), 3.47(s, 3H).

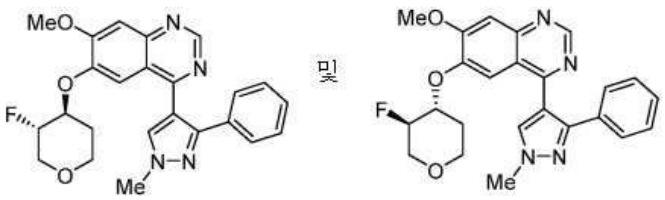
[1360] **실시예 16**: 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-메톡시-7-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린



[1361]

[1362] 디옥산 중의 $Pd(PPh_3)_4$(120 mg, 0.104 mmol), K_3PO_4(332 mg, 1.56 mmol), 4-클로로-6-메톡시-7-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린(**제조 130**, 280 mg, 1.04 mmol) 및 1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 41**, 521 mg, 1.56 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고, 물(60 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 10:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하였다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150mm 5μm, n; 이동상 A: 물(0.05% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 33% B 등용매 이송으로 정제하여 표제 화합물, 63.5 mg을 회백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 441 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.35-7.27(m, 5H), 6.89(s, 1H), 6.56(t, 1H), 4.84(td, 2H), 4.34-4.27(m, 2H), 3.76-3.70(m, 2H), 3.47(s, 3H), 3.32(s, 3H).

[1363] **실시예 17 및 18**: 6-(((3S,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린 및 6-(((3R,4R)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[1364]

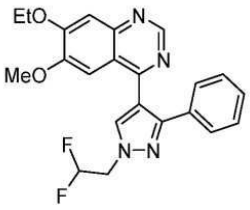
[1365] $Pd(dppf)Cl_2$(26.9 mg, 35.1 umol) 및 K_2CO_3(72.5 mg, 0.526 mmol)를 H_2O(0.5 mL) 및 디옥산(2 mL) 중의 트랜스-rac-4-클로로-6-(((3S,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린(**제조 127**, 110 mg, 0.351 mmol) 및 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(149 mg, 0.526 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 하에 2 h 동안 80℃로 가열하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x30 mL)로 추출하고, 합친 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5um; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B:

MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 30% B에서부터 43% B까지로 정제하여; 트랜스-rac-6-(((3S,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린, 50 mg(32%)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 435 $[M+H]^+$. 이 화합물(50 mg, 0.115 mmol)을 Chiral-HPLC 컬럼 Lux 5um. Cellulose-4, 2.12*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: IPA; 유속: 20 mL/min; 구배: 50% B 등용매 이송으로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1366] 피크 1, 14.3 mg, 28%, 백색 고체, **실시예 17**, 6-(((3S,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린 또는 6-(((3R,4R)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린. LCMS: m/z = 435 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.35-7.19(m, 5H), 7.06(s, 1H), 4.57-4.36(m, 1H), 4.19-3.85(m, 8H), 3.72-3.60(m, 1H), 3.50-3.36(m, 2H), 1.68-1.52(m, 1H), 1.32(dtd, 1H).

[1367] 그리고 피크 2, 6.9 mg, 13%, 백색 고체, **실시예 18**, 6-(((3R,4R)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린 또는 6-(((3S,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린. LCMS: m/z = 435 $[M+H]^+$; 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.34-7.18(m, 5H), 7.06(s, 1H), 4.58-4.39(m, 1H), 4.17-3.87(m, 8H), 3.70-3.62(m, 1H), 3.47 3.35(m, 2H), 1.66-1.54(m, 1H), 1.32(dtd, 1H).

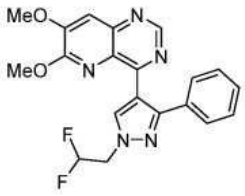
[1368] **실시예 19**: 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시-6-메톡시퀴나졸린



[1369]

[1370] $Pd(dppf)Cl_2$(32.1 mg, 0.042 mmol) 및 K_2CO_3(86.5 mg, 0.627 mmol)를 H_2O(0.5 mL) 및 디옥산(2 mL) 중의 4-클로로-7-에톡시-6-메톡시퀴나졸린(**제조 129**, 100 mg, 0.418 mmol) 및 1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 41**, 209 mg, 0.627 mmol)에 첨가하고, 반응물을 N_2 하에 2 h 동안 80℃로 가열하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x30 mL)로 추출하고, 유기 추출물을 합치고, Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5um; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 37% B에서부터 47% B까지로 정제하여 표제 화합물, 36.2 mg(21%)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 411 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.40-7.19(m, 6H), 6.89(s, 1H), 6.55(tt, 1H), 4.84(td, 2H), 4.23(q, 2H), 3.47(s, 3H), 1.40(t, 3H).

[1371] **실시예 20**: 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6,7-디메톡시피리도[3,2-d]피리미딘

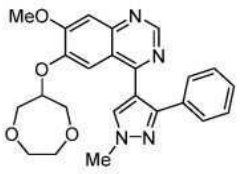


[1372]

[1373] 불활성 N_2 분위기로 퍼지되어 유지된 압력 탱크 반응기에 4-클로로-6,7-디메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**실시예 7**, WO2019148036, 60 mg, 0.266 mmol), 1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 41**, 106.6 mg, 0.319 mmol), K_2CO_3(74.04 mg, 0.532 mmol), 물(1.0 mL), $Pd(dppf)Cl_2$(19.46 mg, 0.027 mmol) 및 디옥산(5.0 mL)을 넣고, 반응물을 80℃에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합

물을 EtOAc(3x10 mL)로 추출하고, 합친 유기 추출물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)로 용출하는 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 생성물을 prep-HPLC XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 39% B에서부터 49% B까지로 정제하여 14.6 mg, 13.8%의 표제 화합물을 백색 고체로 제공하였다. LCMS: *m/z* = 398 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94(s, 1H), 8.74(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.43(dd, 2H), 7.35-7.25(m, 3H), 6.52(t, 1H), 4.84(td, 2H), 4.01(s, 3H), 3.84(s, 3H).

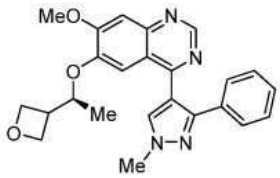
[1374] **실시예 21**: 6-((1,4-디옥세판-6-일)옥시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[1375]

[1376] THF(10 mL) 중의 1,4-디옥세판-6-올(**제조 49**, 106 mg, 0.902 mmol) 및 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 86**, 150 mg, 0.451 mmol)의 얼음 냉각 혼합물에 PPh_3(353 mg, 1.35 mmol)을 첨가하고, 용액을 10 min 동안 교반하였다. DIAD(226 mg, 1.12 mmol)를 첨가하고, 반응물을 25℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축하고, 결과적으로 얻은 용액을 물(20 mL)로 희석하고, 혼합물을 EtOAc(2x20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 생성물을 DCM:MeOH(10:1)를 이용하여 prep-TLC로 정제하였다. 그 다음, 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30 mm X 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 32% B에서부터 42% B까지로 정제하여 표제 화합물 49.3 mg, 수율: 25.2%을 제공하였다. LCMS: m/z = 433 $[M+H]^+$. 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.34-7.17(m, 5H), 6.89(s, 1H), 4.28(p, 1H), 4.03(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.79-3.53(m, 8H).

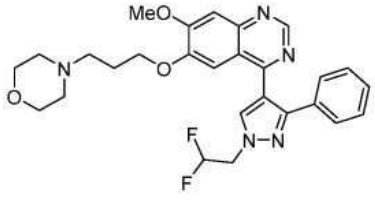
[1377] **실시예 22**: (S)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(1-(옥세탄-3-일)에톡시)퀴나졸린



[1378]

[1379] 표제 화합물은 **실시예 21**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 86**) 및 (1R)-1-(옥세탄-3-일)에탄-1-올로부터 백색 고체, 120.3 mg, 56% 수율로 얻었다. LCMS: m/z = 478.4 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.35(s, 6H), 6.97(s, 1H), 4.55(ddd, 2H), 4.30(t, 2H), 4.23(t, 1H), 4.18-4.07 (m, 3H), 3.93(s, 3H), 3.16-3.04(m, 1H), 1.20(d, 2H), 0.85(d, 3H)

[1380] **실시예 23**: 4-(3-((4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)프로필)모르폴린

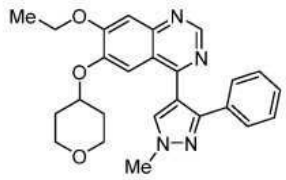


[1381]

[1382] 표제 화합물은 조 생성물을 prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10

mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 30% B에서부터 40% B까지로 정제하는 것을 제외하고는 **실시예 21**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-올(**제조 111**) 및 3-(모르폴린-4-일)프로판-1-올로부터 백색 고체, 95.3 mg, 48% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 510 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.33-7.20(m, 5H), 6.88(s, 1H), 6.55(t, 1H), 4.83(td, 2H), 3.96(s, 3H), 3.63-3.53(m, 6H), 2.36-2.28(m, 6H), 1.77(p, 2H)

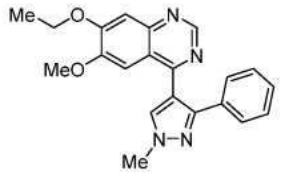
[1383] **실시예 24**: 7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)퀴나졸린



[1384]

[1385] THF 중의 7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 109**, 60 mg, 0.173 mmol)의 얼음 냉각 용액에 PPh_3(158 mg, 0.606 mmol) 및 테트라히드로-2H-피란-4-올(53.0 mg, 0.519 mmol), 이어서 DBAD(119 mg, 0.519 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5um; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 30% B에서부터 42% B까지로 정제하여 표제 화합물(20.7 mg, 수율: 27.8%)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 431 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.28(dd, 2H), 7.24-7.20(m, 3H), 6.93 (s, 1H), 4.23 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.73 (dt, 2H), 3.35-3.24 (m, 2H), 1.52 (dd, 2H), 1.40 (t, 3H), 1.32 (ddd, 2H).

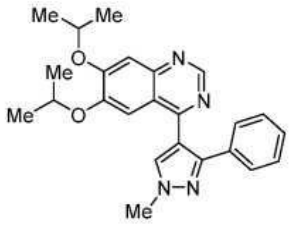
[1386] **실시예 25**: 7-에톡시-6-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[1387]

[1388] DMF 중의 6-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-7-올(**제조 131**, 270 mg, 0.812 mmol)의 용액에 아이오도에탄(378 mg, 2.43 mmol) 및 K_2CO_3(335 mg, 2.43 mmol)을 첨가하고, 반응물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 물(50 mL)로 희석하고, EtOAc(2x30 mL)로 추출하고, 유기 층을 합쳤다. 유기 용액을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30 mm X 150 mm, 5um; 이동상 A: 물(20 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 30% B에서부터 60% B까지로 정제하여 표제 화합물, 110.5 mg, 수율: 37.6%를 백색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 361 $[M+H]^+$; 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.31-7.18(m, 6H), 6.88(s, 1H), 4.22(q, 2H), 3.43(s, 3H), 1.40 (t, 3H).

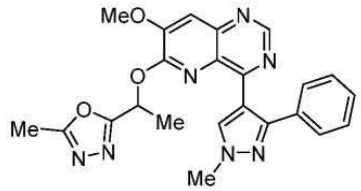
[1389] **실시예 26**: 6,7-디이소프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[1390]

[1391] DMF(2 mL) 중의 4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6,7-디올(**제조 132**, 50 mg, 0.157 mmol) 및 KOH(26.44 mg, 0.471 mmol)의 용액에 2-아이오도프로판(53.40 mg, 0.314 mmol)을 첨가하고, 반응물을 60℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um; 이동상: [물(0.05%NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-MeCN]; B%: 40%-60%, 8 min으로 정제하여 표제 화합물(36.7 mg, 58% 수율)을 담황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 403 $[M+H]^+$ 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.12(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.39(dd, 2H), 7.29(s, 1H), 7.19-7.17(m, 3H), 6.95(s, 1H), 4.77-4.68(m, 1H), 4.07(s, 3H), 3.89-3.82(m, 1H), 1.44(d, 6H), 1.07(d, 6H).

[1392] **실시예 27**: 2-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸

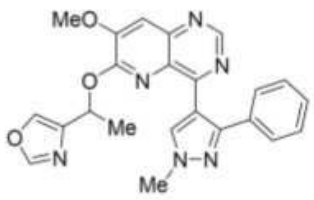


[1393]

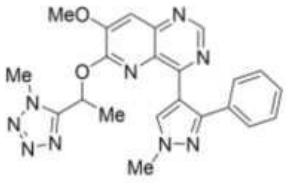
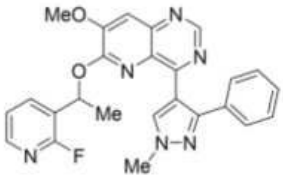
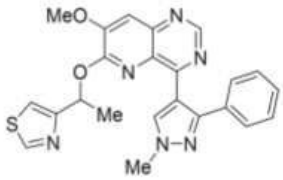
[1394] THF(5.0 mL) 중의 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**, 50 mg, 0.142 mmol), 1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에탄올(27.32 mg, 0.213 mmol) 및 KOtBu(31.90 mg, 0.284 mmol)의 혼합물을 80℃에서 12 h 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O를 첨가하여 켄칭시키고, 혼합물을 DCM(3x10 mL)으로 추출하고, 합친 유기 추출물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)로 용출하는 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC 컬럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 30% B에서부터 50% B까지로 정제하여 표제 화합물, 16.9 mg(26.8%)을 회백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 444 $[M+H]^+$ 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.41(dq, 2H), 7.28(q, 3H), 6.15(q, 1H), 4.04(d, 6H), 2.43(s, 3H), 1.68(d, 3H).

[1395] **실시예 28 내지 33**

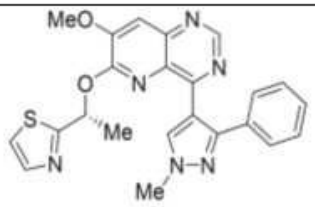
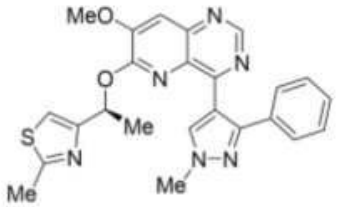
[1396] 다음 표의 화합물은 **실시예 27**의 절차와 유사한 절차를 따라서 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**) 및 적절한 알콜로부터 제조하였다.

실시예 번호	명칭, 구조, 출발물질 (SM), HPLC, 데이터
28	4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)옥사졸  SM: 1-(1,3-옥사졸-4-일)에탄올 회백색 고체, 10.8 mg, 18% 수율. LCMS m/z = 429 $[M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.27 (ddt, 3H), 5.91 (q, 1H), 4.00 (d, 6H), 1.55 (d, 3H).

[1397]

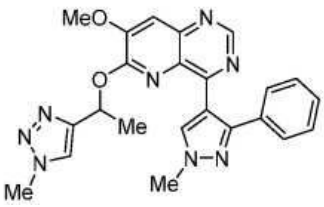
29	7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘  SM: 1-(1-메틸-1,2,3,4-테트라졸-5-일)에탄올 회백색 고체, 7.2 mg, 11% 수율. LCMS m/z = 444 $[M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.26 (dp, 3H), 6.32 (q, 1H), 4.05 (d, 6H), 3.87 (s, 3H), 1.72 (d, 3H).
30	6-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)에톡시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘  SM: 1-(2-플루오로피리딘-3-일)에탄올 회백색 고체, 12 mg, 18.5% 수율. LCMS m/z = 457 $[M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.84 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.27 (dq, 4H), 6.17 (d, 1H), 4.04 (d, 6H), 1.60 (d, 3H).
31	4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)티아졸  SM: 1-(티아졸-4-일)에탄-1-올 46.7 mg, 73% 수율. 1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8.91 – 8.87 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 3H), 6.06 (q, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.57 (d, 3H).
32	(R)-2-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)티아졸

[1398]

	 SM: (1R)-1-(1,3-티아졸-2-일)에탄올 11.8 mg, 19% 수율, 밝은 황색 고체. LCMS m/z = 445 [M+H]+ 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.27 (dt, 3H), 6.25 (q, 1H), 4.04 (d, 6H), 1.69 (d, 3H).
33	(S)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-2-메틸티아졸  SM: (1S)-1-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일) 에탄-1-올 HPLC: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 10 min 이내에 15% B에서부터 63% B까지, 71.9 mg, 55% 수율, 회백색 고체. LCMS m/z = 459 [M+H]+ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 6.11 (q, 1H), 4.01 (d, 6H), 2.64 (s, 3H), 1.59 (d, 3H).

[1399]

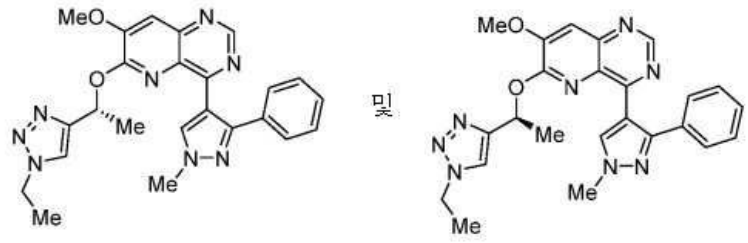
[1400] **실시예 34**: 7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘



[1401]

[1402] 4 드램(dram) 바이알에 있는 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**, 75 mg, 0.213 mmol)에 THF(1 mL) 중의 1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에탄-1-올 및 KOtBu(298 μl, 0.298 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 2 h 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 조 생성물을 역상 Isco(X Select CSH C18 OBD Prep 컬럼 5 um, 30mm X 250mm. 0-40% 0.1% TFA MeCN/물 구배)로 정제하여 표제 화합물, 70 mg, 74% 수율을 제공하였다. 1H NMR(MeOH-d_4) δ: 8.91(s, 1H), 8.44(d, 1H), 7.67(d, 1H), 7.52(s, 1H), 7.45-7.40(m, 2H), 7.35-7.25(m, 3H), 6.08(q, 1H), 4.12(s, 3H), 4.07(s, 3H), 4.01(s, 3H), 1.68(d, 3H).

[1403] **실시예 35 및 36**: (R)-6-(1-(1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에톡시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 및 (S)-6-(1-(1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에톡시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘



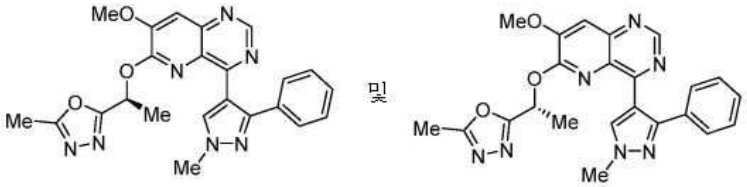
[1404]

[1405] 6-(1-(1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에톡시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘은 **실시예 34**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**) 및 1-(1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에탄-1-올로부터 70 mg, 74% 수율로 얻었다. 이 화합물, 40 mg을 CHIRALPAK IE, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex:DCM = 3:1(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: IPA; 유속: 20 mL/min; 구배: 15% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1406] 피크 1, 10.1 mg, 백색 고체, **실시예 35**, (R)-6-(1-(1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에톡시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 또는 (S)-6-(1-(1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에톡시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘. LCMS m/z = 457 $[M+H]^+$; 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.43-7.40(m, 2H), 7.28-7.26(m, 3H), 6.11(q, 1H), 4.31-4.28(m, 2H), 4.01(s, 3H), 3.99(s, 3H), 1.63(d, 3H), 1.35(t, 3H).

[1407] 그리고 피크 2, 15.5 mg, 백색 고체, **실시예 36**, (S)-6-(1-(1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에톡시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 또는 (R)-6-(1-(1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에톡시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘. LCMS: m/z = 457 $[M+H]^+$ 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.43-7.40(m, 2H), 7.28-7.26(m, 3H), 6.11(q, 1H), 4.31-4.28(m, 2H), 4.01(s, 3H), 3.99(s, 3H), 1.63(d, 3H), 1.35(t, 3H).

[1408] **실시예 37 및 38**: (S)-2-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸 및 (R)-2-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸



[1409]

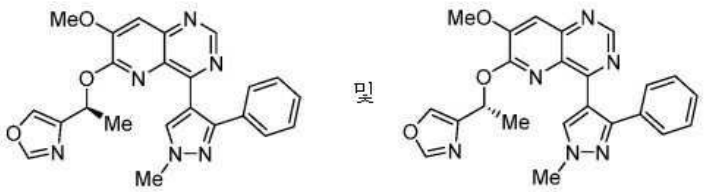
[1410] 2-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸(**실시예 27**)을 컬럼: CHIRALPAK IH, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구배: 30% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1411] 피크 1, 2.3 mg, 23%, 회백색 고체, **실시예 37**, (S)-2-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸 또는 (R)-2-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸. LCMS: m/z = 444 $[M+H]^+$. 1HNMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.58(q, 1H), 7.46-7.36(m, 2H), 7.28(q, 3H), 6.08(s, 1H), 4.04(d, 6H), 2.48-2.40(m, 3H), 1.68(d, 3H).

[1412] 추가 용출은 피크 2, 2.3 mg, 23%, 회백색 고체, **실시예 38**, (R)-2-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸 또는 (S)-2-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸을 제공하였다. LCMS: m/z = 444 $[M+H]^+$. 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.41(dd, 2H),

7.32-7.23(m, 3H), 6.15(d, 1H), 4.04(d, 6H), 2.43(s, 3H), 1.68(d, 3H).

[1413] **실시예 39 및 40**: (S)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)옥사졸 및 (R)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)옥사졸



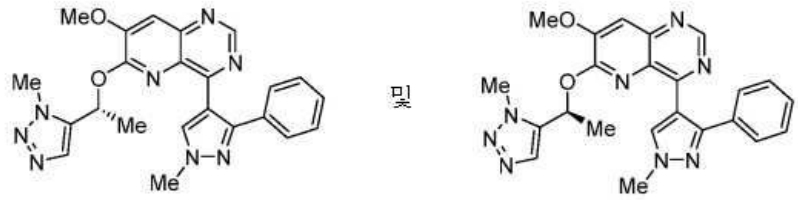
[1414]

[1415] 4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)옥사졸(**실시예 28**)을 prep 키랄-HPLC 컬럼: 컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: EtOH, 이동상 B: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH); 유속: 20 mL/min; 구배: 50% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1416] 피크 1, 6.7 mg, 13% 수율, 회백색 고체, **실시예 39**, (S)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)옥사졸 또는 (R)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)옥사졸. LCMS m/z = 429 $[M+H]^+$. 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.40(d, 2H), 7.31-7.23(m, 3H), 5.92(d, 1H), 4.00(d, 6H), 1.55(d, 3H).

[1417] 추가 용출은 피크 2, 11 mg, 22.1%, 회백색 고체, **실시예 40**, (R)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)옥사졸 또는 (S)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)옥사졸을 제공하였다. LCMS m/z = 429 $[M+H]^+$. 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.41(s, 2H), 7.31-7.23(m, 3H), 5.92(d, 1H), 4.01(d, 6H), 1.55(d, 3H).

[1418] **실시예 41 및 42**: (R)-7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 및 (S)-7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘



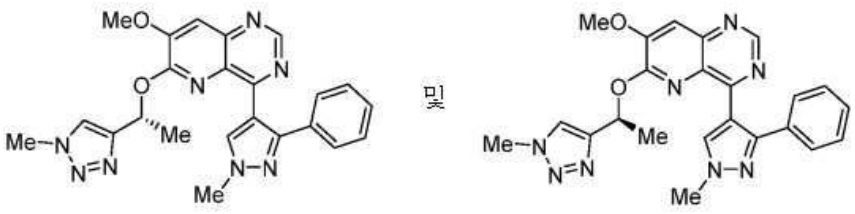
[1419]

[1420] 7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘, 84 mg을 **실시예 34**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**) 및 1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)에탄-1-올로부터 얻었다. 이 화합물을 Prep-Chiral-HPLC로 다음 조건: 컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: MtBE(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: MeOH:DCM = 1:1; 유속: 20 mL/min; 구배: 10% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1421] 피크 1, 23 mg, 황색 고체, **실시예 41** ((R)-7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 또는 (S)-7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘. LCMS m/z = 443 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.38(dd, 2H), 7.27-7.19(m, 3H), 6.02(q, 1H), 4.01(d, 6H), 3.79(s, 3H), 1.61(d, 3H).

[1422] 추가 용출은 피크 2, 20.3 mg, 백색 고체, **실시예 42**. (S)-7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 또는 (R)-7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘을 제공하였다. LCMS m/z = 443 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.38(dt, 2H), 7.27-7.21(m, 3H), 6.02(q, 1H), 4.01(d, 6H), 3.79(s, 3H), 1.61(d, 3H).

[1423] **실시예 43 및 44**: (R)-7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 및 (S)-7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘

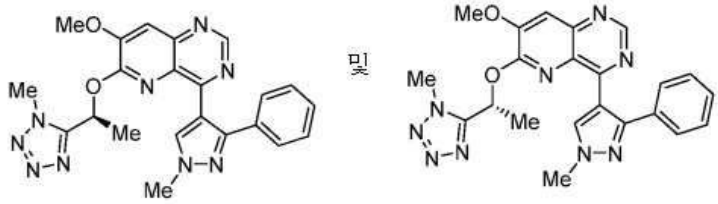
[1424] 

[1425] 7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**실시예 34**, 70 mg)을 컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구배: 15% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1426] 피크 1, 5.7 mg, 백색 고체, **실시예 43**, (R)-7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 또는 (S)-7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘. LCMS m/z = 443 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.42(dd, 2H), 7.28(h, 3H), 6.15(q, 1H), 4.02(s, 9H), 1.63(d, 3H).

[1427] 그리고 피크 2, 11.2 mg, 백색 고체, **실시예 44,** (S)-7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 또는 (R)-7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.46-7.37(m, 2H), 7.27(p, 3H), 6.15(q, 1H), 4.05-3.94(m, 9H), 1.63(d, 3H).

[1428] **실시예 45 및 46**: (S)-7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 및 (R)-7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘

[1429] 

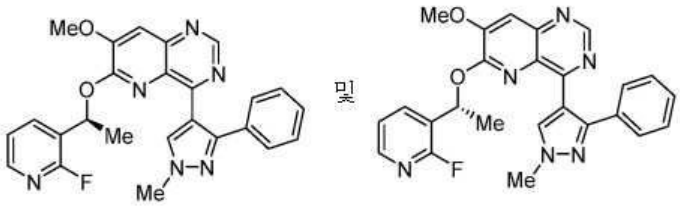
[1430] 7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**실시예 29**)을 prep-HPLC 컬럼: CHIRALPAK ID, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex:DCM = 3:1(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: IPA; 유속: 20 mL/min; 구배: 10% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1431] 피크 1, 47.8 mg, 32.0%, 밝은 황색 고체, **실시예 45**, (S)-7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 또는 (R)-7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘. LCMS m/z = 444 $[M+H]^+$. 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.38(dq, 2H), 7.30-7.21(m, 3H), 6.32(q, 1H),

4.05(d, 6H), 3.88(s, 3H), 1.72(d, 3H), 1.05(d, 1H).

[1432] 그리고, 피크 2, 42.6 mg, 28.5%, 회백색 고체, **실시예 46**, (R)-7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 또는 (S)-7-메톡시-6-(1-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘. LCMS m/z = 444 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.37(qd, 2H), 7.30-7.22(m, 3H), 6.32(q, 1H), 4.05(d, 6H), 3.88(s, 3H), 1.72(d, 3H).

[1433] **실시예 47 및 48**: (S)-6-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)에톡시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 및 (R)-6-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)에톡시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘



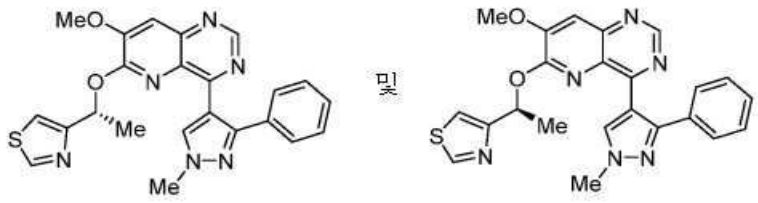
[1434]

[1435] 6-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)에톡시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**실시예 30**)을 HPLC(컬럼 CHIRALPAK AD-H, 2*25cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구배: 30% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1436] 피크 1, 1.5 mg, 회백색 고체, **실시예 47**, (S)-6-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)에톡시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 또는 (R)-6-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)에톡시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘. LCMS m/z = 457 $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.90-7.77 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.33-7.20(m, 4H), 6.17(q, 1H), 4.04(d, 6H), 1.60(d, 3H).

[1437] 추가 용출은 피크 2, 1.3 mg, 회백색 고체, **실시예 48**, (R)-6-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)에톡시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 또는 (S)-6-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)에톡시)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘을 제공하였다. LCMS m/z = 457 $[M+H]^+$; 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91(s, 1H), 8.14(d, 2H), 7.90-7.77(m, 1H), 7.65(s, 1H), 7.36(dq, 2H), 7.29(ddd, 1H), 7.28-7.20(m, 3H), 6.17(q, 1H), 4.04(d, 6H), 1.60(d, 3H).

[1438] **실시예 49 및 50**: (R)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)티아졸 및 (S)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)티아졸



[1439]

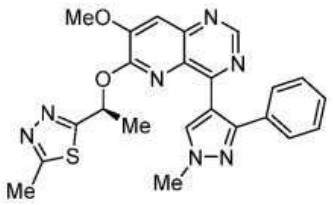
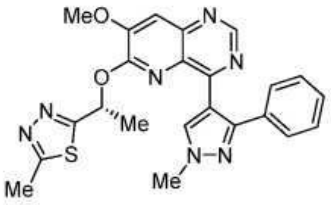
[1440] 4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)티아졸(**실시예 31**, 40 mg)을 Prep-Chiral-HPLC 컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구배: 30% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1441] 피크 1, 9.6 mg, 회백색 고체, **실시예 49** ((R)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)티아졸 또는 (S)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)티아졸). LCMS m/z = 445 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12(d, 1H),

8.90(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.46(d, 3H), 7.26(h, 3H), 6.20(q, 1H), 4.00(d, 6H), 1.63(d, 3H), 1.23(s, 1H).

[1442] 추가 용출은 피크 2, 8.7 mg, 회백색 고체, **실시예 50**, ((S)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)티아졸 또는 (R)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)티아졸)을 제공하였다. LCMS m/z = 445 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12(d, 1H), 8.90(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.46(dd, 3H), 7.26(h, 3H), 6.20(q, 1H), 4.00(d, 6H), 1.63(d, 3H), 1.23(s, 1H).

[1443] **실시예 51 및 52**: (S)-2-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸-1,3,4-티아디아졸 및 (R)-2-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸-1,3,4-티아디아졸

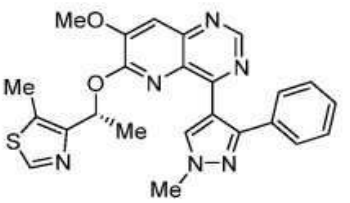
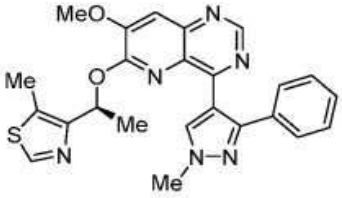
[1444]  및 

[1445] KOtBu(126 mg, 1.13 mmol)를 THF(6 mL) 중의 1-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)에탄-1-올(**제조 51**, 162 mg, 1.13 mmol) 및 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**, 200 mg, 0.568 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3 x 60 mL)로 추출하고, 합친 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC: 컬럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 27% B에서부터 49% B까지로 정제하여 2-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸-1,3,4-티아디아졸(80 mg, 수율: 30%)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 460 $[M+H]^+$

[1446] 이 화합물을 컬럼: CHIRALPAK AD-H, 2*25 cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구배: 30% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 피크 1, 27.4 mg, 34% 수율, 백색 고체, **실시예 51**, (S)-2-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸-1,3,4-티아디아졸 또는 (R)-2-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸-1,3,4-티아디아졸을 제공하였다. LCMS m/z = 460 $[M+H]^+$; 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.42-7.37(m, 2H), 7.27(dt, 3H), 6.25(q, 1H), 4.05(d, 6H), 2.64(s, 3H), 1.72(d, 3H).

[1447] 그리고 피크 2, 27.3 mg, 수율: 34%, 백색 고체, **실시예 52**, (R)-2-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸-1,3,4-티아디아졸 또는 (S)-2-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸-1,3,4-티아디아졸. LCMS m/z = 460 $[M+H]^+$; 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.42-7.38(m, 2H), 7.27(dt, 3H), 6.25(q, 1H), 4.05(d, 6H), 2.64(s, 3H), 1.72(d, 3H).

[1448] **실시예 53 및 54**: (R)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸티아졸 및 (S)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸티아졸

[1449]  및 

[1450] NaH(69.9 mg, 1.74 mmol)를 0℃에서 THF(8 mL) 중의 1-(5-메틸티아졸-4-일)에탄-1-올(**제조 50**, 250 mg, 1.74 mmol)에 첨가하였다. 30 min 동안 교반한 후, 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**, 306 mg, 0.870 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 물(10 mL)을 첨가하여 켄칭시키고, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합친 유기 추출물을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸티아졸(50 mg, 수율: 12%)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 459 $[M+H]^+$

[1451] 이것을 Prep-Chiral-HPLC로 다음 조건: 컬럼: CHIRALPAK IE, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex:DCM = 3:1(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: IPA; 유속: 20 mL/min; 구배: 10% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 피크 1, 14.5 mg, 29%, 백색 고체, **실시예 53**, (R)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸티아졸 또는 (S)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸티아졸을 제공하였다. LCMS: m/z = 459 $[M+H]^+$, 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.38-7.32(m, 2H), 7.25(dt, 3H), 6.23(q, 1H), 4.03(s, 3H), 3.98(s, 3H), 2.17(s, 3H), 1.53(d, 3H).

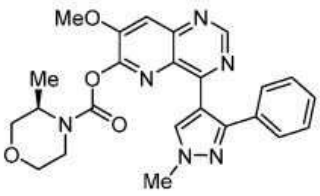
[1452] 그리고, 피크 2, 14 mg, 28% 수율, 백색 고체, **실시예 54**, (S)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸티아졸 또는 (R)-4-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)에틸)-5-메틸티아졸. LCMS m/z = 459 $[M+H]^+$; 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.38-7.33(m, 2H), 7.28-7.22(m, 3H), 6.23(q, 1H), 4.03(s, 3H), 3.98(s, 3H), 2.17(s, 3H), 1.53(d, 3H).

[1453] **실시예 55**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일 (S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[1454] 

[1455] DMF(1.00 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-올(**제조 137**, 40 mg, 0.120 mmol) 및 K_2CO_3(82.92 mg, 0.60 mmol)의 용액에 (S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르보닐 클로라이드(제조 53, 42.4 mg, 0.240 mmol)를 첨가하고, 반응물을 80℃에서 6 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um; 이동상: [물(0.05%NH_3H_2O + 10mM NH_4HCO_3)-MeCN]; B%: 8 min 이내에 20%-50%로 정제하여 표제 화합물, 13.5 mg, 23.7% 수율을 담황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 474 $[M+H]^+$. 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.01(s, 1H), 8.49(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.39(d, 1H), 7.29-7.27(m, 3H), 4.28-4.21(m, 1H), 4.02 (d, 6H), 3.88-3.70(m, 2H), 2.79(d, 1H), 2.68(d, 1H), 2.20(s, 3H), 2.14-2.09(m, 1H), 1.91(s, 1H), 1.33(s, 3H).

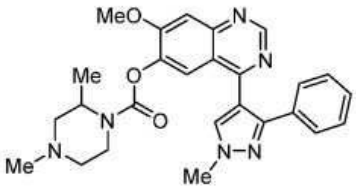
[1456] **실시예 56**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일 (R)-3-메틸모르폴린-4-카르복실레이트



[1457]

[1458] DMF(0.5 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-올(**제조 137**, 30 mg, 0.09 mmol) 및 (R)-3-메틸모르폴린-4-카르보닐 클로라이드(29.45 mg, 0.18 mmol)의 용액에 K_2CO_3(37.32 mg, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; 이동상: [물(0.2%FA)-MeCN]; B%: 15%-45%, 8 min)로 정제하여 표제 화합물, 2.30 mg, 수율: 4.96%, FA)을 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 461 $[M+H]^+$ 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.00(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.57-7.51(m, 2H), 7.34-7.28(m, 3H), 4.29(br s, 1H), 4.03(s, 6H), 3.94(br s, 2H), 3.74(br s, 2H), 3.62-3.53(m, 1H), 3.37(s, 1H), 1.45(br s, 3H).

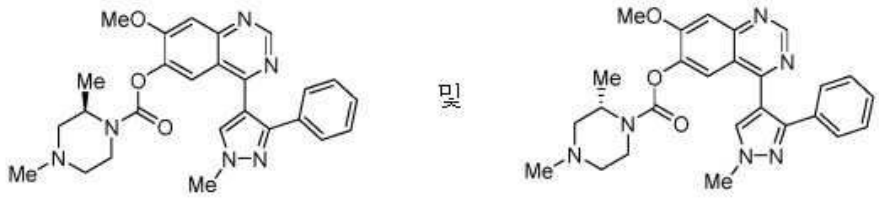
[1459] **실시예 57**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



[1460]

[1461] DMF 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 86**, 300 mg, 0.90 mmol) 및 K_2CO_3(248 mg, 1.80 mmol)의 용액에 2,4-디메틸피페라진-1-카르보닐 클로라이드(238 mg, 1.35 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc와 물에 분배하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5 um; 이동상 A: 물(0.05%NH_3H_2O), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 42% B에서부터 52% B까지로 정제하여 표제 화합물, 200 mg을 회백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 473.4 $[M+H]^+$, 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.43-7.32(m, 3H), 7.27-7.13(m, 3H), 4.31(s, 1H), 4.05(s, 3H), 3.98(s, 3H), 3.90(d, 1H), 3.29(s, 1H), 2.79(d, 1H), 2.70-2.60(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.21(dd, 1H), 2.01(td, 1H), 1.36 (d, 3H).

[1462] **실시예 58 및 59**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (R)-2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 및 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



[1463]

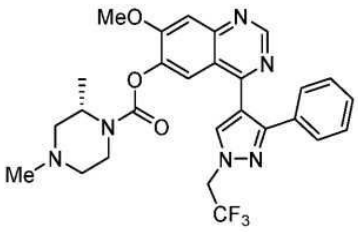
[1464] 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(**실시예 57**)를 Prep-HPLC 컬럼: CHIRALPAK AD-H, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH, 유속: 23 mL/min; 구배: 23% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1465] 피크 1, 밝은 황색 고체, 60 mg, 42%, **실시예 58**, 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (R)-2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 또는 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (S)-

2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 LCMS: m/z = 473.2 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.05 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30(dd, 2H), 7.28-7.17(m, 3H), 4.30(s, 1H), 4.07(s, 3H), 4.01(s, 3H), 2.83(d, 1H), 2.74(d, 1H), 2.29(s, 3H), 2.22(dd, 1H), 2.08-1.98(m, 1H), 1.36(d, 3H).

[1466] 추가 용출은 피크 2, 밝은 황색 고체, 60 mg, 42%, **실시예 59**, 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 또는 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (R)-2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트를 제공하였다. LCMS: m/z = 473.2 $[M+H]^+$ 1H NMR(400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.05(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.30(dd, 2H), 7.27-7.17(m, 3H), 4.30(s, 1H), 4.06(s, 3H), 4.01(s, 3H), 2.87-2.79(m, 1H), 2.74(d, 1H), 2.29(s, 3H), 2.22(dd, 1H), 2.08-1.97(m, 1H), 1.36(d, 3H).

[1467] **실시예 60**: 7-메톡시-4-(3-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

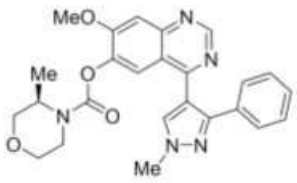


[1468]

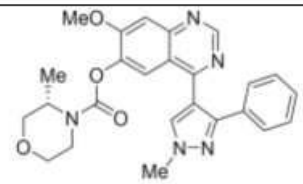
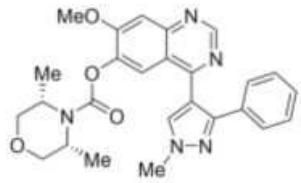
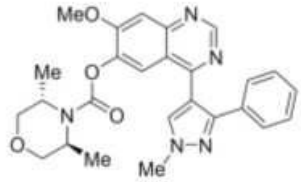
[1469] K_2CO_3(145 mg, 1.049 mmol) 및 (S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르보닐 클로라이드(**제조 53**, 61.8 mg, 0.350 mmol)를 DMF(2.5 mL) 중의 7-메톡시-4-(3-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 115**, 70 mg, 0.175 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 N_2 하에 rt에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(1 mL)로 희석하고, 격렬하게 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 Isolute HMN SPE 튜브(5 mL 크기)에 첨가하고, EtOAc로 중력 용출되도록 두고, 여과액을 농축하고, 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM에서부터 NH_4OH를 갖는 DCM 중의 20% MeOH까지)로 정제하여 표제 화합물, 44 mg, 46.6% 수율을 제공하였다. LCMS m/z = 305, 307 $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.54-7.42(m, 1H), 7.35-7.20(m, 7H), 5.35(q, 2H), 4.63-4.10(m, 3H), 4.01(s, 3H), 3.60-2.97(m, 6H), 2.87(s, 3H), 1.44-1.23(m, 3H).

[1470] **실시예 61 내지 70**

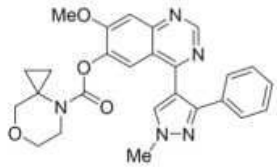
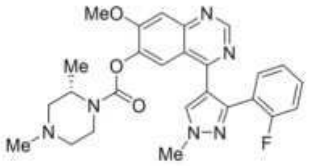
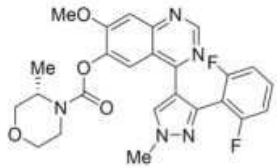
[1471] 다음 표의 화합물을 **실시예 60**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 아래에 나열된 적절한 퀴나졸린-6-올 및 카르보닐 클로라이드로부터 제조하였다. (퀴나졸린-6-올) 1: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 86**), (퀴나졸린-6-올) 2: 4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-올(**제조 112**), (퀴나졸린-6-올) 3: 4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-올(**제조 113**), (퀴나졸린-6-올) 4: 7-메톡시-4-(1-(옥세탄-3-일)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올 (**제조 114**), (퀴나졸린-6-올) 5: 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-올, (**제조 111**)

실시예 번호	명칭, 구조, 출발물질, 데이터
61	7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (R)-3-메틸모르폴린-4-카르복실레이트  SM: (퀴나졸린-6-올) 1 및 (R)-3-메틸모르폴린-4-카르보닐 클로라이드 44 mg. 91% 수율, 백색 고체. LCMS m/z = 460 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.25 (q, 3H), 4.15-3.91 (m, 6H), 3.87 (d, 1H), 3.75 – 3.54 (m, 3H), 3.43-3.30 (m, 3H), 1.30 (s, 3H).
62	7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (S)-3-메틸모르폴린-4-카르복실레이트

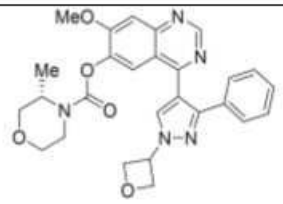
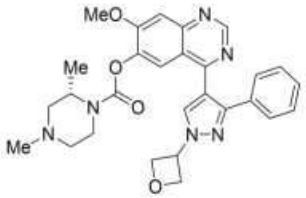
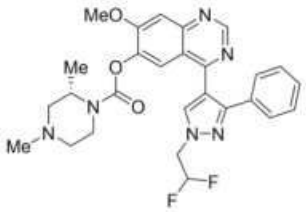
[1472]

	 SM: (퀴나졸린-6-올) 1 및 (S)-3-메틸모르폴린-4-카르보닐 클로라이드 황색 고체, 40.2 mg, 58% 수율. LCMS m/z = 460 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 3H), 4.00 (d, 6H), 3.85 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 4H), 1.32 – 1.25 (m, 3H).
63	7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (3S,5R)-3,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트  SM: (퀴나졸린-6-올) 1 및 (3S,5R)-3,5-디메틸모르폴린-4-카르보닐 클로라이드 (제조 54) 73 mg. 86% 수율, 밝은 황색 고체. LCMS m/z = 474 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.31 (dt, 2H), 7.24 (q, 3H), 4.02 (dd, 6H), 3.96 (d, 2H), 3.72 (d, 2H), 3.57 (dt, 2H), 1.34 (d, 6H).
64	7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (3S,5S)-3,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트  SM: (퀴나졸린-6-올) 1 및 (3S,5S)-3,5-디메틸모르폴린-4-카르보닐 클로라이드 (제조 55) 7.7 mg, 16% 수율, 밝은 황색 고체. LCMS m/z = 474 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.23 (t, 3H), 4.01 (dd, 6H), 3.92 – 3.72 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 1.29 (d, 6H).

[1473]

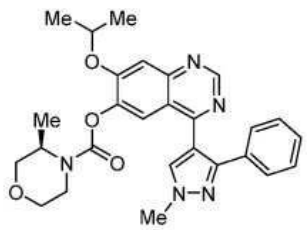
65	7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 7-옥사-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트  SM: 7-옥사-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카르보닐 클로라이드 및 (퀴나졸린-6-올) 1 24 mg, 51% 수율, 백색 고체. LCMS m/z = 472 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.23 (t, 3H), 4.01 (t, 6H), 3.60 (d, 6H), 1.05 (s, 2H), 0.85 (s, 2H).
66	4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 (S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트  SM: (S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르보닐 클로라이드 (제조 53) 및 (퀴나졸린-6-올) 2. 백색 고체, 35.4 mg, 34% 수율. LCMS m/z = 491 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (q, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.06 – 6.91 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (d, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.33 (s, 3H).
67	4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 (S)-3-메틸모르폴린-4-카르복실레이트  SM: (S)-3-메틸모르폴린-4-카르보닐 클로라이드 및 (퀴나졸린-6-올) 3 회백색 고체, 46.1 mg, 93% 수율. LCMS m/z = 496 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.05 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.93 – 3.84 (m, 1H), 3.84 – 3.30 (m, 6H), 1.34 (s, 3H).
68	7-메톡시-4-(1-(옥세탄-3-일)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (S)-3-메틸모르폴린-4-카르복실레이트

[1474]

	 SM: (퀴나졸린-6-올) 4 및 (S)-3-메틸모르폴린-4-카르보닐 클로라이드. 40.4 mg, 81% 수율, 백색 고체. LCMS m/z = 502 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (d, 1H), 8.40 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.35 (dt, 2H), 7.26 (q, 3H), 5.75 – 5.69 (m, 1H), 5.08 (dq, 2H), 5.00 (td, 2H), 3.99 (t, 4H), 3.85 (d, 1H), 3.75 – 3.51 (m, 2H), 3.41-3.26 (m, 3H), 1.28 (s, 3H).
69	7-메톡시-4-(1-(옥세탄-3-일)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트  SM: (퀴나졸린-6-올) 4 및 (S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르보닐 클로라이드 (제조 53). 42.9 mg, 83% 수율, 회백색 고체. LCMS m/z = 515 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.26 (q, 3H), 5.74 (s, 1H), 5.08 (t, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.98 (d, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.76 (d, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (d, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.28 (s, 3H).
70	4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 (S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트  SM: (퀴나졸린-6-올) 5 및 (S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르보닐 클로라이드 (제조 53). 26.3 mg, 77% 수율, 회백색 고체. LCMS m/z = 523 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (t, 3H), 6.55 (dd, 1H), 4.82 (t, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.99 (d, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.77 (d, 1H), 2.64 (d, 1H), 2.20 (d, 4H), 2.07 (d, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.28 (s, 3H).

[1475]

[1476] **실시예 71**: 7-이소프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (R)-3-메틸모르폴린-4-카르복실레이트



[1477]

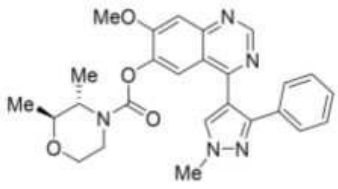
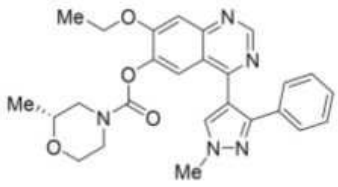
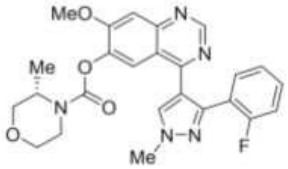
[1478] DMF(0.50 mL) 중의 (R)-3-메틸모르폴린-4-카르보닐 클로라이드(14.53 mg, 0.089 mmol) 및 6-브로모-7-이소프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 102**, 16 mg, 0.044 mmol)의 용액에 K_2CO_3(18.41 mg,

0.133 mmol)을 첨가하고, 반응물을 N_2 하에 80℃에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um; 이동상: [물(0.05% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3)-MeCN]; B%: 25%-60%, 8 min)로 정제하여 표제 화합물, 13 mg, 60.1%를 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 488 $[M+H]^+$ 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.13 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 3H), 4.75 (spt, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.49 (dt, 1H), 3.32 (s, 1H), 1.46-1.32 (m, 9H).

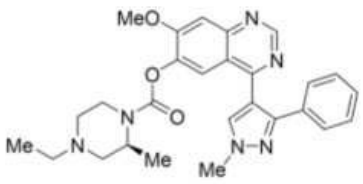
[1479] **실시예 72 내지 75**

[1480] 다음 표의 화합물은 **실시예 71**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 적절한 퀴나졸린-6-올 및 카르보닐 클로라이드로부터 제조하였다.

[1481] (퀴나졸린-6-올) 6: 7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 109**)

실시예 번호	명칭, 구조, 출발물질(SM), 데이터
72	7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2S,3S)-2,3-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트  SM: (퀴나졸린-6-올) 1 및 (2S,3S)-2,3-디메틸모르폴린-4-카르보닐 클로라이드 (제조 56) 26.7 mg, 91.8 % 수율, 황색 고체로 얻음. LCMS m/z = 474 $[M+H]^+$ 1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.89 - 3.62 (m, 5H), 3.57 (dd, 1H), 1.30 (dd, 6H)
73	7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (R)-2-메틸모르폴린-4-카르복실레이트  SM: (퀴나졸린-6-올) 6 및 (R)-2-메틸모르폴린-4-카르보닐 클로라이드 (제조 57) prep-HPLC (컬럼: PhenomenexGemini-NX C18 75*30mm*3um; 이동상: [물(0.05%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-MeCN]; B%: 20%-45%,8 min) 8.10 mg, 수율: 19.8 %, 담황색 고체. LCMS m/z = 474 $[M+H]^+$ 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.18 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 3H), 4.23 (q, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.01-3.93 (m, 3H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.18-3.04 (m, 1H), 2.86-2.69 (m, 1H), 1.49 (t, 3H), 1.22 (d, 3H).
74	4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 (S)-3-메틸모르폴린-4-카르복실레이트  SM: (퀴나졸린-6-올) 2 및 (S)-3-메틸모르폴린-4-카르보닐 클로라이드

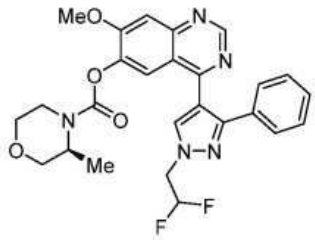
[1482]

	prep-HPLC (컬럼: PhenomenexGemini-NX C18 75*30mm*3um; 이동상: [물(0.05%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-MeCN]; B%: 30%-60%, 8min 151 mg, 18.3%, 황색 고체. LCMS m/z = 478 $[M+H]^+$. 1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (dd, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.37 (br.s, 1H), 1.41 (d, 3H).
75^	7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (S)-4-에틸-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트  SM: (퀴나졸린-6-올) 1 및 (S)-4-에틸-2-메틸피페라진-1-카르보닐 클로라이드 (제조 59) XBridge Prep OBD C18 Column, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물 (10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 30% B에서부터 50% B까지; 10 mg, 13.7%, 백색 고체. LCMS: m/z = 487.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.24 (q, 3H), 4.22 (s, 1H), 4.00 (d, 6H), 3.77 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.87 (d, 1H), 2.74 (d, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.08 (s, 0H), 1.89 (s, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.03 (t, 3H).

[1483]

[1484] A= DMF 대신 MeCN을 사용하였다.

[1485] **실시예 76**: 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 (S)-3-메틸모르폴린-4-카르복실레이트



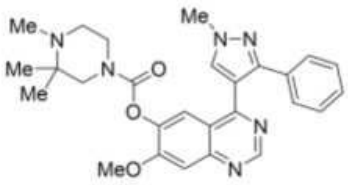
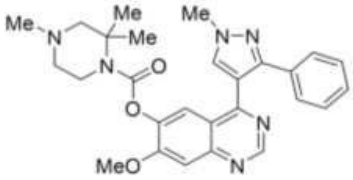
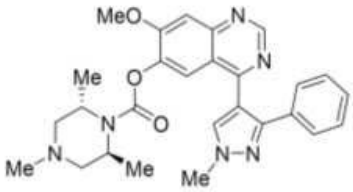
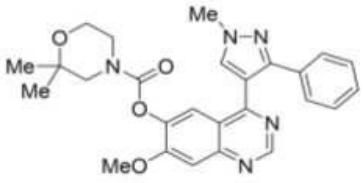
[1486]

[1487] N_2 하에 DMF(0.588 mL) 중의 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-올(**제조 111**, 45 mg, 0.118 mmol)의 용액에 K_2CO_3(32.5 mg, 0.235 mmol) 및 (S)-3-메틸모르폴린-4-카르보닐 클로라이드(38.5 mg, 0.235 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 ISCO Combiflash(DCM 중의 0-15% MeOH)로 정제하여 불순한 생성물을 제공하였다. 이것을 Prep-Chiral-HPLC 컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex:DCM = 3:1(0.5% 2M NH3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 16 mL/min; 구배: 50% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 26.1 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 510 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.54(s, 2H), 7.36-7.27(m, 5H), 6.55(t, 1H), 4.82(td, 2H) , 4.06(s, 4H), 3.86(dd, 1H), 3.66(d,3H), 3.42(td,2H), 1.28(s, 3H).

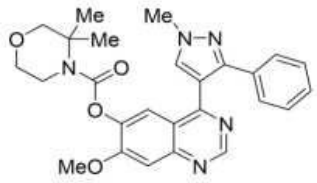
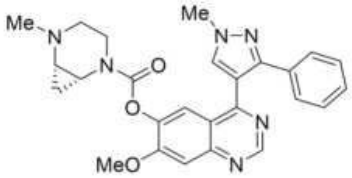
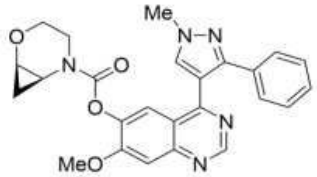
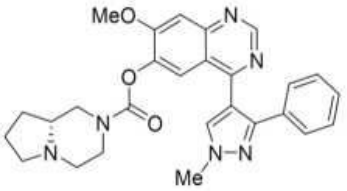
[1488] **실시예 77-85**

[1489] 표제 화합물은 아래에 개요된 라이브러리 프로토콜을 사용하여 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 86**) 및 적절한 아민(RNH_2)으로부터 제조하였다.

[1490] DIPEA(0.184 mL, 1.05 mmol)를 DCM(4 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 86**, 69.7 mg, 0.21 mmol) 및 트리포스겐(62.4 mg, 0.21 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 드라이-아이스로 냉각시키고, 1 h 동안 진탕시켰다. 적절한 아민(0.32 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30℃에서 2 h 동안 진탕시켰다. 반응물을 여과하고, Speedvac으로 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5μm; 이동상: A: NH_4OH/H_2O = 0.05% v/v; B: MeCN)로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

실시예 번호	명칭/구조/아민/데이터
77	7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 3,3,4-트리메틸피페라진-1-카르복실레이트  아민: 1,2,2-트리메틸피페라진 LCMS: m/z = 487 $[M+H]^+$
78	7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 2,2,4-트리메틸피페라진-1-카르복실레이트  아민: 1,3,3-트리메틸피페라진 LCMS: m/z = 487 $[M+H]^+$
79	7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2S,6S)-2,4,6-트리메틸피페라진-1-카르복실레이트  아민: (3S,5S)-1,3,5-트리메틸피페라진 LCMS m/z = 487 $[M+H]^+$
80	7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 2,2-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트 

[1491]

	아민: 2,2-디메틸모르폴린 LCMS: m/z = 474 $[M+H]^+$
81	7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 3,3-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트  아민: 3,3-디메틸모르폴린 LCMS: m/z = 474 $[M+H]^+$
82	시스-rac-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (1R,6S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[4.1.0]헵탄-2-카르복실레이트  아민: 시스-rac-(1S,6R)-2-메틸-2,5-디아자바이시클로[4.1.0]헵탄 LCMS: m/z = 471 $[M+H]^+$
83	시스-rac-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (1R,6S)-2-옥사-5-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-5-카르복실레이트  아민: 시스-rac-(1R,6S)-2-옥사-5-아자바이시클로[4.1.0]헵탄 LCMS: m/z = 458 $[M+H]^+$
84	7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (S)-헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-카르복실레이트  아민: (R)-옥타히드로피롤로[1,2-a]피라진 LCMS m/z = 485 $[M+H]^+$

[1492]

85	7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (R)-헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-카르복실레이트  아민: (S)-옥타히드로피롤로[1,2-a]피라진 LCMS m/z = 485 $[M+H]^+$

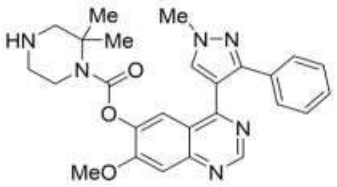
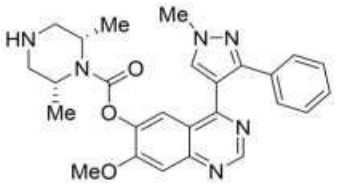
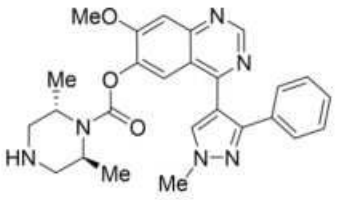
[1493]

[1494] 실시예 86 내지 88

[1495] 파트 1: 표제 화합물은 아래에 개요된 라이브러리 프로토콜을 사용하여 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 86**) 및 적절한 아민(RNH_2)으로부터 제조하였다.

[1496] DIPEA(0.184 mL, 1.05 mmol)를 DCM(4 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 86**, 69.7 mg, 0.21 mmol) 및 트리포스겐(62.4 mg, 0.21 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 드라이-아이스로 냉각시키고, 1 h 동안 진탕시켰다. 적절한 아민(0.32 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30℃에서 2 h 동안 진탕시켰다. 반응물을 여과하고, Speedvac으로 증발시켜 건조시켰다.

[1497] 파트 2: DCM(3.0 mL) 중의 파트 1로부터의 생성물의 용액에 HCl-디옥산(4M, 10 eq)을 첨가하고, 반응물을 30℃에서 5 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 pre-HPLC 컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5 μm; 이동상: A: NH_4OH/H_2O = 0.05% v/v; B: MeCN으로 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다.

실시예 번호	명칭, 구조, 출발 아민, 데이터
86	7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트  아민: tert-부틸 3,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 LCMS: m/z = 473 $[M+H]^+$
87	7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2R,6S)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트  아민: tert-부틸 3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 LCMS: m/z = 473 $[M+H]^+$
88	7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2S,6S)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트  아민: tert-부틸 (3S,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 LCMS m/z = 237.2 $[M+H]^+$

[1498]

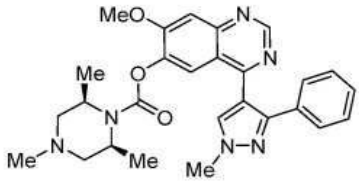
[1499] **실시예 89**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2R,6R)-2,4,6-트리메틸피페라진-1-카르복실레이트



[1500]

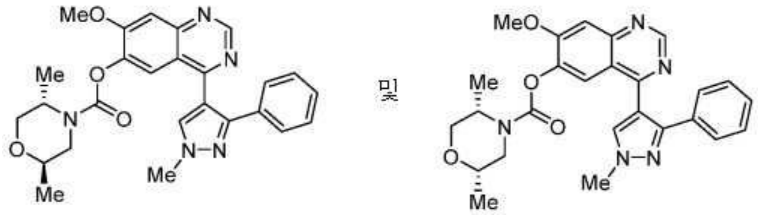
[1501] MeOH(3 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2R,6R)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(**실시예 88**, 100 mg, 0.21 mmol), TEA(152.2 μL, 1.05 mmol) 및 AcOH(0.3 mL)의 용액에 포름알데히드(37%, 25.95 mg, 0.32 mmol) 및 2-피콜린 보란 착물(66.34 mg, 0.62 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16 h 동안 진탕시킨 후, 여과하고, Speedvac으로 용매를 제거하였다. 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. LCMS m/z = 464 $[M+H]^+$

[1502] **실시예 90**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2R,6R)-2,4,6-트리메틸피페라진-1-카르복실레이트

[1503] 

[1504] 표제 화합물은 **실시예 89**에 기술된 절차를 따라서 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2R,6S)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(**실시예 87**) 및 포름알데히드로부터 얻었다. LCMS m/z = 464 $[M+H]^+$

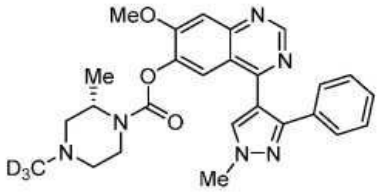
[1505] **실시예 91 및 92**: 트랜스-rac-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2R,5S)-2,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트 및 시스-rac-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2S,5S)-2,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트

[1506] 

[1507] 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 2,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트, 114.9 mg을 **실시예 77 내지 85**에 대해 기술된 절차를 따라서 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 86**) 및 2,5-디메틸모르폴린으로부터 얻었다. 이 화합물을 SFC DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 um) 0.1% NH_3H_2O, 30% EtOH로 추가로 정제하여 피크 1, **실시예 91**, 53 mg, 백색 고체, 트랜스-rac-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2R,5S)-2,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트 또는 시스-rac-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2S,5S)-2,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트를 제공하였다. LCMS m/z = 474 $[M+H]^+$

[1508] 추가 용출은 피크 2, **실시예 92**, 62.0 mg, 백색 고체, 시스-rac-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2R,5S)-2,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트 또는 트랜스-rac-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2S,5S)-2,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트를 제공하였다. LCMS m/z = 474 $[M+H]^+$

[1509] **실시예 93**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (S)-2-메틸-4-(메틸-d3)피페라진-1-카르복실레이트

[1510] 

[1511] DMF(2 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (S)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이

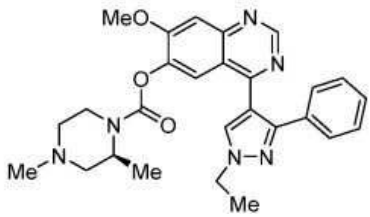
트 트리플루오로아세테이트(**제조 145**, 50 mg, 0.109 mmol) 및 K_2CO_3(15.07 mg, 0.109 mmol의 혼합물에 트리듀테리오(아이오도)메탄(23.71 mg, 0.164 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5 h 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축하여 트리듀테리오(아이오도)메탄을 제거하고, 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um; 이동상: [물(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-MeCN으로 정제하여 표제 화합물, 33.70 mg, 65% 수율을 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 476 $[M+H]^+$. 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.21(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.43-7.41(m, 3H), 7.26-7.24(m, 3H), 4.36(br s, 1H), 4.10(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.94(br d, 1H), 3.33(br s, 1H), 2.83(br d, 1H), 2.69(br d, 1H), 2.25(br dd, 1H), 2.05(td, 1H), 1.41(br d, 3H).

[1512] **실시예 94**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2R,3S)-2,3-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트

[1513] 

[1514] THF(20 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(**제조 86**, 100 mg, 0.301 mmol) 및 비스(트리클로로메틸)카르보네이트(446.43 mg, 1.50 mmol)의 용액에 DIPEA(50.55 mg, 0.391 mmol)를 0℃에서 적가하고, 반응물을 25℃에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 카르보노클로리데이트(100 mg, 조 물질)를 황색 고체로 제공하였다. DCM(2 mL) 중의 (2R,3S)-2,3-디메틸모르폴린 히드로클로라이드(15 mg, 0.1 mmol) 및 TEA(20 mg, 0.198 mmol)의 혼합물에 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 카르보노클로리데이트(42.96 mg, 0.109 mmol)를 첨가하고, 반응물을 20℃에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 prep-HPLC 컬럼(Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um; 이동상: [물(0.05%NH_3H_2O + 10mM NH_4HCO_3)-MeCN]; B%: 20%-55%, 8 min)으로 정제하여 표제 화합물(13.4 mg, 26.0% 수율)을 담황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 474.2 $[M+H]^+$ 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.22 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.26-7.24 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (br s, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.65 (br t, 1H), 3.40-3.20 (m, 1H), 1.30-1.18(m, 6H).

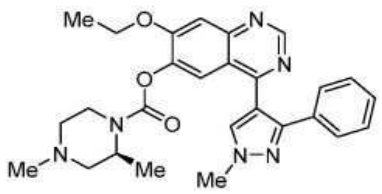
[1515] **실시예 95**: 4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 (S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[1516] 

[1517] DMF(5 mL) 중의 7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(**제조 139**, 100 mg, 0.218 mmol)의 용액에 NaH(10 mg, 0.436 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 용액을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 에틸 아이오다이드(102.04 mg, 0.654 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 DCM 중의 5% MeOH를 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하고, prep-키랄-HPLC 컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구배: 50% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 표제 화합물, 14 mg, 수율=46.8%를 백색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 487 $[M+H]^+$

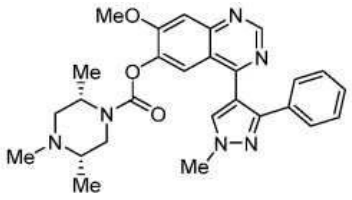
[1518] 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.53(d, 2H), 7.35-7.27(m, 2H), 7.24(q, 3H), 4.31(q, 2H), 4.19(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.75(s, 1H), 3.15(s, 1H), 2.79(s, 1H), 2.64(d, 1H), 2.20(s, 3H), 2.07(d, 1H), 1.86(d, 1H), 1.52(t, 3H), 1.28(d, 3H).

[1519] **실시예 96**: 7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[1520] 

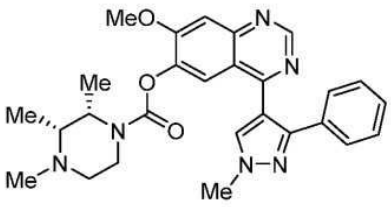
[1521] 톨루엔(5 mL) 중의 7-브로모-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(**제조 153**, 104 mg, 0.20 mmol), EtOH(184 mg, 4 mmol), RockphosPd(20 mg, cat) 및 Cs_2CO_3(195 mg, 0.60 mmol)의 혼합물을 95℃에서 3 h 동안 교반하였다. rt으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 30% B에서부터 50% B까지로 정제하여 표제 화합물, 11.4 mg, 11.7% 수율을 백색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 487 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.10(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.36-7.09(m, 5H), 4.25(s, 3H), 4.02(s, 3H), 3.79(s, 1H), 3.33-3.30(m, 1H), 3.23(d, 1H), 2.72(dd, 2H), 2.19(s, 3H), 2.07(d, 1H), 1.88(s, 1H), 1.44-1.08(m, 6H).

[1522] **실시예 97**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2S,5S)-2,4,5-트리메틸피페라진-1-카르복실레이트

[1523] 

[1524] MeOH(2 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2S,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(**제조 143**, 40 mg, 0.085 mmol)의 혼합물에 H_2O 중의 HCHO(13.74 mg, 0.169 mmol, 37.0% 순도)를 첨가하고, 용액을 20℃에서 0.5 h 동안 교반하였다. $NaBH_3CN$(7.98 mg, 0.127 mmol)을 첨가하고, 반응물을 20℃에서 12 h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um; 이동상: [물(0.05% NH_3H_2O + 10mM NH_4HCO_3)-MeCN]; B%: 30%-55%, 8 min)로 정제하여 표제 화합물, 18.80 mg, 45.7% 수율을 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 487 $[M+H]^+$. 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.21(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.43-7.42(m, 3H), 7.26-7.24(m, 3H), 4.36-4.33(m, 1H), 4.10(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.88-3.80(m, 1H), 3.02-2.84(m, 1H), 2.70(br d, 1H), 2.45-2.37(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.04(br s, 1H), 1.40(br dd, 3H), 1.14 (br d, 3H).

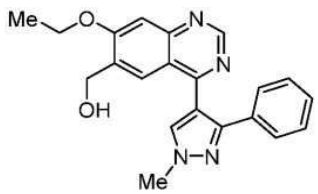
[1525] **실시예 98**: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2S,3R)-2,3,4-트리메틸피페라진-1-카르복실레이트



[1526]

[1527] MeOH(2.0 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 (2S,3R)-2,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(**제조 144**, 30.0 mg, 0.059 mmol)의 용액에 AcOH(17.70 mg, 0.295 mmol)를 pH=5가 될 때까지 첨가하였다. HCHO(5.71 uL, 0.077 mmol, 37% 순도, H_2O 중의 용액)를 첨가하고, 용액을 25℃에서 1 h 동안 교반한 다음, $NaBH_3CN$(5.56 mg, 0.088 mmol)을 첨가하고, 반응물을 25℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세톤(1 mL)을 첨가하여 켄칭시킨 다음, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um; 이동상: [물(0.05% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-MeCN])로 정제하여 표제 화합물, 26.70 mg, 91.8% 수율을 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 486 $[M+H]^+$. 1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.08(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.30(s, 2H), 7.24(s, 3H), 4.60-4.32(m, 1H), 4.31-4.13(m, 1H), 4.08(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.61-3.35(m, 3H), 3.22-3.05(m, 1H), 1.40-1.29(m, 6H).

[1528] **실시예 99**: (7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)메탄올



[1529]

[1530] 디옥산(20 mL) 중의 6-브로모-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 90**, 500 mg, 1.22 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(85.6 mg, 0.122 mmol) 및 트리부틸스타닐 메탄올(587 mg, 1.83 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 N_2 하에 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x20 mL)로 추출하고, 합친 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(300 mg)을 황색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 361 $[M+H]^+$.

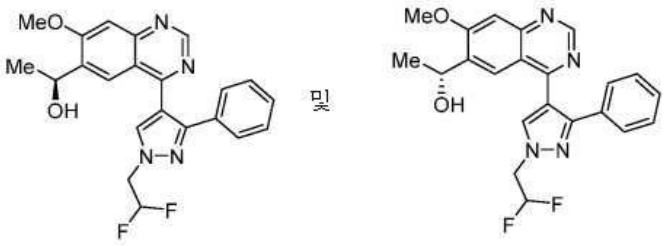
[1531] **실시예 100**: 1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올



[1532]

[1533] 얼음 욕조 내의 MeOH 중의 1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-온(**제조 172**, 130 mg, 0.363 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(27.5 mg, 0.72 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 용액을 물로 켄칭시키고, 진공 하에 농축하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(2x20 mL)로 추출하고, 유기 층을 합치고, 염수(15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 mm X 150 mm, 5um; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 14% B에서부터 47% B까지로 정제하여 표제 화합물(97.4 mg, 수율: 79.4%)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 361 $[M+H]^+$. 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.34(s, 1H), 7.30-7.23(m, 2H), 7.20(dp, 3H), 5.20-4.81(m, 2H), 4.04(s, 3H), 3.98(s, 3H), 1.06(d, 3H).

[1534] **실시예 101 및 102**: (S)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 및 (R)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올



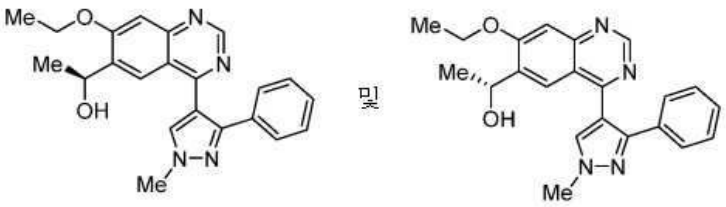
[1535]

[1536] 1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올을 **실시예 100**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-온(**제조 173**)으로부터 백색 고체, 30 mg, 50% 수율로 얻었다. 1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올(20 mg)을 컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 3*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: IPA; 유속: 20 mL/min; 구배: 30% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1537] 피크 1, **실시예 101**, (S)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (R)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올, 백색 고체(4 mg, 40%), LCMS: m/z = 411 $[M+H]^+$; 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42(s, 1H), 8.42(d, 2H), 8.10(dd, 2H), 7.76(dd, 1H), 7.60-7.50(m, 2H), 7.37(d, 1H), 5.11-5.01(m, 1H), 4.17(d, 3H), 3.90(s, 3H), 2.86(dd, 1H), 2.43(d, J = 4.0Hz, OH), 2.16(s, 6H), 1.48(d, 3H).

[1538] 추가 용출은 피크 2, 9 mg, 40%, 백색 고체, **실시예 102**, (R)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (S)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올을 제공하였다. LCMS m/z = 411 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.35(s, 1H), 7.27(ddd, 2H), 7.26-7.18(m, 3H), 6.56(t, 1H), 5.06(d, 1H), 4.99-4.89(m, 1H), 4.84(td, 2H), 3.99(s, 3H), 1.05(d, 3H).

[1539] **실시예 103 및 104**: (S)-1-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 및 (R)-1-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올



[1540]

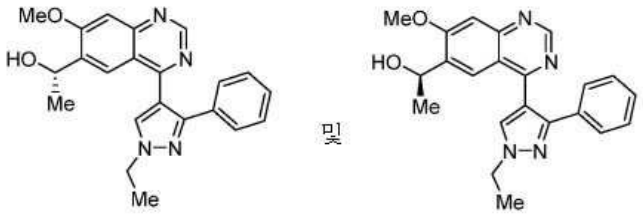
[1541] MeOH(15 mL) 중의 1-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-온(**제조 177**, 240 mg, 0.593 mmol) 및 $NaBH_4$(74.3 mg, 1.18 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시킨 다음, 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 DCM:MeOH = 20:1로 용출하는 prep-TLC로 정제하였다. 생성물을 prep HPLC 컬럼: CHIRALPAK IH, 5*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH, 유속: 20 mL/min; 구배: 15% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1542] 피크 1, 32.7 mg, 백색 고체, **실시예 103**, (S)-1-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (R)-1-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올. LCMS m/z = 375 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.08(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.23(dq, 5H), 5.11-4.87(m, 2H), 4.34-4.17(m, 2H), 4.04(s, 3H), 1.41(t, 3H), 1.08(d, 3H).

[1543] 추가 용출은 피크 2, 31.2 mg, 백색 고체, **실시예 104**, (R)-1-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴

나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (S)-1-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올을 제공하였다. LCMS m/z = 375 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.08(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.30(s, 1H), 7.25(ddd, 2H), 7.20(q, 3H), 4.94(q, 2H), 4.32-4.19(m, 2H), 4.04(s, 3H), 1.41(t, 3H), 1.08(d, 3H).

[1544] **실시예 105 및 106**: (S)-1-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 및 (R)-1-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올



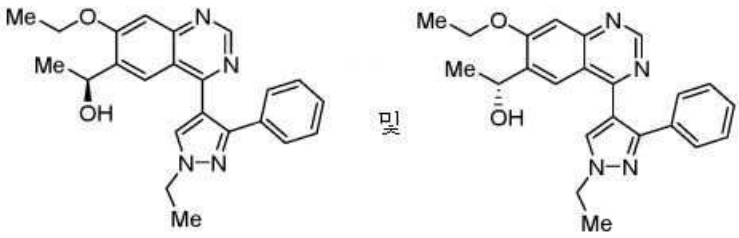
[1545]

[1546] 1-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올은 **실시예 103 및 104**에 기술된 절차를 따라서 1-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-온(**제조 179**)으로부터 얻었다. 라세미 생성물을 prep-CHIRAL-HPLC, 컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3/MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구배: 20% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1547] 피크 1, 6.9 mg, 백색 고체, **실시예 105**, (S)-1-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (R)-1-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올. LCMS: m/z = 375 $[M+H]^+$ 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.09(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.33(s, 1H), 7.31-7.22(m, 2H), 7.20(m, 3H), 5.07(d, 1H), 4.98-4.88(m, 1H), 4.33(q, 2H), 3.98(s, 3H), 1.53(t, 3H), 1.05(d, 3H).

[1548] 추가 용출은 피크 2, 6.5 mg, 밝은 청색 고체, **실시예 106**, (R)-1-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (S)-1-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올을 제공하였다. LCMS: m/z = 375 $[M+H]^+$; 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.09(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.33(s, 1H), 7.31-7.22(m, 2H), 7.20(m, 3H), 5.07(d, 1H), 4.98-4.88(m, 1H), 4.33(q, 2H), 3.98(s, 3H), 1.53(t, 3H), 1.05(d, 3H).

[1549] **실시예 107 및 108**: (S)-1-(7-에톡시-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 및 (R)-1-(7-에톡시-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올



[1550]

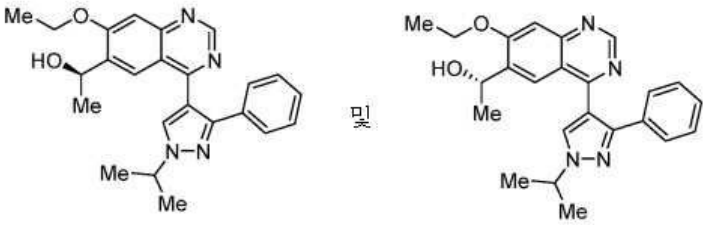
[1551] MeOH(3 mL) 중의 1-(7-에톡시-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-온(**제조 178**, 100 mg, 0.258 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(19.5 mg, 0.516 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭시킨 다음, 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하였다. 생성물을 prep-HPLC 컬럼: Lux 5um Cellulose-2, 2.12*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구배: 10% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1552] 피크 1, 10.9 mg, 밝은 황색 고체, **실시예 107**, (S)-1-(7-에톡시-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (R)-1-(7-에톡시-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올. LCMS: m/z

= 389 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.04(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.96(d, 1H), 7.35-7.28(m, 3H), 7.22(qd, 3H), 5.10(q, 1H), 4.40(q, 2H), 4.29(qt, 2H), 1.64(t, 3H), 1.52(t, 3H), 1.17(d, 3H).

[1553] 추가 용출은 피크 2, 10 mg, 밝은 황색 고체, **실시예 108**, (R)-1-(7-에톡시-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (S)-1-(7-에톡시-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올을 제공하였다. 1H NMR(400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.04(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.96(d, 1H), 7.35-7.28(m, 3H), 7.22(qd, 3H), 5.10(q, 1H), 4.40(q, 2H), 4.29(qt, 2H), 1.64(t, 3H), 1.52(t, 3H), 1.17(d, 3H).

[1554] **실시예 109 및 110**: (R)-1-(7-에톡시-4-(1-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 및 (S)-1-(7-에톡시-4-(1-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올



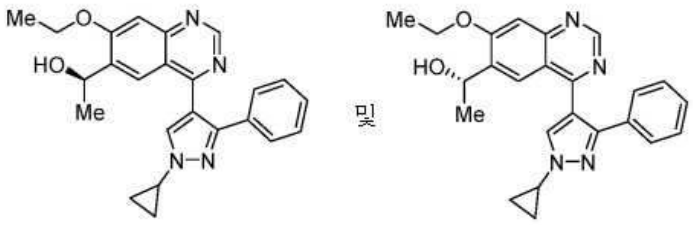
[1555]

[1556] 1-(7-에톡시-4-(1-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올은 **실시예 107 및 108**에 기술된 절차를 따라서 1-(7-에톡시-4-(1-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-온(**제조 180**)으로부터 얻었다. 라세미 화합물을 prep-HPLC 컬럼: Lux 5um Cellulose-2, 2.12*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구배: 10% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1557] 피크 1, 6.7 mg, 백색 고체, **실시예 109**, (R)-1-(7-에톡시-4-(1-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (S)-1-(7-에톡시-4-(1-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올. LCMS: m/z = 403 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.08(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.32-7.17(m, 6H), 4.94(q, 1H), 4.69(p, 1H), 4.32-4.19(m, 2H), 1.57(d, 6H), 1.41(t, 3H), 1.06(d, 3H).

[1558] 추가 용출은 피크 2, 5.4 mg, 백색 고체, **실시예 110**, (S)-1-(7-에톡시-4-(1-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (R)-1-(7-에톡시-4-(1-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올을 제공하였다. LCMS: m/z = 403 $[M+H]^+$; 1H NMR(400 MHZ, DMSO-d_6) δ = 9.08(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.33-7.18(m, 6H), 5.06(d, 1H), 4.94(s, 1H), 4.74-4.64(m, 1H), 4.30-4.20(m, 2H), 1.57(d, 6H), 1.41(t, 3H), 1.05(d, 3H).

[1559] **실시예 111 및 112**: (R)-1-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 및 (S)-1-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올



[1560]

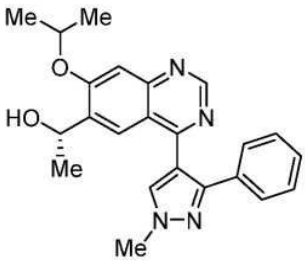
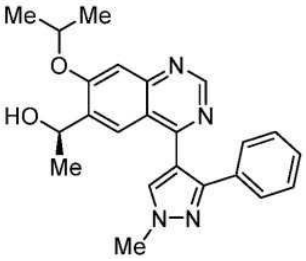
[1561] 1-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올은 **실시예 107 및 108**에 기술된 절차를 따라서 1-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-온(**제조 176**)으로부터 얻었다. 라세미체를 prep-Chiral-HPLC, 컬럼: CHIRALPAK AD-H, 5*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구배: 15% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1562] 피크 1, 15.3 mg, 백색 고체, **실시예 111**, (R)-1-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시퀴나졸

린-6-일)에탄-1-올 또는 (S)-1-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올, LCMS m/z = 401 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.01 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.31-7.22 (m, 3H), 7.25-7.13(m, 3H), 5.17-5.03(m, 1H), 4.26(qd, 2H), 3.86(tt, 1H), 1.49(t, 3H), 1.35-1.24(m, 2H), 1.27-1.09(m, 5H).

[1563] 추가 용출은 피크 2, 8.6 mg, 백색 고체, **실시예 112**, (S)-1-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (R)-1-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)에탄-1-올을 제공하였다. LCMS: m/z = 401 $[M+H]^+$, 1NMR(400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.01(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.31-7.22(m, 3H), 7.25-7.13(m, 3H), 5.17-5.03(m, 1H), 4.26(qd, 2H), 3.86(tt, 1H), 1.49(t, 3H), 1.35-1.24(m, 2H), 1.27-1.09(m, 5H)

[1564] **실시예 113 및 114**: (S)-1-(7-이소프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 및 (R)-1-(7-이소프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올

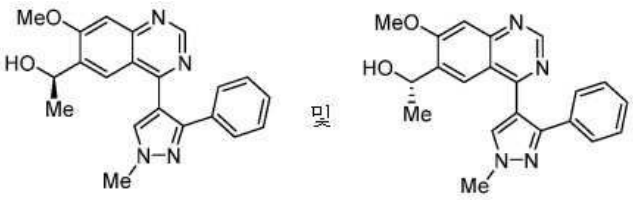
[1565]  및 

[1566] $NaBH_4$(61.9 mg, 1.63 mmol)를 MeOH(5 mL) 중의 1-(7-이소프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-온(**제조 174**, 210 mg, 0.543 mmol)에 첨가하고, 반응물을 25℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 수성 NH_4Cl을 첨가하여 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 진공에서 농축하고, 조 물질을 Prep-HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IA, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구배: 10% B 등용매 이송으로 정제하여 1-(7-이소프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올(110 mg, 수율 52.3%)을 밝은 황색 고체로 제공하였다. 이것을 컬럼: CHIRALPAK IA, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구배: 10% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1567] 피크 1, 31.2 mg, 수율: 62.7%, 밝은 황색 고체, **실시예 113**, (S)-1-(7-이소프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (R)-1-(7-이소프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올. LCMS: m/z = 389 $[M+H]^+$; 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.26(qd, 2H), 7.21(q, 3H), 5.05(s, 1H), 4.93(p, 2H), 4.04(s, 3H), 1.36(dd, 6H), 1.24(s, 1H), 1.09(d, 3H)

[1568] 추가 용출은 피크 2, 24.9 mg, 밝은 황색 고체, **실시예 114**. (R)-1-(7-이소프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (S)-1-(7-이소프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올을 제공하였다. LCMS: m/z = 389 $[M+H]^+$; 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.30-7.20(m, 2H), 7.21(q, 3H), 5.05(d, 1H), 4.94(dt, 1H), 4.92(s, 1H), 4.04(s, 3H), 1.36(dd, 6H), 1.09(d, 3H).

[1569] **실시예 115 및 116**: (R)-1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 및 (S)-1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올



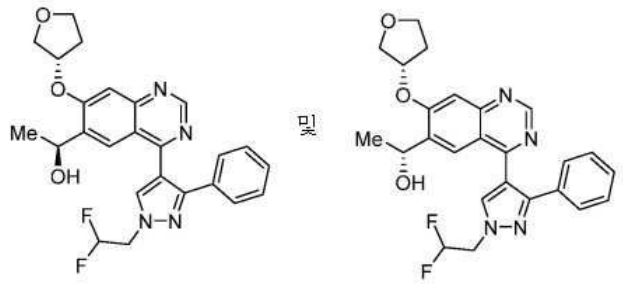
[1570]

[1571] 1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올(**실시예 100**, 70 mg, 0.194 mmol)을 Prep-HPLC 컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 3*25cm, 5 μm; 이동상 A:Hex:DCM = 3:1(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: IPA 유속: 20 mL/min; 구배: 10% B 등용매 이송으로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1572] 피크 1, 27.2 mg, 백색 고체, **실시예 115**, (R)-1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (S)-1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올. LCMS: m/z = 361 $[M+H]^+$. 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.28-7.12(m, 5H), 5.09(s, 1H), 4.94(q, 1H), 4.01(d, 6H), 1.06(d, 3H).

[1573] 추가 용출은 피크 2, 28.9 mg, 백색 고체, **실시예 116**, (S)-1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (R)-1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올을 제공하였다. LCMS: m/z = 361 $[M+H]^+$. 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.28-7.13(m, 5H), 4.94(q, 1H), 4.04(s, 3H), 3.98(s, 3H), 1.06(d, 3H).

[1574] **실시예 117 및 118**: (S)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(((S)-테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 및 (R)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(((S)-테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올



[1575]

[1576] MeOH(10 mL) 중의 (S)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)에탄-1-온(**제조 175**, 50 mg, 0.107 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(8.09 mg, 0.214 mmol)을 첨가하고, 반응물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭시키고, 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 DCM:MeOH = 30:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하였다. 생성물을 키랄-HPLC, 컬럼: CHIRALPAK ID, 2*25cm, 5 μm; 이동상 A: Hex:DCM = 3:1(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구배: 5% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1577] 피크 1, 19.5 mg, 백색 고체, **실시예 117**, (S)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(((S)-테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (R)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(((S)-테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올. LCMS: m/z = 467 $[M+H]^+$ 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.40-7.22(m, 3H), 7.25-7.18(m, 3H), 6.55(t, 1H), 5.39-5.31(m, 1H), 5.06(s, 1H), 4.86(m, 3H), 3.99(dd, 1H), 3.90-3.77(m, 3H), 2.40-2.26(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.07(d, 3H).

[1578] 추가 용출은 피크 2, 8.6 mg, 백색 고체, **실시예 118**, (R)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(((S)-테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (S)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(((S)-테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올을 제공하였다. LCMS: m/z

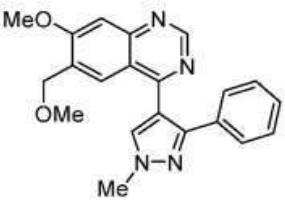
= 467 $[M+H]^+$ 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.40-7.22(m, 3H), 7.25-7.18(m, 3H), 6.55(t, 1H), 5.39-5.31(m, 1H), 5.06(s, 1H), 4.86(m, 3H), 3.99(dd, 1H), 3.90-3.77(m, 3H), 2.40-2.26(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.07(d, 3H).

[1579] **실시예 119**: (7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)메탄올

[1580] 

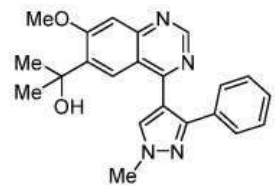
[1581] 무수 THF(3 mL) 중의 에틸 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-카르복실레이트(**제조 181**, 50 mg, 0.129 mmol)의 용액을 -30℃로 냉각시키고, 톨루엔 중의 DIBAL-H(1.0 M, 0.46 mL)를 N_2 분위기 하에 5 min 동안 적가하였다. 반응물을 -10℃에서 1 h 동안 교반한 다음, HCl로 켄칭시키고, EtOAc와 H_2O에 분배하였다. 수상을 EtOAc(3×)로 재추출하고, 합친 유기 분획을 염수로 세척하고, Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 결과적으로 조 황색 오일을 얻었다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30 mm X 150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 26% B에서부터 36% B까지로 정제하여 표제 화합물(14.3 mg, 수율: 32.1%)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 347 $[M+H]^+$ 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.37(s, 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 7.27-7.14(m, 3H), 4.53(d, 2H), 4.03(s, 3H), 3.99(s, 3H).

[1582] **실시예 120**: 7-메톡시-6-(메톡시메틸)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

[1583] 

[1584] DMF(4 mL) 중의 (7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)메탄올(**실시예 119**, 50 mg, 0.144 mmol)의 혼합물에 0℃에서 NaH(10.3 mg, 3.33 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 15 min 동안 교반한 다음, 아이오도메탄(61.4 mg, 0.433 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 3 h 동안 교반하였다. 반응물을 얼음물에 첨가한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30×150mm 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 23% B에서부터 53% B까지로 정제하여 표제 화합물(16.9 mg, 수율: 32.4%)을 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 361 $[M+H]^+$ 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.39(s, 1H), 7.31-7.12(m, 5H), 4.38(d, 2H), 4.01(d, 6H), 3.13(s, 3H).

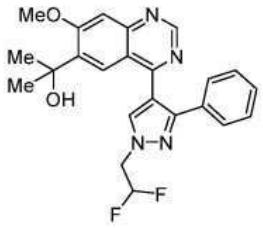
[1585] **실시예 121**: 2-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로판-2-올

[1586] 

[1587] 무수 THF(5 mL) 중의 에틸 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-카르복실레이트(**제조 181**, 100 mg, 0.257 mmol)의 용액을 -10℃로 냉각시키고, MeMgBr(THF 중의 3.0 M, 0.25 mL)을 Ar 분위기 하에 5 min 동안 첨가하였다. 반응물을 -10℃에서 1 h 동안 교반한 다음, 포화 NH_4Cl(2.0 mL)로 켄칭시키고, EtOAc와 H_2O에

분배하였다. 수상을 EtOAc(3×)로 추출하고, 합친 유기 분획을 염수로 세척하고, Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 결과적으로 조 황색 오일을 얻었다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼 YMC-Actus Triart C18, 30 mm X 150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 25% B에서부터 55% B까지로 정제하여 표제 화합물(49.6 mg, 수율: 51.5%)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 375 $[M+H]^+$ 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.31-7.24(m, 2H), 7.21(dp, 3H), 5.04(s, 1H), 4.03(s, 3H), 4.00(s, 3H), 1.41(s, 6H).

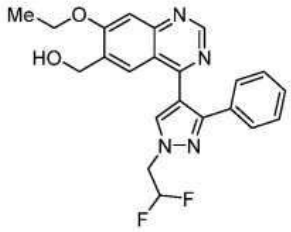
[1588] **실시예 122**: 2-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)프로판-2-올



[1589]

[1590] 표제 화합물은 조 물질을 HPLC: 컬럼: XSelect CSH Prep C18 OBD Column, 19*250mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 20 mL/min; 구배: 10 min 이내에 40% B에서부터 42% B까지로 정제하는 것을 제외하고는 **실시예 121**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 에틸 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-카르복실레이트(**제조 182**)로부터 백색 고체, 9.9 mg, 20%로 얻었다. LCMS: m/z = 425 $[M+H]^+$; 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.33-7.17(m, 5H), 6.55(t, 1H), 4.99(s, 1H), 4.84(td, 2H), 4.00(s, 3H), 1.41(s, 6H).

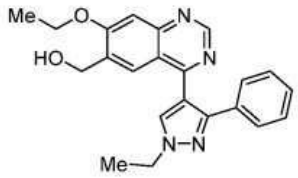
[1591] **실시예 123**: (4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)메탄올



[1592]

[1593] $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(50.3 mg, 0.072 mmol)를 디옥산(10 mL) 중의 6-브로모-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시퀴나졸린(**제조 159**, 330 mg, 0.72 mmol) 및 (트리부틸스타닐)메탄올(343 mg, 1.07 mmol)에 첨가하고, 반응물을 N_2 하에 80℃에서 16 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(100 mLx 3) 및 포화 염수(100 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하고, prep-HPLC 컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30mm X 150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 30% B에서부터 65% B까지로 추가로 정제하여 표제 화합물, 39.5 mg(13.4%)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 411 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.41-7.26 (m, 3H), 7.29-7.20 (m, 3H), 6.55 (t, 0H), 5.21 (t, 1H), 4.83 (td, 2H), 4.52 (dd, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.41 (t, 3H).

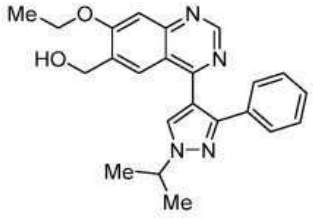
[1594] **실시예 124**: (7-에톡시-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)메탄올



[1595]

[1596] 표제 화합물은 **실시예 123**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 6-브로모-7-에톡시-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 93**)으로부터 백색 고체, 19.9 mg, 22.5% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 375 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.36-7.28(m, 3H), 7.21(p, 3H), 5.20(t, 1H), 4.53(dd, 2H), 4.29(dq, 4H), 1.52(t, 3H), 1.42 (t, 3H).

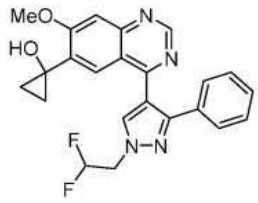
[1597] **실시예 125**: (7-에톡시-4-(1-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)메탄올



[1598]

[1599] 표제 화합물은 화합물을 prep-HPLC, 컬럼: XBridge Prep Phenyl OBD Column, 19*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeOH; 유속: 25 mL/min; 구배: 7 min 이내에 55% B에서부터 73% B까지로 정제하는 것을 제외하고는 **실시예 123**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 6-브로모-7-에톡시-4-(1-이소프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 161**) 및 (트리부틸스타닐)메탄올로부터 백색 고체, 5.8 mg으로 얻었다. LCMS: m/z = 250 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.35-7.27(m, 3H), 7.22(dt, 3H), 5.19(s, 1H), 4.67(h, 1H), 4.52(d, 2H), 4.27(q, 2H), 1.57(d, 6H), 1.42(t, 3H).

[1600] **실시예 126**: 1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)시클로프로판-1-올

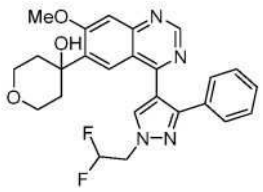


[1601]

[1602] $NaBO_3$(2.07 g, 13.5 mmol)를 THF/H_2O(20 mL/20 mL) 중의 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시-6-(1-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로프로필)퀴나졸린(**제조 183**, 2.4 g, 4.50 mmol)에 첨가하고, 반응물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(200 mL)으로 희석하고, 염수(200 mL x 2)로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 21% B에서부터 54% B까지로 정제하여 표제 화합물, 689.1 mg을 백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 423 $[M+H]^+$; 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): ppm δ= 9.12(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.33-7.25(m, 2H), 7.29-7.17(m, 3H), 6.56(tt, 1H), 5.54(s, 1H), 4.84(td, 2H), 3.99(s, 3H), 0.87-0.75(m, 2H), 0.51-0.43(m, 2H).

[1603] **실시예 127**: 4-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)테트라히드로-2H-피

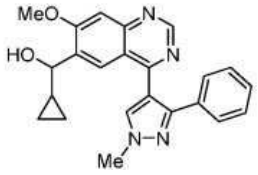
란-4-올



[1604]

[1605] n-부틸리튬(0.1 mL, 2.5 M, 0.25 mmol)을 N_2 하에 -78℃에서 THF(10 mL) 중의 6-브로모-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린(**제조 157**, 44.5 mg, 0.1 mmol) 및 테트라히드로-4H-피란-4-온(40 mg, 0.4 mmol)에 적가하고, 반응물을 rt으로 서서히 가온시키고, 출발 물질이 소모될 때까지 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 10 min 이내에 23% B에서부터 43% B까지로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체, 12.2 mg, 26%로 제공하였다. LCMS m/z = 467 $[M+H]^+$. 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.30(dd, 2H), 7.28-7.19(m, 3H), 6.80-6.26(m, 2H), 5.01(s, 1H), 4.84(td, 2H), 4.03(s, 3H), 3.81-3.61(m, 4H), 2.41(dd, 2H), 1.22(d, 2H).

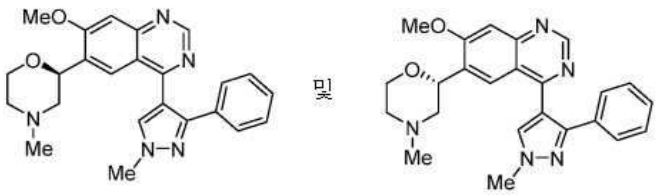
[1606] **실시예 128**: 시클로프로필(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)메탄올



[1607]

[1608] n-부틸리튬(2.5 M, 111 μL, 0.278 mmol)을 DCM(3 mL) 중의 6-브로모-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 91**, 100 mg, 0.253 mmol)의 용액에 적가하고, 용액을 20 min 동안 교반하였다. DCM(1 mL) 중의 시클로프로판카르복스알데히드(21.3 mg, 0.3 mmol)의 용액을 적가하고, 반응물을 rt으로 가온되도록 두었다. 반응물을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭시키고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합친 유기 층을 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 조 물질을 60 mL/min으로 prep-HPLC(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD, 30*150mm, 5μm; 이동상: 0-40% (0.1% TFA 개질 물/MeCN)으로 정제하여 표제 화합물, 9.2 mg, 9.41% 수율을 제공하였다. 1H NMR(MeOH-d_4) δ: 9.12(d, 1H), 8.19(d, 1H), 8.04(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.35(dd, 2H), 7.23(t, 3H), 4.46(d, 1H), 4.12(d, 3H), 4.07(d, 3H), 0.71(p, 1H), 0.40(t, 1H), 0.27(p, 3H).

[1609] **실시예 129 및 130**: (S)-2-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-4-메틸모르폴린 및 (R)-2-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-4-메틸모르폴린



[1610]

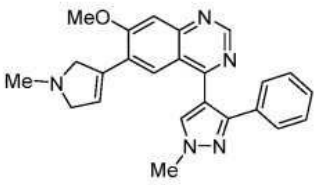
[1611] 6-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-옥사진(**제조 185**, 40 mg, 0.10 mmol) 및 비스(포름알데히드)(0.5 mL)를 MeOH(3 mL) 및 AcOH(0.3 mL)에 첨가하고, 용액을 rt에서 30 min 동안 교반하였다. $NaCNBH_3$(12.5 mg, 0.20 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(3x30 mL)로 추출하고, 합친 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 10 min 이내에 11%에서부터 41% B까지로 정제하여 7-메

톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(4-메틸모르폴린-2-일)퀴나졸린, 10 mg, 24%를 백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 416 $[M+H]^+$. 이 화합물(10 mg, 0.024 mmol)을 Prep-Chiral-HPLC: CHIRALPAK IH, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구배: 30% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1612] 피크 1, 2.5 mg, 25%, 백색 고체, **실시예 129**, (S)-2-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-4-메틸모르폴린 또는 (R)-2-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-4-메틸모르폴린. LCMS: m/z = 416 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.66(d, , 1H), 7.34(s, 1H), 7.20(s, 5H), 4.67-4.56(m, 1H), 4.04(s, 3H), 3.97(s, 3H), 3.90-3.81(m, 1H), 3.55(t, 1H), 2.59(t, 2H), 2.13(s, 3H), 1.97(dt, 1H), 0.97(t, 1H).

[1613] 추가 용출은 피크 2, 백색 고체, 3.6 mg, 36%, **실시예 130**을 제공하였다, LCMS: m/z = 416 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.66(d, 1H), 7.34(s, 1H), 7.20(s, 5H), 4.67-4.57(m, 1H), 4.04(s, 3H), 3.97(s, 3H), 3.90-3.81(m, 1H), 3.63-3.49(m, 1H), 2.59(t, 2H), 2.11(s, 3H), 1.93(td, 1H), 1.04-0.93 (m, 1H).

[1614] **실시예 131**: 7-메톡시-6-(1-메틸-2,5-디히드로-1H-피롤-3-일)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[1615]

[1616] 파라포름알데히드(0.053 g, 0.710 mmol) 및 MeOH(3 mL)를 6-(2,5-디히드로-1H-피롤-3-일)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린 트리플루오로아세테이트(**제조 186**, 54 mg, 0.142 mmol)에 첨가하고, 용액을 rt에서 교반하였다. 용액을 진공에서 농축하고, 공정을 반복하였다. MeOH(3 mL) 및 $Na(OAc)_3BH$(0.150 g, 0.71 mmol)를 잔류물에 첨가하고, 반응물을 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 1H NMR(MeOH-d_4) δ: 9.17(s, 1H), 8.20(d, 1H), 7.62(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.36(dd, 2H), 7.33-7.23(m, 3H), 6.17-6.13(m, 1H), 4.45(dd, 2H), 4.10(d, 6H), 4.01(d, 1H), 3.04(s, 3H).

[1617] **실시예 132 및 133**: (S)-7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(테트라히드로-2H-피란-2-일)퀴나졸린 및 (R)-7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(테트라히드로-2H-피란-2-일)퀴나졸린



[1618]

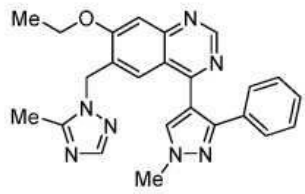
[1619] DCM(3 mL) 중의 6-브로모-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 91**, 100 mg, 0.253 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시켰다. n-부틸리튬(253 μL, 0.632 mmol)을 적가하고, 용액을 30 min 동안 교반하였다. 5-클로로펜탄알(36.6 mg, 0.304 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 rt으로 서서히 가온시키고, 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 DCM에 분배하고, 유기 층을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 DMF(1 mL)에 용해시키고, 수소화나트륨(25.3 mg, 0.632 mmol)을 첨가하고, 용액을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl로 켄칭시키고, DCM으로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 60 mL/min으로 HPLC 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 0-40% (0.1% TFA 개질 물/MeCN)으로 정제하여 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(테트라히드로-2H-피란-2-일)퀴나졸린, 27.9 mg, 27.5% 수율을 제공하였다. 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(테트라히드로-2H-피란-2-일)퀴나졸린(19 mg)을 키랄-HPLC 컬럼: CHIRALPAK IH, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구

배: 20% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1620] 피크 1, **실시예 132**, 3.0 mg, 회백색 고체, (S)-7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(테트라히드로-2H-피란-2-일)퀴나졸린 또는 (R)-7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(테트라히드로-2H-피란-2-일)퀴나졸린. LCMS: m/z = 401 $[M+H]^+$. 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.20(d, 5H), 4.46(d, 1H), 4.03(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.92(s, 1H), 3.43(s, 1H), 1.71-1.56(m, 2H), 1.47(s, 3H), 0.60(d, 1H).

[1621] 그리고 피크 2, **실시예 133**, 4.6 mg, 회백색 고체, (R)-7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(테트라히드로-2H-피란-2-일)퀴나졸린 또는 (S)-7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(테트라히드로-2H-피란-2-일)퀴나졸린. LCMS: m/z = 401 $[M+H]^+$. 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.26-7.15(m, 5H), 4.46(d, 1H), 4.03(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.92(s, 1H), 1.61(dd, 2H), 1.47(s, 3H), 0.60(d, 1H).

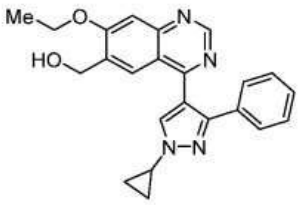
[1622] **실시예 134**: 7-에톡시-6-((5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[1623]

[1624] DMF(10 mL) 중의 Cs_2CO_3(27.2 mg, 0.027 mmol), (7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)메틸 메탄술포네이트(**제조 187**, 120 mg, 0.273 mmol) 및 5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(22.6 mg, 0.273 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(3x20 mL)로 추출하고, 합친 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30×150mm 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 21% B에서부터 41% B까지로정제하고, 컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 5*25cm, 5μm; 이동상 A: MtBE(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구배: 20% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 피크 1, 표제 화합물, 5.5 mg을 백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 426 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.38-7.20 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 4.24 (dd, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.34 (d, 3H), 1.35 (t, 3H).

[1625] **실시예 135**: (4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)메탄올

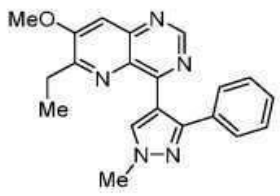


[1626]

[1627] 디옥산(20 mL) 중의 6-브로모-4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-에톡시퀴나졸린(**제조 162**, 40 mg, 0.092 mmol), 트리부틸(1-에톡시에테닐)스타난(58.7 mg, 0.183 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(15 mg, 0.021 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 건조시키고, 잔류물을 DCM:MeOH = 40:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하였다. 생성물을 prep-HPLC, 컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 30% B에서부터 60% B까지로 추가로 정제하여 표제 화합물, (7.5 mg)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 387 $[M+H]^+$, 1H NMR(400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.02(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.35-7.26(m, 3H), 7.29-7.17(m, 3H),

4.63(d, 2H), 4.30(q, 2H), 3.88(m, 1H), 1.52(t, 3H), 1.30(m, 2H), 1.24-1.13(m, 2H).

[1628] **실시예 136**: 6-에틸-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘



[1629]

[1630] N_2 하에 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**, 70 mg, 0.199 mmol), NMP(1.0 mL), THF(5.0 mL), 철(III) 아세틸아세토네이트(140.6 mg, 0.398 mmol) 및 에틸마그네슘 브로마이드(79.56 mg, 0.597 mmol)의 혼합물을 압력 반응기에서 0℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl(수성)을 첨가하여 켄칭시키고, 혼합물을 EtOAc(3x10 mL)로 추출하고, 합친 유기물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)로 용출하는 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 생성물을 Prep-HPLC 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 10 min 이내에 8% B에서부터 56% B까지로 추가로 정제하여 표제 화합물, 19.2 mg, 27.9%를 회백색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 346 $[M+H]^+$. 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.90(s, 1H), 8.70(s, 1H), 7.67(dd, 1H), 7.31(s, 2H), 7.04(td, 3H), 4.02(td, 6H), 2.88(s, 2H), 1.10(s, 3H).

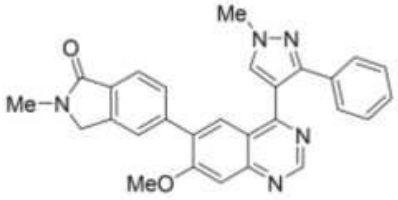
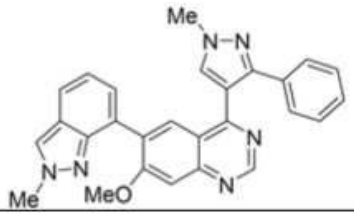
[1631] **실시예 137 내지 147**

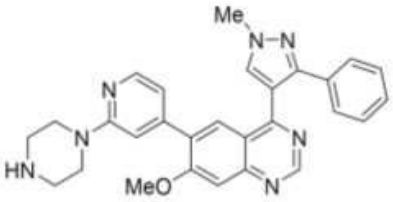
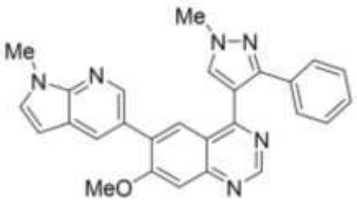
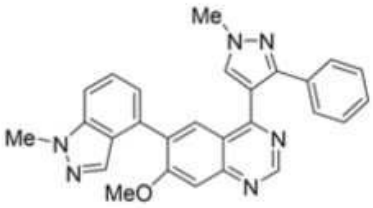
[1632] 표제 화합물은 아래에 개요된 라이브러리 프로토콜을 사용하여 6-브로모-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 91**) 및 적절한 보로네이트로부터 제조하였다. 표에 언급된 구체적인 절차(1 또는 2):

[1633] 절차 1: 디옥산(3 mL) 중의 6-브로모-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 91**, 71.1 mg, 0.18 mmol) 및 적절한 보로네이트(0.27 mmol)의 용액에 N_2 하에 Cs_2CO_3(2.0 M 수성, 0.54 mmol) 및 Pd-132(0.018 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(3x 4 mL)로 추출하였다. 합친 유기물을 speedvac으로 농축하고, 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5μm; 이동상: A: NH_4OH/H_2O = 0.05% v/v; B: MeCN)로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

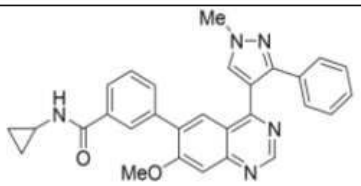
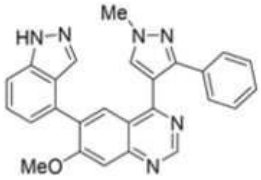
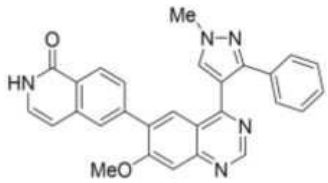
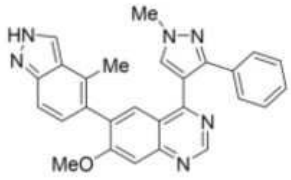
[1634] 절차 2: 디옥산(3 mL) 중의 6-브로모-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 91**, 71.1 mg, 0.18 mmol) 및 적절한 보로네이트(0.27 mmol, 1.5 eq)의 용액에 N_2 하에서 K_3PO_4(2.0 M 수성, 0.54 mmol) 및 Xphos Pd G3(0.018 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 세척하고, EtOAc(3x 4 mL)로 추출하였다. 합친 유기물을 speedvac으로 농축하고, 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5μm; 이동상: A: NH_4OH/H_2O = 0.05% v/v; B: MeCN)로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1635]

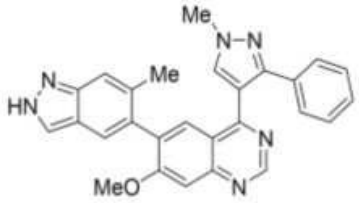
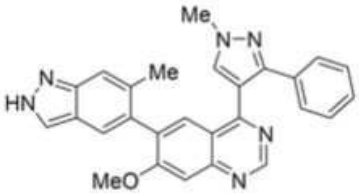
실시예 번호	명칭/구조/절차/보로네이트/데이터
137	5-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸이소인돌린-1-온  절차 1; 보로네이트: (2-메틸-1-옥소이소인돌린-5-일)보론산 LCMS: m/z = 462 $[M+H]^+$
138	7-메톡시-6-(2-메틸-2H-인다졸-7-일)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린 

	절차 1; 보로네이트: (2-메틸-2H-인다졸-7-일)보론산 LCMS: m/z = 447 [M+H]+
139A	7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(2-(피페라진-1-일)피리딘-4-일)퀴나졸린 포르메이트  절차 1; 보로네이트: tert-부틸 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 LCMS: m/z = 478 [M+H]+
140	7-메톡시-6-(1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린  절차 1; 보로네이트: 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 LCMS: m/z = 447 [M+H]+
141	7-메톡시-6-(1-메틸-1H-인다졸-4-일)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린  절차 1; 보로네이트: (1-메틸-1H-인다졸-4-일)보론산 LCMS: m/z = 447 [M+H]+
142	N-시클로프로필-3-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)벤즈아미드

[1636]

	 절차 2; 보로네이트: N-시클로프로필-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미드 LCMS: m/z = 476 [M+H]+
143	6-(1H-인다졸-4-일)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린  절차 2; 보로네이트: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸 LCMS: m/z = 433 [M+H]+
144	6-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)이소퀴놀린-1(2H)-온  절차 2; 보로네이트: 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소퀴놀린-1(2H)-온 LCMS: m/z = 460 [M+H]+
145	7-메톡시-6-(4-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린  절차 2; 보로네이트: (4-메틸-2H-인다졸-5-일)보론산 LCMS: m/z = 447 [M+H]+
146	7-메톡시-6-(6-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

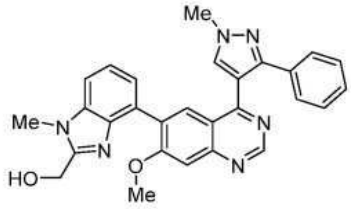
[1637]

	 절차 2; 보로네이트: (6-메틸-2H-인다졸-5-일)보론산 LCMS: m/z = 447 [M+H]+
147	7-메톡시-6-(6-메틸-2H-인다졸-5-일)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린  절차 2; 보로네이트: 7-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸 LCMS: m/z = 447 [M+H]+

A -조 물질은 컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5μm;이동상: A: FA/H_2O = 0.225% v/v; B: MeCN으로 정제함

[1638]

[1639] **실시예 148**: (4-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올

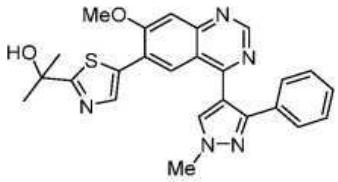


[1640]

[1641] 단계 1. 디옥산(3 mL) 중의 6-브로모-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 91**, 71.1 mg, 0.18 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론(0.27 mmol)의 용액에 N_2 하에 KOAc(0.54 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2.DCM(0.018 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(3x 4 mL)로 추출하였다. 합친 유기물은 speedvac으로 농축하여 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린을 제공하였고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다.

[1642] 단계 2. 디옥산(3 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린(파트 1, 0.18 mmol) 및 (4-브로모-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올(0.27 mmol)의 용액에 N_2 하에 Cs_2CO_3(2.0 M 수성, 0.54 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2.DCM(0.018 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc(3x 4 mL)로 추출하였다. 합친 유기물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5μm; 이동상: A: FA/H_2O = 0.225% v/v; B: MeCN)로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: m/z = 477 $[M+H]^+$

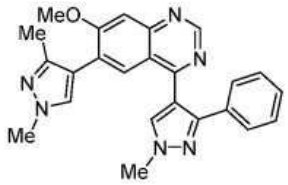
[1643] **실시예 149**: 2-(5-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)티아졸-2-일)프로판-2-올



[1644]

[1645] 디옥산(1.5 mL) 중의 6-브로모-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 91**, 80 mg, 0.202 mmol), 5-(트리부틸스타닐)티아졸(91 mg, 0.243 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(7.10 mg, 0.010 mmol)의 혼합물을 N_2로 스파징하고, 5 h 동안 90℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, HPLC 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 0-40% (0.1% TFA 개질 물/MeCN)으로 60 mL/min으로 정제하여 표제 화합물, 94 mg을 제공하였다. 1H NMR (MeOH-d_4) δ: 9.04 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.24 (dt, 2H), 7.14-7.08 (m, 3H), 4.00 (d, 6H), 1.51 (s, 6H).

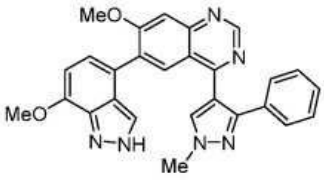
[1646] **실시예 150**: 6-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[1647]

[1648] 디옥산(0.685 mL) 및 물(0.069 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 트리플루오로메탄 술포네이트(**제조 116**, 35 mg, 0.075 mmol) 및 1,3-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(29.3 mg, 0.132 mmol)의 혼합물에 K_3PO_4(32.0 mg, 0.151 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf):DCM(12.31 mg, 0.015 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃에서 2 h 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM w/5% MeOH로 세척하면서 Celite® 플러그를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(ISCO)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체, 24.8 mg, 80%로 제공하였다. 1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12(d, 1H), 8.23(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.32(d, 2H), 7.24(q, 3H), 4.01(dd, 6H), 3.77(d, 3H), 1.95(d, 3H).

[1649] **실시예 151**: 7-메톡시-6-(7-메톡시-2H-인다졸-4-일)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

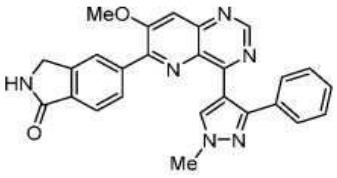


[1650]

[1651] H_2O(2 mL) 및 디옥산(8 mL) 중의 K_2CO_3(67.8 mg, 0.492 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(26.7 mg, 0.033 mmol), 7-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2H-인다졸(90 mg, 0.328 mmol) 및 6-브로모-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 91**, 194 mg, 0.492 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 N_2 하에 교반하였다. 혼합물을 DCM(100 mL)으로 희석하고, 물(50 mL x 2)로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 잔류물을 prep-HPLC: 컬럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4CO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 28% B에서부터 47% B까지로 추가로 정제하여 표제 화합물(62 mg)을 회백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 463 $[M+H]^+$. 1HNMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.30(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.58-7.49(m, 2H), 7.29(tdd, 5H), 6.78(d, 1H), 6.47(d, 1H),

3.97(d, 6H), 3.93(s, 3H).

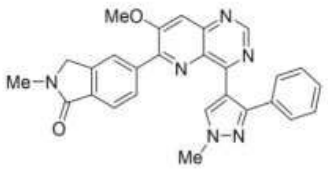
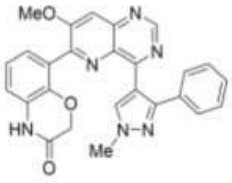
[1652] **실시예 152**: 5-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)이소인돌린-1-온

[1653] 

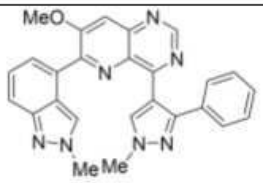
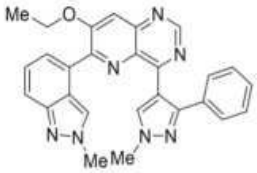
[1654] 디옥산(4.00 mL) 및 H_2O(1.0 mL) 중의 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**, 200 mg, 0.568 mmol)의 용액에 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온(176 mg, 0.681 mmol) K_2CO_3(234 mg, 1.70 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2.DCM(46.3 mg, 0.057 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 물(20 mL)로 희석하고, EtOAc(2x20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 prep-HPLC 컬럼: OXbridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 10 min 이내에 5% B에서부터 42% B까지로 정제하여 표제 화합물, 12.5 mg, 4.9 %를 황색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 449.2 $[M+H]^+$, 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89(s, 1H), 9.40(d, 1H), 8.33(d, 2H), 8.03(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.73-7.51(m, 1H), 7.35(s, 1H), 7.35(s, 1H), 5.16(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.44(d, J = 3.6Hz, 1H), 3.29(s, 2H), 2.34(s, 2H), 2.22(s, 3H), 2.14(s, 3H).

[1655] **실시예 153 내지 156**

[1656] 다음 표의 화합물은 **실시예 152**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 적절한 피리도[3,2-d]피리미딘 및 보로네이트 에스테르로부터 제조하였다.

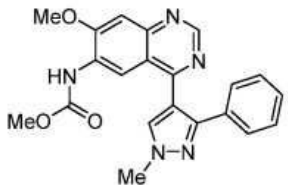
실시예 번호	명칭, 구조, 출발물질(SM), 데이터
153	5-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-2-메틸이소인돌린-1-온  SM: 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 (제조 242) 및 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 컬럼: X Bridge Shield RP18 OBD Column, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물 (10 m mol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 10 min 이내에 10% B에서부터 59% B까지; 77.1 mg, 74.1 %, 회백색 고체. LCMS: m/z =463 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.35 – 7.14 (m, 3H), 4.51 (s, 2H), 4.02 (d, 6H), 3.13 (s, 3H)
154^A	8-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온  SM: 8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (제조 52) 및 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 (제조 242) 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 5% B에서부터 52% B까지; 59.8 mg, 백색 고체. LCMS: m/z = 465 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.45 (dd, 2.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (s, 3H).
155^A	7-메톡시-6-(2-메틸-2H-인다졸-4-일)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘

[1657]

	 SM: 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 (제조 242) 및 2-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2H-인다졸 컬럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 30% B에서부터 52% B까지; 73.7 mg, 65%, 회백색 고체. LCMS: m/z = 448 $[M+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 3H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).
156	7-에톡시-6-(2-메틸-2H-인다졸-4-일)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘  SM: 6-클로로-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 (제조 231) 및 2-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2H-인다졸 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 10 min 이내에 1% B에서부터 59% B까지; 71.6 mg, 81.2%, 회백색 고체. LCMS: m/z = 462 $[M+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 3H), 7.23 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.31 (q, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.25 (t, 3H).

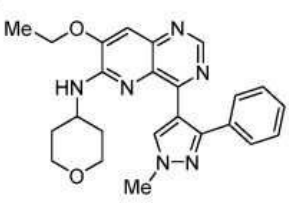
[1658] A- Cs_2CO_3 을 K_2CO_3 대신 사용함

[1659] **실시예 157**: 메틸 (7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바메이트

[1660] 

[1661] 메틸 카르보노클로리데이트(25 mg, 0.264 mmol)를 0℃에서 DCM(3 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 80 mg, 0.241 mmol) 및 TEA(48.6 mg, 0.481 mmol)에 적가하고, 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하고, 조 생성물을 분취용 HPLC: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30×150mm 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 26% B에서부터 41% B까지로 정제하여 표제 화합물, 20.5 mg을 회백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 390 $[M+H]^+$; H NMR(300 MHz, DMSO-d_6): ppm δ 9.03(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.33-7.23(m, 2H), 7.20(dp, 3H), 4.02(d, 6H), 3.65(s, 3H).

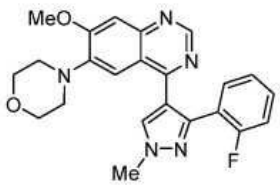
[1662] **실시예 158**: 7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민



[1663]

[1664] Cs_2CO_3(44.3 mg, 0.136 mmol)를 디옥산(4 mL) 중의 테트라히드로-2H-피란-4-아민(27.6 mg, 0.273 mmol), Ruphos Pd(5.70 mg, 0.007 mmol) 및 6-클로로-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 231**, 25 mg, 0.068 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 염수(50 mL x 2)로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 15:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 생성물을 prep-HPLC(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 32% B에서부터 42% B까지로 추가로 정제하여 표제 화합물, 13.1 mg을 회백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 431 $[M+H]^+$ 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.44-7.30(m, 2H), 7.28-7.19(m, 4H), 6.81(d, 1H), 4.28(q, 2H), 3.98(s, 3H), 3.90(s, 2H), 3.39(d, 1H), 1.72(d, 2H), 1.66-1.56(m, 1H), 1.59-1.49(m, 1H), 1.44(t, 3H).

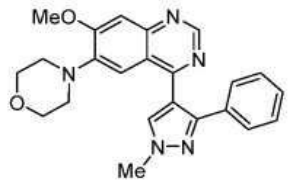
[1665] **실시예 159**: 4-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)모르폴린



[1666]

[1667] 디옥산(10 mL) 중의 4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트(**제조 118**, 240 mg, 0.5 mmol)의 용액에 N_2 하에서 모르폴린(108 mg, 1.24 mmol), Cs_2CO_3(645 mg, 1.98 mmol) 및 BINAP Pd G3(46.2 mg, 0.05 mmol)을 첨가하고, 반응물을 100℃에서 3 h 동안 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, EtOAc(2x20 mL)로 추출하고, 유기 층을 합쳤다. 유기 용액을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC 컬럼: YMC-Altus Traits C18, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 19% B에서부터 49% B까지로 정제하여 표제 화합물, 42.1 mg, 20.2 %를 회백색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 420, 421 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.24 (td, 1H), 7.08-6.82 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.71-3.62 (m, 4H), 2.71 (t, 4H).

[1668] **실시예 160**: 4-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)모르폴린

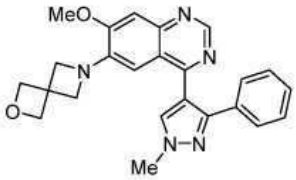


[1669]

[1670] 디옥산(1.08 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 트리플루오로메탄 술포네이트(**제조 116**, 50 mg, 0.108 mmol), Cs_2CO_3(70.2 mg, 0.215 mmol) 및 Xantphos Pd G3(10.21 mg, 0.011 mmol)의 혼합물을 N_2로 퍼지하고, 100℃에서 밤새 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 DCM:MeOH(95:5)로 용출하여 실리카겔을 통해 여과하고, 여과액을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 ISCO Combiflash로 정제하여 표제 화합물을 베

이지색 고체, 23 mg, 53% 수율로 제공하였다. LCMS m/z = 402 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12-8.97 (m, 1H), 8.28 (t, 1H), 7.39-7.17 (m, 6H), 6.90 (t, 1H), 4.05 (t, 3H), 3.99 (t, 3H), 3.70-3.59 (m, 4H), 2.64 (d, 4H).

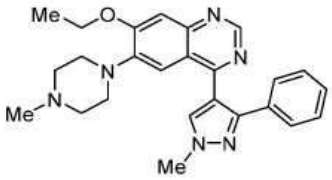
[1671] **실시예 161**: 6-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄



[1672]

[1673] 디옥산(0.86 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 트리플루오로메탄 술포네이트(**제조 116**, 40 mg, 0.086 mmol), Cs_2CO_3(56.1 mg, 0.172 mmol) 및 Xantphos Pd G3(8.17 mg, 0.0086 mmol)의 혼합물을 N_2로 퍼지하고, 100℃에서 교반하였다. 냉각된 반응물을 DCM w/5% MeOH로 용출하여 실리카겔을 통해 여과하고, 여과액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 5-70% MeCN w/H_2O 중의 0.1% TFA로 용출하는 역상 ISCO로 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 포화 Na_2CO_3으로 중화하고, DCM(w 5% MeOH)으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 용매를 제거하여 표제 화합물을 황색 고체, 19.3 mg, 54%로 제공하였다. 1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.25(dd, 6H), 6.29(d, J = 3.2Hz, 1H), 4.64(s, 4H), 4.04(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.81(s, 4H).

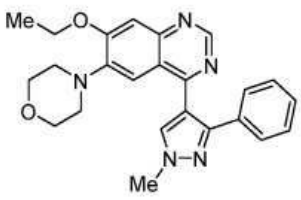
[1674] **실시예 162**: 7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린



[1675]

[1676] 디옥산(3 mL) 중의 6-브로모-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 90**, 50 mg, 0.122 mmol) 및 1-메틸피페라진(10.6 mg, 0.122 mmol)의 혼합물에 Ruphos Pd(10.2 mg, 0.012 mmol) 및 Cs_2CO_3(79.5 mg, 0.244 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 4 h 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, EtOAc(2x20 mL)로 추출하고, 유기 층을 합쳤다. 용액을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 생성물을 DCM:MeOH(10:1)로 용출하는 TLC로 정제하였다. 생성물을 Prep-HPLC 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/l NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 28% B에서부터 45% B까지로 추가로 정제하여 표제 화합물, 15.5 mg, 30.6 %를 제공하였다. LCMS: m/z = 429 $[M+H]^+$, 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.31-7.17(m, 6H), 6.86(s, 1H), 4.22(q, 2H), 4.03(s, 3H), 3.61(d, 4H), 2.64(d, 4H), 1.41(t, 3H).(d, 4H), 1.41(t, 3H).

[1677] **실시예 163**: 4-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)모르폴린

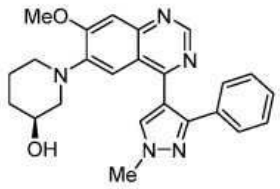


[1678]

[1679] 표제 화합물은 **실시예 162**에 기술된 절차를 따라서 6-브로모-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸

린(**제조 90**) 및 모르폴린으로부터 15.5 mg, 30.6% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 416 $[M+H]^+$. 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.31-7.17(m, 6H), 6.86(s, 1H), 4.22(q, 2H), 4.03(s, 3H), 3.61(d, 4H), 2.64(d, 4H), 1.41(t, 3H).

[1680] **실시예 164**: (S)-1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)피페리딘-3-올

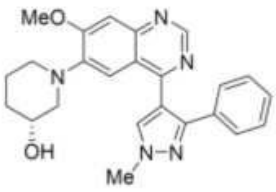
[1681] 

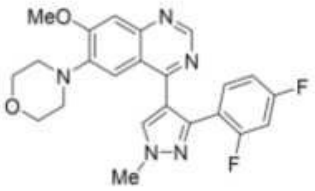
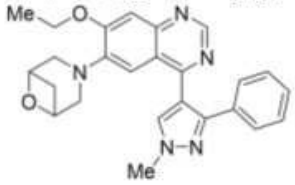
[1682] 디옥산(8 mL) 중의 6-브로모-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 91**, 100 mg, 0.253 mmol)의 용액에 (3S)-피페리딘-3-올(76.6 mg, 0.758 mmol), Cs_2CO_3(492 mg, 1.51 mmol) 및 PEPPSI Pd-Ipent-O-Picoline(21.2 mg, 25.2 μmol)을 첨가하고, 반응물을 120℃에서 16 h 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, EtOAc(2x20 mL)로 추출하고, 유기 층을 합쳤다. 유기 용액을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 12% B에서부터 46% B까지로 정제하여 표제 화합물, 19.3 mg, 18.5%를 황색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 416 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.33-7.12(m, 6H), 6.88(s, 1H), 4.71(d, 1H) 4.03(s, 3H), 3.97(s, 3H), 3.50(dq, 1H), 3.17(d, 1H), 2.73(d, 1H), 2.11(dd, 1H), 1.98(t, 1H), 1.84(d, 1H), 1.61(d, 1H), 1.41(q, 1H), 1.19-1.05(m, 1H)

[1683] **실시예 165 내지 170**

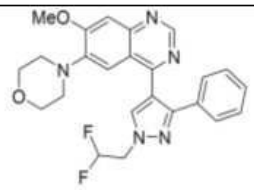
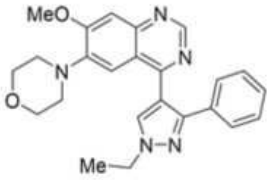
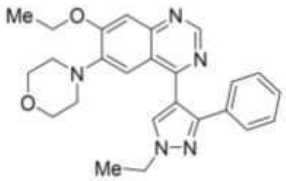
[1684] 다음 표의 화합물은 **실시예 164**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 적절한 브로모퀴나졸린 및 아민으로부터 제조하였다.

[1685]

실시예 번호	명칭/구조/출발물질/데이터
165	(R)-1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)피페리딘-3-올  SM: 6-브로모-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린 (제조 91) 및 (3R)-피페리딘-3-올 황색 고체, 16.9 mg, 16% 수율

	prep-HPLC (컬럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 23% B에서부터 53% B까지;. LCMS m/z = 416 $[M+H]^+$ 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.21 – 7.02 (m, 6H), 6.75 (s, 1H), 4.57 (d, 1H), 3.87 (d, 6H), 3.37 (dq, 1H), 3.05 (d, 1H), 2.61 (d, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.91 – 1.78 (m, 1H), 1.71 (d, 1H), 1.49 (d, 1H), 1.28 (d, 1H), 1.10 – 0.88 (m, 1H).
166[A]	4-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)모르폴린  SM: 모르폴린 및 6-브로모-4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린 (제조 96) 33.8 mg, 밝은 황색 고체 prep-HPLC 컬럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물 (10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 25% B에서부터 55% B까지, LCMS m/z = 438 $[M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.73 – 7.59 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (td, 1H), 7.13 – 6.98 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.67 (t, 4H), 2.77 (t, 4H).
167[A]	3-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-6-옥사-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄  SM: 6-브로모-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린 (제조 90) 및 6-옥사-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄 황색 고체, 26.2 mg, 31% 수율 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물 (10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 32% B에서부터 42% B까지. LCMS: m/z = 428 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 7.21 (dt, 3H), 6.91 (s, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.45 (d, 2H), 3.13 (d, 2H), 2.99 (q, 1H), 2.05 (d, 1H), 1.42 (t, 3H).
168[A,B]	4-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)모르폴린

[1686]

	 SM: 6-브로모-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린 (제조 157) 및 모르폴린 회백색 고체, 78.5 mg, 55%, prep-HPLC: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 23% B에서부터 56% B까지; LCMS m/z = 452 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 6H), 6.90 (s, 1H), 6.56 (tt, 1H), 4.84 (dt, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 2.74 (m ,4H).
169	4-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)모르폴린  SM: 6-브로모-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린 (제조 94) 및 모르폴린 prep-HPLC (컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: , 10 min 이내에 6% B에서부터 57% B까지, 황색 고체 (20.2 mg, 10%). LCMS m/z = 416 $[M+H]^+$ 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 4H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 4.32 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.61 (d, 4H), 2.61 (t, 4H), 1.52 (t, 3H)
170	4-(7-에톡시-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)모르폴린  SM: 6-브로모-7-에톡시-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린 (제조 93) 및 모르폴린 prep-HPLC (컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150mm 5μm, n; 이동상 A: 물 (0.1% FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 6.22 mL/min; 구배: 8 min 이내에 35% B에서부터 50% B까지, 50% B; 회백색 고체 (14.1 mg, 7%). LCMS m/z = 430 $[M+H]^+$ 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.32 – 7.17 (m,

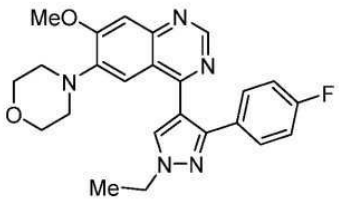
[1687]

	7H), 6.86 (s, 1H), 4.32 (q, 2H), 4.22 (q, 2H), 3.61 (t, 4H), 2.63 (t, 4H), 1.52 (t, 3H), 1.40 (t, 3H).

A – MeCN을 디옥산 대신 사용함

[1688] B- K_2CO_3을 Cs_2CO_3 대신 사용함

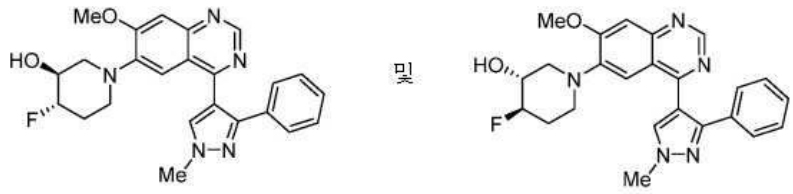
[1689] **실시예 171**: 4-(4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)모르폴린

[1690] 

[1691] 6-브로모-4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린(**제조 158**, 50.0 mg, 0.117 mmol), Cs_2CO_3(76.7 mg, 0.234 mmol), Brettphos Pd G3(10.6 mg, 0.012 mmol), 모르폴린(10.1 mg, 0.117 mmol) 및 디

옥산(5 mL)의 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 1 h 동안 교반하였다. 그 다음, 냉각된 반응물을 H_2O를 첨가하여 켄칭시키고, 용액을 EtOAc(3x10 mL)로 추출하고, 합친 유기 추출물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC 컬럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 31% B에서부터 51% B까지로 정제하여 표제 화합물, 20.7 mg, 41.5%를 밝은 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 434 $[M+H]^+$ 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.31(dt, 3H), 7.13-7.00(m, 2H), 6.91(s, 1H), 4.31(q, 2H), 3.98(s, 3H), 3.65(d, 1H), 3.65(s, 3H), 1.51(t, 2H).

[1692] **실시예 172 및 173**: (3S,4S)-4-플루오로-1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)피페리딘-3-올 및 (3R,4R)-4-플루오로-1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)피페리딘-3-올



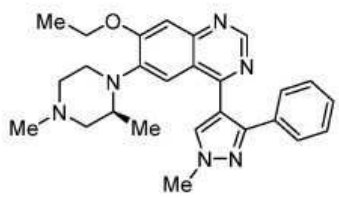
[1693]

[1694] 디옥산(5 mL) 중의 트랜스-rac-4-플루오로피페리딘-3-올(60 mg, 0.5 mmol), 6-브로모-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 91**, 200 mg, 0.5 mmol), BrettPhos Pd G3(39.3 mg, 0.05 mmol) 및 Cs_2CO_3(329 mg, 1 mmol)의 혼합물을 100℃에서 N_2 하에 10 h 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합친 유기상을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150mm 5μm, n; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 22% B에서부터 32% B까지로 정제하여 트랜스-rac-4-플루오로-1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)피페리딘-3-올(30 mg)을 황색 고체로 제공하였다. LCMS: m/z = 434 $[M+H]^+$. 이 화합물, 30 mg을 키랄 prep-HPLC(컬럼: 컬럼: Lux 5μm Amylose-1, 5*25cm, 10μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: IPA; 유속: 20 mL/min; 구배: 40% 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1695] 피크 1, **실시예 172**, (3S,4S)-4-플루오로-1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)피페리딘-3-올 또는 (3R,4R)-4-플루오로-1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)피페리딘-3-올, 백색 고체(2.1 mg). LCMS: m/z = 434 $[M+H]^+$ 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.29-7.22(m, 6H), 6.89(s, 1H), 5.31(d, 1H), 4.33-4.17(m, 1H), 4.00(m, 6H), 3.56(s, 1H), 3.19(m, 1H), 2.79(d, 1H), 2.32(t, 1H), 2.12(t, 1H), 1.99(s, 1H), 1.64-1.51(m, 1H)

[1696] 추가 용출은 피크 2, 4.8 mg, 백색 고체, **실시예 173**, (3R,4R)-4-플루오로-1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)피페리딘-3-올 또는 (3S,4S)-4-플루오로-1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)피페리딘-3-올. LCMS: m/z = 434 $[M+H]^+$ 1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.29-7.19(m, 6H), 6.88(s, 1H), 5.31(d, 1H), 4.20-4.40(m, 1H) 4.00(m, 6H), 3.52(s, 1H), 3.22(s, 1H), 2.78(s, 1H), 2.33(m, 1H), 2.12(m, 1H), 1.99(s, 1H), 1.58(s, 1H).

[1697] **실시예 174**: (S)-6-(2,4-디메틸피페라진-1-일)-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



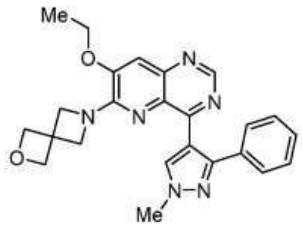
[1698]

[1699] 파트 1: TFA(2 mL)를 rt에서 DCM(6 mL) 중의 tert-부틸 (S)-4-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴

나졸린-6-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(**제조 188**, 60 mg, 0.113 mmol)에 첨가하고, 반응물을 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 20% B에서부터 40% B까지로 Prep-HPLC로 정제하여 (S)-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(2-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린을 황색 고체, 8 mg, 16.5%로 제공하였다.

[1700] 파트 2: $NaBH(OAc)_3$(178 mg, 0.840 mmol)을 0℃에서 DCM(10 mL) 중의 (S)-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(2-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린(180 mg, 0.420 mmol) 및 HCHO(94.0 mg, 2.09 mmol)에 첨가하고, 반응물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 Prep-HPLC 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 30% B에서 부터 44% B까지로 정제하여 표제 화합물, 62.5 mg을 황색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 443 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 4.30-4.11 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 2.84 (t, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.24 (d, 1H), 2.13-2.09 (m, 4H), 1.99 (d, 1H), 1.40 (t, 3H), 0.63(d, 3H).

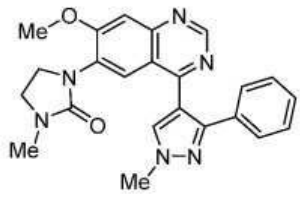
[1701] **실시예 175**: 6-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄



[1702]

[1703] PEPPSI Pd-Ipent-O-Picoline(18.3 mg, 0.218 mmol) 및 Cs_2CO_3(106 mg, 0.327 mmol)를 rt에서 디옥산(5 mL) 중의 6-클로로-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 231**, 80 mg, 0.218 mmol) 및 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(25.8 mg, 0.261 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 16 h 동안 100℃로 가열한 다음, EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(3x100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 건조시켰다. 조 생성물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH)로 정제한 다음, prep-HPLC YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 14% B에서부터 44% B까지로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(12.6 mg, 13%)로 제공하였다. LCMS m/z = 429 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67(s, 1H), 8.61(s, 1H), 7.43-7.32(m, 2H), 7.32-7.21(m, 4H), 4.70(s, 4H), 4.34-4.12(m, 6H), 4.02(s, 3H), 1.43(t, 3H).

[1704] **실시예 176**: 1-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸이미다졸리딘-2-온

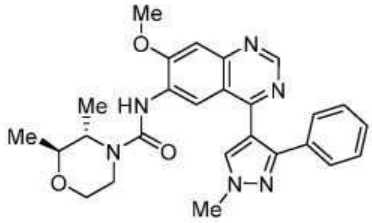


[1705]

[1706] 디옥산(1.1 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일 삼불화 메탄술포네이트(**제조 116**, 50 mg, 0.108 mmol), Cs_2CO_3(70.2 mg, 0.215 mmol), 1-메틸이미다졸리딘-2-온(21.56 mg, 0.215 mmol) 및 XantPhos Pd G3(10.2 mg, 0.0108 mmol)의 혼합물을 100℃에서 N_2 하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 실리카겔 플러그(5% DCM/MeOH)를 통해 여과하고, Combiflash Isco로 정제하여 표제 화합물을 베이지색 고체(4.9

mg, 11%)로 수득하였다. LCMS m/z = 415 $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10(d, 1H), 8.24(s, 1H), 7.71(d, 1H), 7.46(s, 1H), 7.36-7.18(m, 5H), 4.04(s, 3H), 4.00(s, 3H), 3.49(t, 2H), 3.40(t, 2H), 2.74(d, 3H).

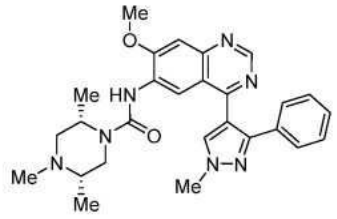
[1707] **실시예 177**: (2S,3S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2,3-디메틸모르폴린-4-카르복스아미드



[1708]

[1709] DCM(1 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 50.0 mg, 0.151 mmol) 및 피리딘(23.9 mg, 0.302 mmol)의 용액에 4-니트로페닐 클로로포르메이트(45.6 mg, 0.226 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1 h 동안 교반한 다음, DCM(1 mL) 중의 (2S,3S)-2,3-디메틸모르폴린의 HCl 염(91.5 mg, 0.604 mmol) 및 TEA(30.5 mg, 0.302 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 12 h 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um; 이동상: [물(0.05%NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3)-MeCN]; B%:15%-45%, 8 min으로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(15.0 mg, 19%)로 제공하였다. LCMS m/z = 473 $[M+H]^+$. ^1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.03(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.32-7.26(m, 2H), 7.23-7.17(m, 3H), 4.06(s, 3H), 4.04(s, 3H), 3.91-3.82(m, 1H), 3.79-3.69(m, 2H), 3.64(d, 1H), 3.55(dd, 1H), 3.19(dt, 1H), 1.23(t, 6H).

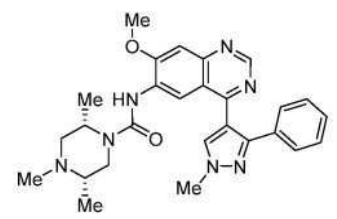
[1710] **실시예 178**: (2S,5S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2,4,5-트리메틸피페라진-1-카르복스아미드



[1711]

[1712] MeOH(2 mL) 중의 (2S,5S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복스아미드(**제조 195**, 30.0 mg, 0.064 mmol)의 용액에 HCHO(5.16 mg, 0.064 mmol)를 첨가하고, 용액을 25℃에서 1 h 동안 교반하였다. $NaBH_3CN$(6.00 mg, 0.095 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1 h 동안 교반한 다음, 아세톤(1 mL)으로 켄칭시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3μm; 이동상: [물(0.2%FA)-MeCN]; B%:18%-50%, 8 min)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(3.90 mg, 11%)로 수득하였다. LCMS m/z = 486 $[M+H]^+$. ^1H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.10(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.50-7.42(m, 3H), 7.41(s, 1H), 7.23(s, 3H), 4.24(d, 1H), 4.13(s, 3H), 4.11(s, 3H), 3.80(d, 1H), 2.98-3.05(m, 1H), 2.85-2.91(m, 1H), 2.52(d, 2H), 2.40(s, 3H), 1.45(d, 3H), 1.26(d, 3H).

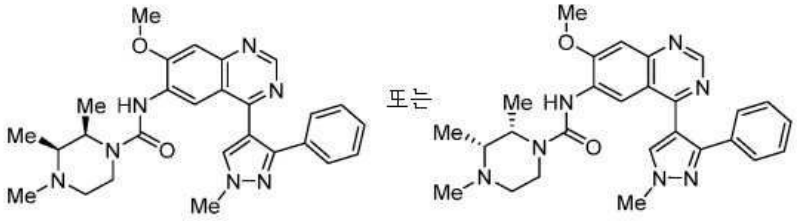
[1713] **실시예 179**: (2R,3S)-4-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2,3-디메틸모르폴린



[1714]

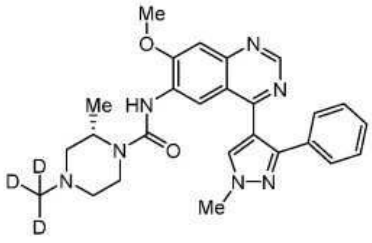
[1715] 표제 화합물을 **실시예 177**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**), 4-니트로페닐 클로로포르메이트 및 (2R,3S)-2,3-디메틸모르폴린(상업용)으로부터 황색 고체, 27.3 mg, 57% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 473 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.99(s, 1H), 8.62(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.34-7.32(m, 2H), 7.27(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.12-7.10(m, 3H), 4.01(s, 3H), 4.00(s, 3H), 3.92-3.85(m, 2H), 3.65(qd, 1H), 3.57-3.51(m, 2H), 3.23-3.16(m, 1H), 1.12(dd, 6H).

[1716] **실시예 180**: (2R,3S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2,3,4-트리메틸피페라진-1-카르복스아미드 또는 (2S,3R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2,3,4-트리메틸피페라진-1-카르복스아미드

[1717] 

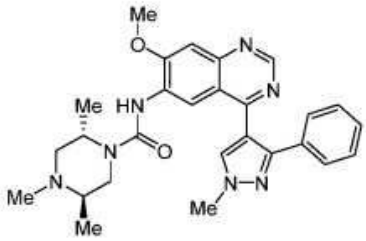
[1718] 표제 화합물은 **실시예 178**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 (2R,3S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2,3-디메틸피페라진-1-카르복스아미드 또는 (2S,3R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2,3-디메틸피페라진-1-카르복스아미드(**제조 196**)로부터 백색 고체, 7.1 mg, 35% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 486 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.98(s, 1H), 8.61(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.35-7.31(m, 2H), 7.19(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.13-7.10(m, 3H), 4.00(d, 6H), 3.71-3.61(m, 1H), 3.31(s, 1H), 2.83(s, 1H), 2.33-2.16(m, 6H), 1.18(d, 3H), 1.07(d, 3H).

[1719] **실시예 181**: (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸-4-(메틸-d3)피페라진-1-카르복스아미드

[1720] 

[1721] DMF(1 mL) 중의 (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸피페라진-1-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트(**제조 197**, 40 mg, 0.070 mmol) 및 K_2CO_3(9.67 mg, 0.070 mmol)의 용액에 0℃에서 트리듀테리오(아이오도)메탄(20.3 mg, 0.140 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1 h 동안 교반한 다음, 포화 수성 NH_3(2 mL, 25%)를 첨가하여 켄칭시키고, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC(Phenomenex Luna C18 75*30mm*3μm; 이동상: [물(0.2%FA)-MeCN]; B%:1%-30%, 8 min)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(24.7 mg, 63% 수율, 93% 순도)로 제공하였다. LCMS m/z = 476 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.08(s, 1H), 8.74(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.44(dd, 2H), 7.37(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.22(dd, 3H), 4.24(d, 2H), 4.11(d, 6H), 3.82(d, 1H), 3.36-3.29(m, 1H), 2.88(d, 1H), 2.75(d, 1H), 2.25(dd, 1H), 2.09-2.02(m, 1H), 1.39(d, 3H).

[1722] **실시예 182**: (2S,5R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2,4,5-트리메틸피페라진-1-카르복스아미드

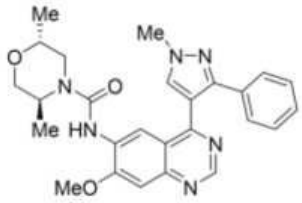
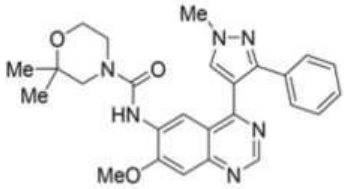
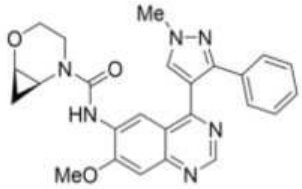
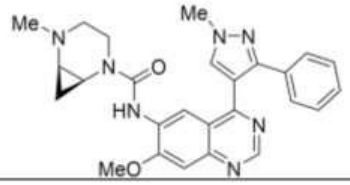


[1723]

[1724] 표제 화합물은 **실시예 178**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 (2S,5R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2,5-디메틸 피페라진-1-카르복스아미드(**제조 198**)로부터 담황색 고체, 11.9 mg, 9% 수율, 92% 순도로 얻었다. LCMS m/z = 486 $[M+H]^+$. H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.08(s, 1H), 8.72(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.44(dd, 2H) 7.36(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.22-7.20(m, 3H), 4.22(s, 1H), 4.11(d, 6H), 3.64(d, 1H), 3.47(dd, 1H), 2.96(s, 1H), 2.83(dd, 1H), 2.38-2.35(m, 4H), 1.38(d, 3H), 1.05(d, 3H)

[1725] **실시예 183 내지 186**

[1726] 표제 화합물을 아래에 개요된 바와 같은 라이브러리 프로토콜을 사용하여 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**) 및 적절한 아민(RNH_2)으로부터 제조하였다. DCM(4 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 69.5 mg, 0.21 mmol) 및 CDI(178 mg, 0.42 mmol)의 혼합물에 드라이-아이스 하에서 TEA(0.183 mL, 1.26 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1 h 동안 진탕시킨 다음, 60℃에서 16 h 동안 진탕시켰다. 여기에 드라이 아이스 하에서 적절한 아민(0.32 mmol)을 첨가하고, 1 h 동안 계속 진탕시킨 다음, 30℃에서 16 h 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, Speedvac으로 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5μm; 이동상: A: NH_4OH/H_2O = 0.05% v/v; B: MeCN)로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

실시예 번호	명칭/구조/아민/데이터
183	(2R,5S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2,5-디메틸모르폴린-4-카르복스아미드  아민: (2R,5S)-2,5-디메틸모르폴린 LCMS: m/z = 473 [M+H]$^+$
184	N-[7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일]-2,2-디메틸모르폴린-4-카르복스아미드  아민: 2,2-디메틸모르폴린 LCMS: m/z = 473 [M+H]$^+$
185	N-[7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일]-2-옥사-5-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-5-카르복스아미드  아민: (1R,6S)-2-옥사-5-아자바이시클로[4.1.0]헵탄 LCMS: m/z = 457 [M+H]$^+$
186	N-[7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일]-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[4.1.0]헵탄-2-카르복스아미드  아민: (1R,6S)-2-메틸-2,5-디아자바이시클로[4.1.0]헵탄 LCMS: m/z = 470 [M+H]$^+$

[1727]

[1728]

[1729] **실시예 187**: N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드

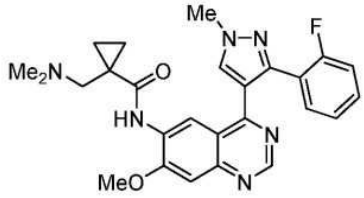


[1730]

[1731] THF 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 200 mg, 0.604 mmol), 1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산(108 mg, 603 μmol), T3P®(1.53 g, 2.41 mmol) 및 피리딘(0.5 mL)의

혼합물을 50℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(3x 60 mL)로 추출하고, 물로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(XBridge Prep OBD C18 Column, 30 x 150 mm, 5 μm; 32-53% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(138 mg, 46%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 494 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.67(s, 1H), 9.20(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.45-8.38(m, 1H), 8.18(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.33-7.23(m, 2H), 7.18(ddt, 3H), 4.03(d, 6H).

[1732] **실시예 188: 1-((디메틸아미노)메틸)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)시클로프로판-1-카르복스아미드**

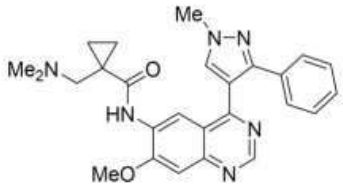
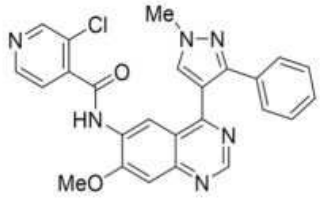
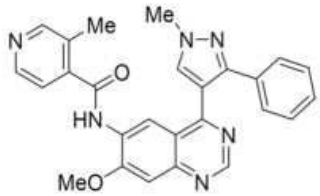


[1733]

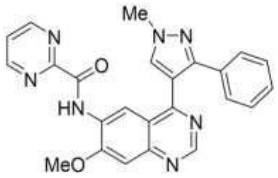
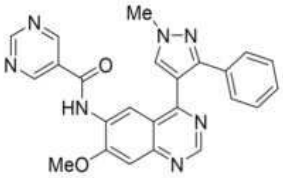
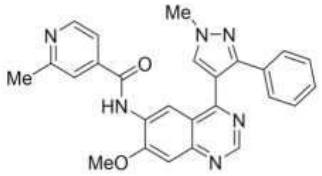
[1734] 표제 화합물은 화합물을 Prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150mm, 5 μm; 26-65% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH))로 정제하는 것을 제외하고는 **실시예 187**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-아민(**제조 253**) 및 1-((디메틸아미노)메틸)시클로프로판-1-카르복실산으로부터 백색 고체(28.5 mg, 21%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 380 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.63(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.56(td, 1H), 7.39(s, 1H), 7.30(tdd, 1H), 7.18(td, 1H), 6.95(ddd, 1H), 4.09(s, 3H), 4.04(s, 3H), 2.36(s, 6H), 1.15(q, 2H), 0.66(q, 2H)

[1735] **실시예 189 내지 213**

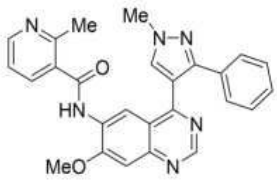
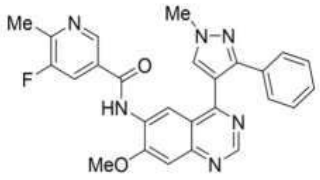
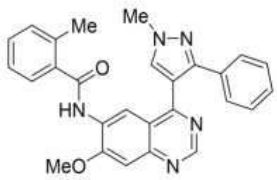
[1736] 표제 화합물은 **실시예 187**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 적절한 아민 및 적절한 카르복실산(RCO_2H)으로부터 제조하였다. 아민-1: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**); 아민-2: 4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-아민(**제조 254**); 아민-3: 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-아민(**제조 251**)

실시예 번호	명칭/구조/RCO_2H/데이터
189	1-((디메틸아미노)메틸)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)시클로프로판-1-카르복스아미드  아민-1; RCO_2H: 1-((디메틸아미노)메틸)시클로프로판-1-카르복실산 HPLC: XBridge Prep OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 39-59% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$) 백색 고체 (14.6 mg, 11%). LCMS: m/z = 457 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.63 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.11 (q, 2H), 0.63 (q, 2H).
190	3-클로로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)이소니코틴아미드  아민-1; RCO_2H: 3-클로로이소니코틴산 HPLC: XBridge Prep OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 19-49% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 백색 고체 (38.5 mg, 27%). LCMS: m/z =471 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.31 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.74 (d, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.57-7.45 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 5H), 4.04 (d, 6H).
191	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸이소니코틴아미드  아민-1; RCO_2H: 3-메틸피리딘-4-카르복실산 HPLC: XBridge Prep OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 31-56% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (57.6 mg, 60%). LCMS: m/z = 451 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz,

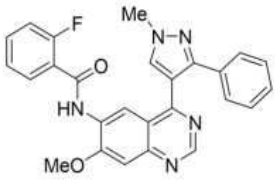
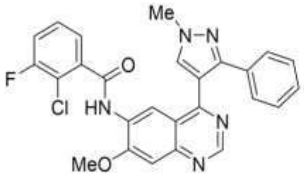
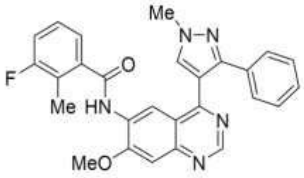
[1737]

	DMSO-d_6) δ: 9.94 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.55-8.41 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 3H), 4.01 (d, 6H), 2.28 (s, 3H).
192	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)피리미딘-2-카르복스아미드  아민-1; RCO_2H: 피리미딘-2-카르복실산 HPLC: XBridge Prep OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 17-47% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (8.1 mg, 12%). LCMS: m/z = 438 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.63 (s, 1H), 9.09-9.01 (m, 4H), 8.24 (s, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.04 (s, 3H).
193	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)피리미딘-5-카르복스아미드  아민-1; RCO_2H: 피리미딘-5-카르복실산 HPLC: XBridge Prep OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 29-54% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (28.1 mg, 27%). LCMS: m/z = 438 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.22 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.03 (s, 3H).
194	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸이소니코틴아미드  아민-1; RCO_2H: 2-메틸피리딘-4-카르복실산 HPLC: XBridge Prep OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 28-38% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$) 백색 고체 (50.1 mg, 46%). LCMS: m/z = 451 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz,

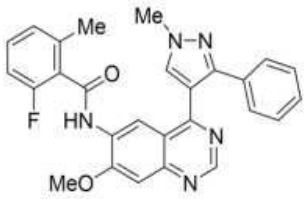
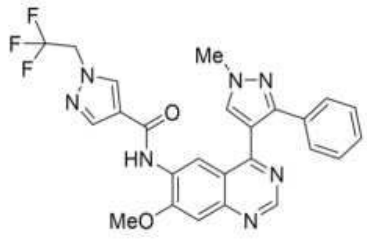
[1738]

	DMSO-d_6) δ: 9.94 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (ddt, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 4.05 (d, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).
195	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸니코틴아미드  아민-1; RCO_2H: 2-메틸니코틴산 HPLC: YMC-Actus Triart 30 x 150 mm, 5μm; 20-50% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 회백색 고체 (32 mg, 24%). LCMS: m/z = 451 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.91 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37-7.16 (m, 6H), 4.03 (d, 6H), 3.2 (s, 3H).
196	5-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-6-메틸니코틴아미드  아민-1; RCO_2H: 5-플루오로-6-메틸피리딘-3-카르복실산 HPLC: YMC-Actus Triart 30 x 150 mm, 5μm; 27-57% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (46.6 mg, 66%). LCMS: m/z = 469 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.97 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.83 (t, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (ddt, 2H), 7.21 (ddt, 3H), 4.08 - 4.03 (m, 6H), 2.54 (d, 3H).
197	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸벤즈아미드  아민-1; RCO_2H: 2-메틸벤조산 HPLC: YMC-Actus Triart 30 x 150 mm, 5μm; 31-64% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (40.9 mg, 37%). LCMS: m/z = 450 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz,

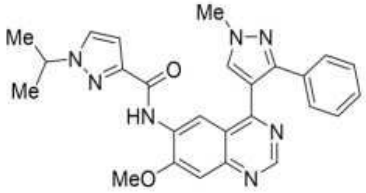
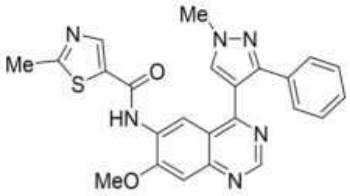
[1739]

	DMSO-d_6) δ: 9.50 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.29-7.19 (m, 7H), 4.03 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.07 (s, 1H).
198	2-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)벤즈아미드  아민-1; RCO_2H: 2-플루오로벤조산 생성물은 여과에 의해 수집함. 백색 고체 (20.4 mg, 18%). LCMS: m/z = 454 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.72 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.69-7.59 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.30 (dt, 2H), 7.19 (p, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.05 (s, 3H).
199	2-클로로-3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)벤즈아미드  아민-1; RCO_2H: 2-클로로-3-플루오로벤조산 HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 35-55% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (69.2 mg, 59%). LCMS: m/z = 488 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.11 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.49 (d, 3H), 7.40-7.16 (m, 6H), 4.04 (d, 6H).
200	3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸벤즈아미드  아민-1; RCO_2H: 3-플루오로-2-메틸벤조산 HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 35-55% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 회백색 고체 (49.4 mg, 44%). LCMS: m/z = 468 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.71 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.46 (s, 1H),

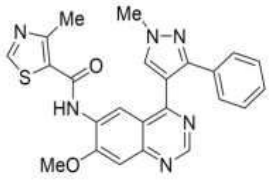
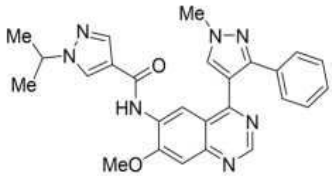
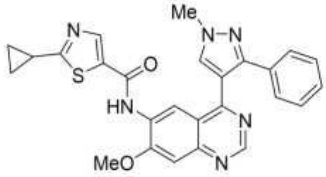
[1740]

	7.35-7.19 (m, 8H), 4.03 (d, 6H), 2.23 (d, 3H).
201	2-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-6-메틸벤즈아미드  아민-1; RCO_2H: 2-플루오로-6-메틸벤조산 HPLC: YMC-Actus Triart C19 ExRS, 30 x 150 mm, 5μm; 29-62% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (17.3 mg, 15%). LCMS: m/z = 468 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.06 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (td, 1H), 7.28 (dtd, 2H), 7.21 (dt, 3H), 7.15-7.05 (m, 2H), 4.03 (d, 6H), 2.25 (s, 3H).
202	1-에틸-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1H-피라졸-3-카르복스아미드  아민-1; RCO_2H: 1-에틸-1H-피라졸-3-카르복실산 HPLC: YMC-Actus Triart C19 ExRS, 30 x 150 mm, 5μm; 27-60% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (70.7 mg, 52%). LCMS: m/z = 454 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.48 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.19 (qd, 3H), 6.78 (d, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 1.44 (t, 3H).
203	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드  아민-1; RCO_2H: 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-카르복실산 HPLC: XBridge Prep OBD C18, 30 x 150 mm, 5μm; 35-55% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH)

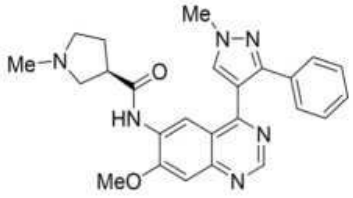
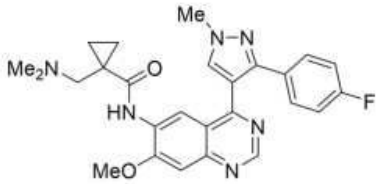
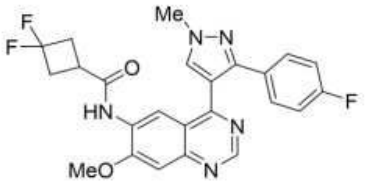
[1741]

	백색 고체 (66.1 mg, 86%). LCMS: m/z = 508 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.44 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.50 (d, 2H), 8.16 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.18 (dt, 3H), 5.20 (d, 2H), 4.03 (d, 6H).
204	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드  아민-1; RCO_2H: 1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복실산 (제조 82) HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 22-58% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (45.3 mg, 33%). LCMS: m/z = 494 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.30 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.49-8.43 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.20 (qd, 3H), 7.10 (s, 1H), 4.04 (d, 6H)
205	1-이소프로필-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1H-피라졸-3-카르복스아미드  아민-1: RCO_2H: 1-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 HPLC: YMC-Actus Triart C19 ExRS, 30 x 150 mm, 5μm; 40-70% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (87.5 mg, 62%). LCMS: m/z = 468 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.50 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.17 (dd, 3H), 6.77 (d, 1H), 4.61 (p, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 1.46 (d, 6H).
206	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸티아졸-5-카르복스아미드  아민-1; RCO_2H: 2-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산 생성물은 여과에 의해 수집함. 백색 고체 (20.1 mg, 15%). LCMS: m/z = 457 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.83 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.46 (s,

[1742]

	2H), 8.22 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.21 (q, 3H), 4.08 (s, 6H), 2.71 (s, 3H).
207	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-4-메틸티아졸-5-카르복스아미드  아민-1; RCO_2H: 4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산 생성물은 여과에 의해 수집함. 백색 고체 (72 mg, 52%). LCMS: m/z = 457 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.21 (dp, 3H), 4.06 (d, 6H), 2.66 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 1H).
208	1-이소프로필-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드  아민-1; RCO_2H: 1-이소프로필-1H-피라졸-4-카르복실산 HPLC: YMC-Actus Triart C19 ExRS, 30 x 150 mm, 5μm; 25-55% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (38.3 mg, 27%). LCMS: m/z = 468 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.24 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.25-7.16 (m, 3H), 4.61-4.50 (m, 1H), 4.06 (d, 6H), 1.45 (d, 6H).
209	2-시클로프로필-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)티아졸-5-카르복스아미드  아민-1; RCO_2H: 2-시클로프로필-1,3-티아졸-5-카르복실산 HPLC: YMC-Actus Triart C19 ExRS, 30 x 150 mm, 5μm; 31-58% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (21.1 mg, 14%). LCMS: m/z = 483 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.81 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.31-7.19 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.49-

[1743]

	2.45 (m, 1H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H).
210	(R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸피롤리딘-3-카르복스아미드  아민-1; RCO_2H: (3R)-1-메틸피롤리딘-3-카르복실산 HPLC: XSelect CSH C18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 20-35% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (44.9 mg, 48%). LCMS: m/z = 443 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.89 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H), 7.19 (dt, 3H), 4.05 (d, 6H), 3.08 (s, 1H), 2.61 (dt, 2H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.10-1.97 (m, 2H).
211	1-((디메틸아미노)메틸)-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)시클로프로판-1-카르복스아미드  아민-2; 산: 1-((디메틸아미노)메틸)시클로프로판-1-카르복실산 HPLC: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5μm; 30-60% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (31.1 mg, 23%); LCMS: m/z = 475 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.62 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34-7.14 (m, 2H), 7.08-6.87 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.48 (d, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.09 (q, 2H), 0.62 (q, 2H).
212	3,3-디플루오로-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)시클로부탄-1-카르복스아미드  아민-2; 산: 3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복실산 HPLC: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5μm; 18-54% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (63.7 mg); LCMS: m/z = 468 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.65 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.08-6.98 (m, 2H), 4.05 (d, 6H), 3.52 (s, 1H), 2.74 (dt, 4H).

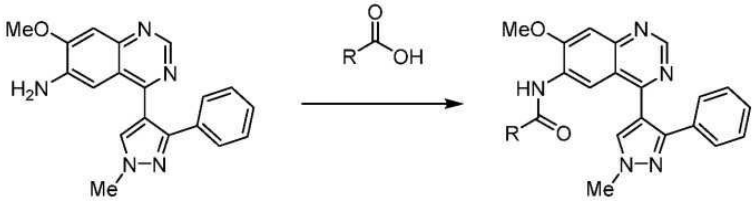
[1744]

213	N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)티아졸-5-카르복스아미드  아민-3; 산: 티아졸-5-카르복실산 HPLC: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5μm; 9-55% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 회백색 고체 (76 mg, 39%); LCMS: m/z = 493 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.99 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.22 (dd, 3H), 6.88-6.26 (m, 1H), 4.83 (td, 2H), 4.08 (s, 3H).

[1745]

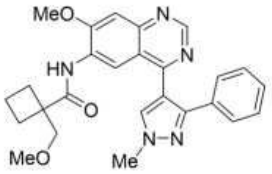
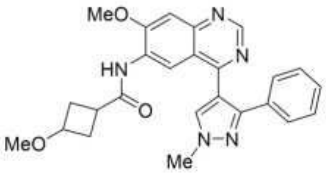
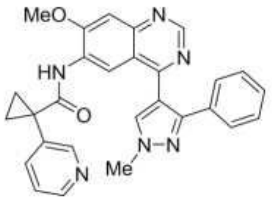
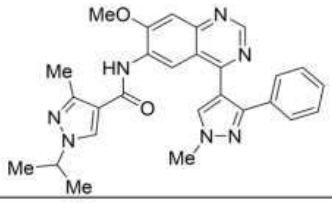
[1746] **실시예 214-228**

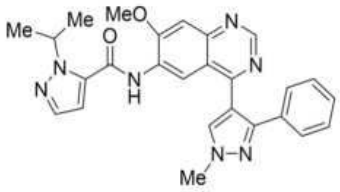
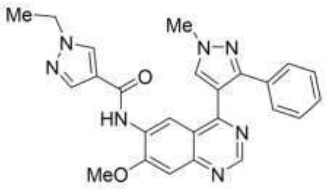
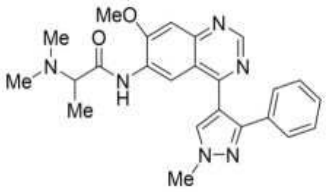
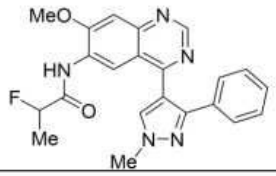
[1747] 표제 화합물은 아래에 개요된 바와 같은 1-단계 라이브러리 프로토콜을 사용하여 제조하였다.

[1748] 

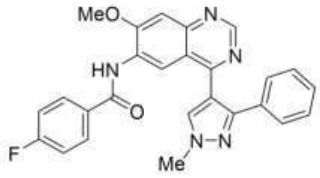
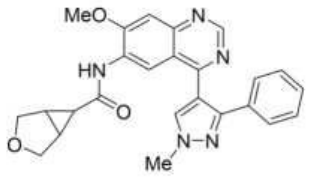
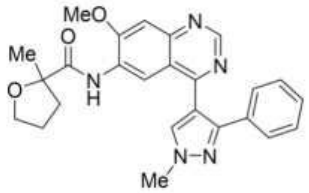
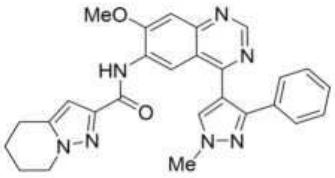
[1749] 피리딘(1 mL) 및 T_3P®(1 mL)를 THF(1 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 66.3 mg, 0.20 mmol) 및 적절한 카르복실산(RCO_2H, 0.20 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 5 h 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 Speedvac으로 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(Xtimate C18 25 x 150 mm, 5 μm; MeCN/(0.05% v/v NH_4OH/H_2O); 각 화합물에 최적화된 용매 구배)로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1750]

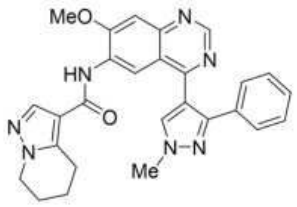
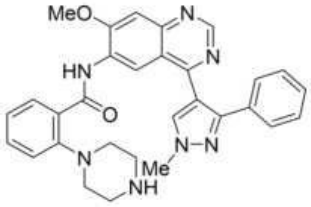
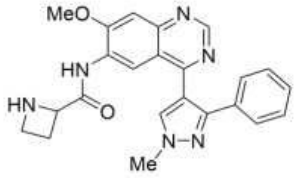
실시예 번호	명칭/구조/RCO_2H/데이터
214	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-(메톡시메틸)시클로부탄-1-카르복스아미드  RCO_2H: 1-(메톡시메틸)시클로부탄-1-카르복실산 LCMS: m/z = 458 $[M+H]^+$
215	3-메톡시-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)시클로부탄-1-카르복스아미드  RCO_2H: 3-메톡시시클로부탄-1-카르복실산 LCMS: m/z = 444 $[M+H]^+$
216	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-(피리딘-3-일)시클로프로판-1-카르복스아미드  RCO_2H: 1-(피리딘-3-일)시클로프로판-1-카르복실산 LCMS: m/z = 477 $[M+H]^+$
217	1-이소프로필-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복스아미드 

	RCO_2H: 1-이소프로필-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 LCMS: m/z = 482 $[M+H]^+$
218	1-이소프로필-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1H-피라졸-5-카르복스아미드  RCO_2H: 1-이소프로필-1H-피라졸-5-카르복실산 LCMS: m/z = 468 $[M+H]^+$
219	1-에틸-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드  RCO_2H: 1-에틸-1H-피라졸-5-카르복실산 LCMS: m/z = 454 $[M+H]^+$
220	2-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로판아미드  RCO_2H: 디메틸알라닌 LCMS: m/z = 431 $[M+H]^+$
221	2-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로판아미드 

[1751]

	RCO_2H: 2-플루오로프로판산 LCMS: m/z = 406 $[M+H]^+$
222	4-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)벤즈아미드  RCO_2H: 4-플루오로벤조산 LCMS: m/z = 454 $[M+H]^+$
223	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-6-카르복스아미드  RCO_2H: 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실산 LCMS: m/z = 442 $[M+H]^+$
224	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸테트라히드로푸란-2-카르복스아미드  RCO_2H: 2-메틸테트라히드로푸란-2-카르복실산 LCMS: m/z = 520 $[M+H]^+$
225	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드  RCO_2H: 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복실산

[1752]

	LCMS: m/z = 480 [M+H]$^+$
226	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드  RCO_2H: 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 LCMS: m/z = 480 [M+H]$^+$
227†	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-(피페라진-1-일)벤즈아미드  RCO_2H: 2-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)벤조산 LCMS: m/z = 520 [M+H]$^+$
228†	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)아제티딘-2-카르복스아미드  RCO_2H: 1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-2-카르복실산 LCMS: m/z = 415 [M+H]$^+$

† 추가의 Boc 탈보호가 요구됨. DCM(3.0 mL) 중의 Boc 보호된 중간체(조 물질)의 용액에 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 2hr 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1753]

[1754] **실시예 229**: 6-시클로프로필-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)니코틴아미드



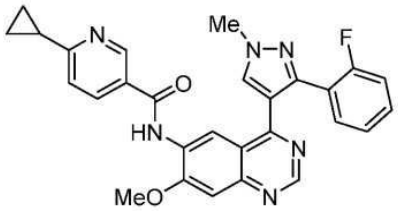
[1755]

[1756] 파트 1: DMF(44.6 mg, 0.304 mmol)를 0℃에서 DCM 중의 6-시클로프로필니코틴산(500 mg, 3.04 mmol) 및 옥살릭 디클로라이드(771 mg, 6.08 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 rt으로 가온시키고, 25℃에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 추가 정제 없이 파트 2에서 사용하였다.

[1757] 파트 2: 피리딘(35.7 mg, 0.452 mmol)을 DCM 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(제조 190, 200 mg, 0.604 mmol) 및 6-시클로프로필피리딘-3-카르보닐 클로라이드(파트 1, 131 mg, 0.724 mmol)의 혼합물에 적가하고, 반응물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 35-50% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(144 mg, 50 %)로 제공하였다. LCMS: m/z = 477 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.77(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.88(d, 1H), 8.54(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.09(dd, 1H), 7.52-7.39(m, 2H), 7.34-7.23(m, 2H),

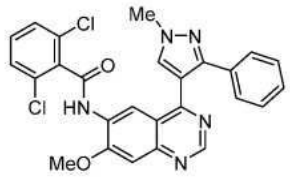
7.18(ddt, 3H), 4.03(d, 6H), 2.19(tt, 1H), 1.09-0.93(m, 4H)

[1758] **실시예 230**: 6-시클로프로필-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)니코틴아미드

[1759] 

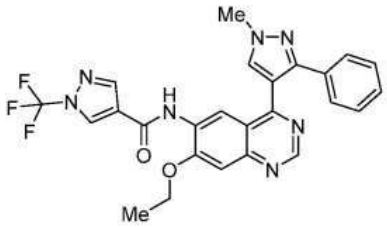
[1760] 표제 화합물은 **실시예 229**에 대해 기술된 것과 유사한 2-파트 공정을 사용하되 TEA를 염기로 사용하여 4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-아민(**제조 253**) 및 6-시클로프로필니코틴산으로부터 백색 고체(72.9 mg, 30%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 495 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.83(s, 1H), 8.94(s, 2H), 8.70(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.19-8.10(m, 1H), 7.60(s, 1H), 7.47(d, 2H), 7.32(s, 1H), 7.20(d, 1H), 6.99(s, 1H), 4.06(s, 6H), 2.22(s, 1H), 1.05(d, 4H).

[1761] **실시예 231**: 2,6-디클로로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)벤즈아미드

[1762] 

[1763] 표제 화합물은 **실시예 229**에 대해 기술된 것과 유사한 2-파트 공정을 사용하여 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**) 및 2,6-디클로로벤조산으로부터 회백색 고체(27.4 mg, 22%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 504 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.39(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.60-7.43(m, 4H), 7.34-7.23(m, 2H), 7.23-7.14(m, 3H), 4.04(d, 6H).

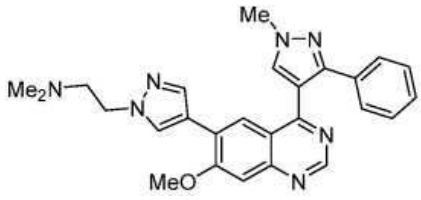
[1764] **실시예 232**: N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[1765] 

[1766] 디옥산(5 mL) 중의 1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드(**제조 76**, 30 mg, 0.168 mmol), 6-브로모-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 90**, 82.3 mg, 0.201 mmol), K_2CO_3(46.6 mg, 0.335 mmol), XPhos(7.99 mg, 0.017 mmol), $Pd_2(dba)_3$(15.3 mg, 0.017 mmol)의 혼합물을 N_2로 퍼지하고, N_2 하에 100 ℃에서 3 h 동안 교반하였다. 반응물을 5 mL의 물을 첨가하여 켄칭시키고, 결과적으로 얻은 혼합물을 EtOAc(3x10 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20:1 DCM/MeOH)로 정제한 다음, prep-HPLC 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150mm, 5μm; 8-56% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(9.3 mg, 11%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 508 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.63(s, 1H), 9.18(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.46(d, 2H), 8.21(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.30(dd, 2H), 7.21(q, 3H), 4.37(q, 2H), 4.03(s, 3H), 1.48(t, 3H).

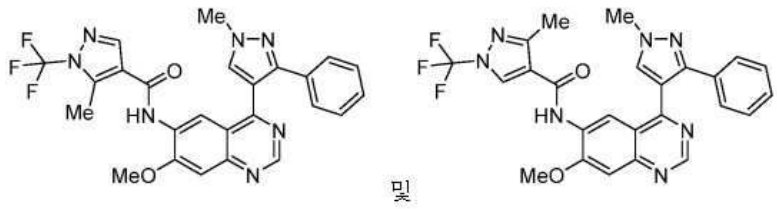
[1767] **실시예 233**: 2-(4-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에

탄-1-아민

[1768] 

[1769] 디옥산(8 mL) 및 H_2O(2 mL) 중의 6-브로모-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 91**, 100 mg, 0.252 mmol), N,N-디메틸-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)에탄-1-아민(133 mg, 0.504 mmol), $Pd(PPh_3)_4$(15 mg, 12.9 μmol) 및 K_2CO_3(69.6 mg, 0.504 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(15:1 DCM/MeOH) 및 prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150mm, 5 μm; 21-51% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(60.7 mg, 53%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 454 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.08(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.49(d, 1H), 7.43(s, 1H), 7.35(m, 2H), 7.28-7.19(m, 3H), 4.19(t, 2H), 4.05(d, 6H), 2.64(t, 2H), 2.17(s, 6H).

[1770] **실시예 234 및 235**: N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-5-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드 및 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[1771] 

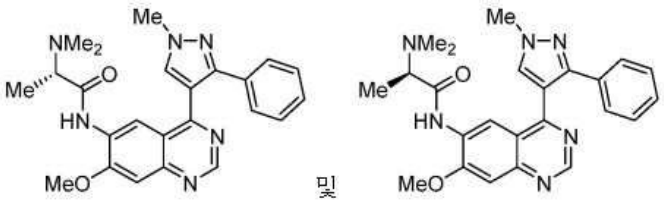
[1772] rt에서 THF(4 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 150 mg, 452 μmol) 및 3-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산 및 5-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산(**제조 85**, 262 mg, 1.35 mmol) 및 T3P®(3 mL) 및 피리딘(3 mL)의 혼합물을 2 h 동안 50℃로 가열하였다. 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150mm, 5 μm; 27-63% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 혼합물을 제공하였고, 이것은 결과적으로 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-5-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드 및 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드의 혼합물(170 mg, 74%)을 제공하였다. 표제 화합물의 혼합물을 prep-SFC 크로마토그래피(Diacel DCpak P4VP, 30 x 250 mm, 5 μm; CO_2 중의 25% IPA(0.5% 2M NH_3-MeOH))로 단리하여 다음을 제공하였다:

[1773] 피크 1, 백색 고체(26.1 mg, 15%). **실시예 234**, N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-5-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드. LCMS: m/z = 508 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.63(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.43(d, 2H), 8.23(d, 1H), 7.51(s, 1H), 7.30-7.21(m, 5H), 4.05(d, 6H), 2.69(d, 3H).

[1774] 피크 2, 백색 고체(69.1 mg, 41%). **실시예 235**, N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드. LCMS: m/z = 508 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.49(s, 1H), 9.10(d, 2H), 8.53(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.29(ddt, 2H), 7.24-7.16(m, 3H), 4.08-4.03(m, 6H), 2.43(s, 3H).

[1775] **실시예 236 및 237**: (S)-2-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로

펜아미드 및 (R)-2-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로판아미드



[1776]

[1777] 파트 1. T3P®(2 mL) 및 피리딘(2 mL)을 rt에서 THF(2 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 200 mg, 0.603 mmol) 및 2-브로모프로판산(275 mg, 1.80 mmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 16 h 동안 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(3x 100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 2-브로모-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로펜아미드를 황색 고체(130 mg, 46%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 466 $[M+H]^+$.

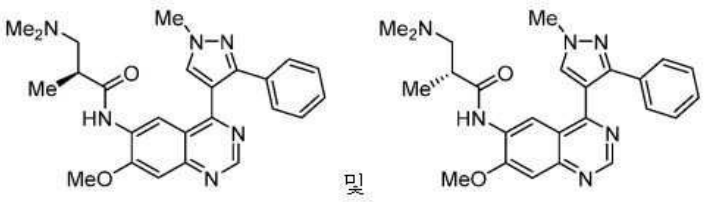
[1778] 파트 2. Cs_2CO_3(181 mg, 556 μmol)를 rt에서 DMF(5 mL) 중의 브로모-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로펜아미드(파트 1, 130 mg, 278 μmol) 및 디메틸아민(1 mL)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 16 h 동안 40℃로 가열하였다. 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(3x 100 mL) 및 포화 염수(100 mL)로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(15:1 DCM/MeOH)로 정제한 다음, prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150mm, 5 μm; 25-58% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 2-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로펜아미드를 백색 고체(80 mg, 66%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 431 $[M+H]^+$.

[1779] 파트 3. 2-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로펜아미드(파트 3, 80 mg, 0.185 mmol)를 prep-HPLC(CHIRALPAK IG, 20 x 250 mm, 5 μm; 50% EtOH/Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH))를 사용하여 분리하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1780] 피크 1, **실시예 236** (백색 고체, 36.4 mg, 46%). (S)-2-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로펜아미드 또는 (R)-2-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로펜아미드. LCMS: m/z = 431 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.85(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.30-7.18(m, 5H), 4.06(d, 6H), 3.25(t, 1H), 2.23(s, 6H), 1.12(d, 3H).

[1781] 피크 2, **실시예 237** (백색 고체, 33.4 mg, 42%). (R)-2-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로펜아미드 또는 (S)-2-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로펜아미드. LCMS: m/z = 431 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.85(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.30-7.19(m, 5H), 4.06(d, 6H), 3.26(q, 1H), 2.23(s, 6H), 1.12(d, 3H).

[1782] **실시예 238 및 239**: (S)-3-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸프로판아미드 및 (R)-3-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸프로판아미드



[1783]

[1784] 파트 1. 3-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸프로판아미드를

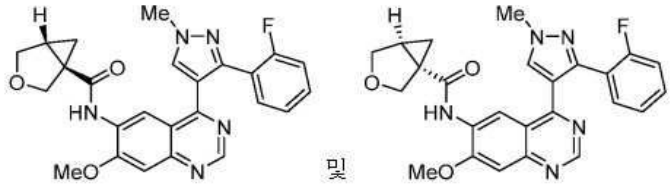
실시예 187에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**) 및 3-(디메틸아미노)-2-메틸프로판산으로부터 제조하였다. LCMS: m/z = 445 $[M+H]^+$.

[1785] 파트 2. 3-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸프로판아미드(파트 1)를 키랄-HPLC(CHIRAL ART Cellulose-SB, 20 x 250 mm, 5 μm; 20% IPA/Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH))로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1786] 피크 1, **실시예 238** (백색 고체, 37.1 mg). (S)-3-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸프로판아미드 또는 (R)-3-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸프로판아미드. LCMS: m/z = 445 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.60(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.27(dtd, 2H), 7.23-7.15(m, 3H), 4.08(s, 6H), 2.73(ddd, 1H), 2.59(t, 1H), 2.30(s, 6H), 2.19(dd, 1H), 1.01(d, 3H).

[1787] 피크 2, **실시예 239** (백색 고체, 29.1 mg). (R)-3-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸프로판아미드 또는 (S)-3-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸프로판아미드. LCMS: m/z = 445 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.61(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.27(dtd, 2H), 7.23-7.15(m, 3H), 4.08(s, 6H), 2.73(ddd, 1H), 2.59(t, 1H), 2.30(s, 6H), 2.19(dd, 1H), 1.01(d, 3H).

[1788] **실시예 240 및 241**: (1R,5R)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1S,5S)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

[1789] 

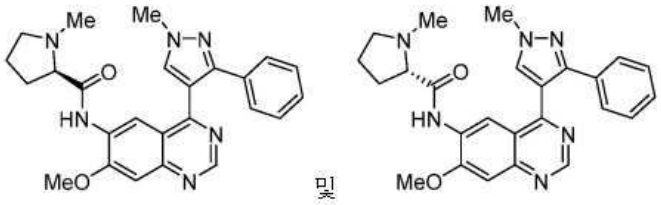
[1790] 표제 화합물은 **실시예 238 및 239**에 대해 기술된 것과 유사한 2-파트 절차를 사용하여 4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-아민(**제조 253**) 및 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산으로부터 제조하였다. 라세미 생성물을 키랄-HPLC(CHIRAL ART Amylose-C NEO, 20 x 250 mm, 5 μm; 30% IPA/Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH))로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1791] 피크 1, **실시예 240** (회백색 고체, 136.2 mg, 45%). (1R,5R)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 460 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.90(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.57(td, 1H), 7.42(s, 1H), 7.30(ddd, 1H), 7.18(dd, 1H), 6.96(ddd, 1H), 4.04(s, 5H), 3.97(s, 2H), 3.73(d, 2H), 2.19(ddd, 1H), 1.41(dd, 1H), 0.89(t, 1H).

[1792] 피크 2, **실시예 241** (회백색 고체, 134.5 mg, 45%). (1S,5S)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 460 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.90(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.57(td, 1H), 7.42(s, 1H), 7.37-7.25(m, 1H), 7.19(td, 1H), 6.96(ddd, 1H), 4.04(s, 5H), 3.97(s, 2H), 3.73(d, 2H), 2.18(td, 1H), 1.41(dd, J = 8.3, 4.4Hz, 1H), 0.89(t, 1H).

[1793] **실시예 242 및 243**: (R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드 및 (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸피롤리딘-2-카르복스아

미드

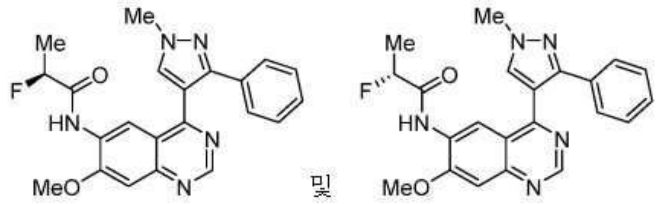
[1794]  및

[1795] 표제 화합물은 **실시예 240 및 241**에 대해 기술된 것과 유사한 2-파트 절차를 사용하여 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**) 및 1-메틸피롤리딘-2-카르복실산으로부터 제조하였다. 라세미 생성물을 키랄-HPLC(Chiralpak IG, 20 x 250 mm, 5μm; 50% EtOH/Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH))로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1796] 피크 1, **실시예 242** (백색 고체, 27.7 mg, 35%). (R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드 또는 (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드; LCMS: m/z = 443 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.92(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.27-7.14(m, 5H), 4.10-4.04(m, 6H), 3.15(t, 1H), 2.95(dd, 1H), 2.39(s, 4H), 2.17(s, 1H), 1.80-1.68(m, 3H).

[1797] 피크 2, **실시예 243** (백색 고체, 30 mg, 37%). (R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드 또는 (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드; LCMS: m/z = 443 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: δ 9.92(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.26-7.14(m, 5H), 4.10-4.04(s, 6H), 3.15(t, 1H), 2.95(dd, 1H), 2.39(s, 4H), 2.17(s, 1H), 1.80-1.68(m, 3H).

[1798] **실시예 244 및 245**: (S)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로펜아미드 및 (R)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로판아미드

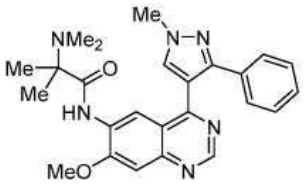
[1799]  및

[1800] 표제 화합물은 2-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로펜아미드(**실시예 221**)로부터 prep-HPLC(CHIRALPAK IG, 20 x 250 mm, 5μm; 7% EtOH/3:1 Hex/DCM(0.5% 2M NH_3-MeOH)에 의해 얻었다.

[1801] 피크 1, **실시예 244** (백색 고체, 4.5 mg) (S)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로펜아미드 또는 (R)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로펜아미드. LCMS: m/z = 406 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.31 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (p, 5H), 5.38 (p, 1H), 4.09 (s, 6H), 1.53 (d, 3H), 1.46 (d, 3H).

[1802] 피크 2, **실시예 245** (백색 고체, 1.9 mg). (R)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로펜아미드 또는 (S)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로펜아미드. LCMS: m/z = 406 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.31 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (p, 5H), 5.38 (p, 1H), 4.09 (s, 6H), 1.53 (d, 3H), 1.46 (d, 3H)

[1803] **실시예 246**: 2-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸프로판아미드



[1804]

[1805] 표제 화합물은 **실시예 236**(파트 1 및 파트 2)에 대해 기술된 것과 유사한 2-파트 방법을 사용하여 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**), 2-브로모-2-메틸프로판산 및 디메틸아민으로부터 백색 고체(14.2 mg, 8%)로 제조하였다. prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5 μm; 37-47% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하였다. LCMS: m/z = 445 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.94(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.29-7.18(m, 5H), 4.07(d, 6H), 2.18(s, 6H), 1.13(s, 6H).

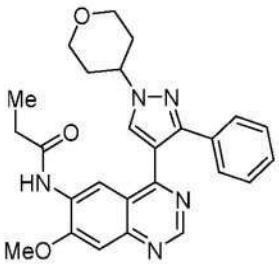
[1806] **실시예 247**: N-(7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드



[1807]

[1808] HCl(디옥산 중의 4M, 1 mL) 중의 N-(7-메톡시-4-(3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드(**제조 206**, 20 mg, 43.7 μmol)의 용액을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 prep-HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 x 250 mm, 5 μm; 25-60% MeCN/H_2O(0.1% HCO_2H))로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(3.7 mg, 22%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 374 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.4(s,1H), 9.34(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.79(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.32(dd, 2H), 7.24(s, 3H), 4.05(s, 3H), 2.40(t, 2H), 1.02(t, 3H).

[1809] **실시예 248**: N-(7-메톡시-4-(3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드



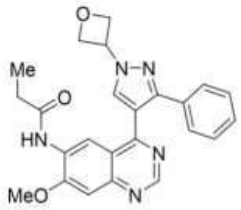
[1810]

[1811] DMF(4 mL) 중의 N-(7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드(**실시예 247**, 120 mg, 0.321 mmol), 4-아이오도테트라히드로-2H-피란(68 mg, 0.321 mmol), Cs_2CO_3(209 mg, 0.642 mmol)의 혼합물을 80 ℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(3x 20 mL)로 추출하고, 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(CHIRAL ART Cellulose-SC, 20 x 250 mm, 5 μm; 50% EtOH/Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(14.5 mg, 10%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 458 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.35(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.37-7.27(m, 2H), 7.22(ddt, 3H), 4.61(tt, 1H), 4.07(s, 3H), 4.01 (s, 1H), 3.55 (td, 2H), 2.43 (q, 2H), 2.19-2.00 (m, 4H), 1.04 (t, 3H).

[1812] **실시예 249-250**

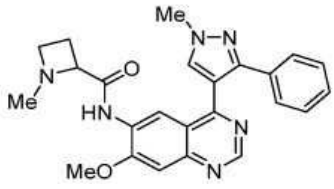
[1813] 표제 화합물은 **실시예 248**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 N-(7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-

일)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드(**실시예 247**) 및 적절한 할라이드로부터 제조하였다.

실시예 번호	명칭/구조/할라이드/데이터
249	N-(7-메톡시-4-(1-(옥세탄-3-일)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드  할라이드: 3-아이오도옥세탄 prep-HPLC (CHIRAL ART Cellulose-SC, 20 x 250 mm, 5 μm; 50% EtOH/Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH) 백색 고체 (40.4 mg, 29%). LCMS: m/z = 430 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.35 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.24 (tt, 3H), 5.85-5.69 (m, 1H), 5.06-4.81 (p, 4H), 4.07 (s, 3H), 2.43 (q, 2H), 1.04 (t, 3H).
250	N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)프로피온아미드  할라이드: 2-브로모-1,1-디플루오로에탄 prep-HPLC (CHIRAL ART Cellulose-SC, 20 x 250 mm, 5 μm; 50% EtOH/Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH) 백색 고체 (13.1 mg, 9%). LCMS: m/z = 438 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.33 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 5H), 6.54 (t, 1H), 4.84 (td, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.42 (q, 2H), 1.03 (t, 3H).

[1814]

[1815] **실시예 251**: N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸아제티딘-2-카르복스아미드

[1816] 

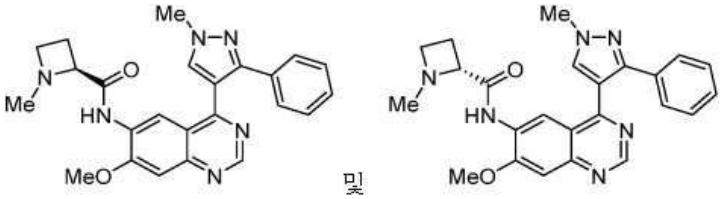
[1817] 파트 1. tert-부틸 2-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)아제티딘-1-카르복실레이트를 **실시예 236 및 237**, 파트 1에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**) 및 1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-2-카르복실산으로부터 황색 고체(130 mg, 84%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 515 $[M+H]^+$.

[1818] 파트 2. TFA (1 mL) 및 DCM (2 mL) 중의 tert-부틸 2-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)아제티딘-1-카르복실레이트(파트 1, 130 mg, 0.252 mmol)의 용액을 20℃에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (3x 20 mL)로 추출하고, 합친 유기물을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(10:1 DCM/MeOH)로 정제하여 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)아제티딘-2-카르복스아미드를 황색 고체(100 mg, 96%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 415 $[M+H]^+$.

[1819] 파트 3. HCHO(97.2 mg, 1.20 mmol, 37% 순도)를 MeOH(3 mL) 중의 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-

4-일)퀴나졸린-6-일)아제티딘-2-카르복스아미드(파트 2, 100 mg, 0.241 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 20 ℃에서 20 min 동안 교반하였다. 여기에 $NaBH(OAc)_3$(153 mg, 0.722 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 1 h 동안 교반한 다음, 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5㎛; 19-55% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(10 mg, 10%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 438 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.94(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.30-7.23(m, 2H), 7.20(q, 3H), 4.12(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.55(s, 1H), 2.98(s, 1H), 2.35(s, 3H), 2.01(s, 1H).

[1820] **실시예 252 및 253**: (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸아제티딘-2-카르복스아미드 및 (R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸아제티딘-2-카르복스아미드



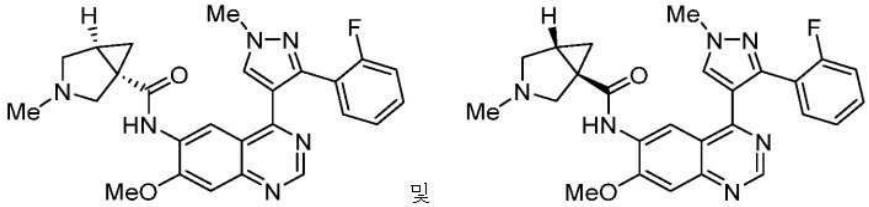
[1821] 및

[1822] N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸아제티딘-2-카르복스아미드(**실시예 251**)를 키랄-HPLC(CHIRALPAK IG, 20 x 250 mm, 5㎛; 40% EtOH/Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH))로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다:

[1823] 피크 1, 백색 고체(1.4 mg, 14%). **실시예 252**; (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸아제티딘-2-카르복스아미드 또는 (R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸아제티딘-2-카르복스아미드. LCMS: m/z = 429 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.93(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.30-7.23(m, 2H), 7.23-7.16(m, 3H), 4.12(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.55(t, 1H), 3.43-3.34(m, 1H), 2.98(q, 1H), 2.34(s, 3H), 2.40-2.28(m, 1H), 2.01(dt, 1H).

[1824] 피크 2, 백색 고체(1.6 mg, 16%). **실시예 253**; (R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸아제티딘-2-카르복스아미드 또는 (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸아제티딘-2-카르복스아미드. LCMS: m/z = 429 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.94(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.30-7.23(m, 2H), 7.23-7.16(m, 3H), 4.12(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.55(s, 1H), 2.99(s, 1H), 2.35(s, 4H), 2.01(s, 1H).

[1825] **실시예 254 및 254**: (1S,5S)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



[1826] 및

[1827] 파트 1. DMF(10 mL) 중의 4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-아민(**제조 253**, 150 mg, 0.429 mmol)의 용액에 3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산(290 mg, 1.28 mmol), DIPEA(332 mg, 2.57 mmol) 및 HATU(813 mg, 2.14 mmol)를 첨가하였다. 60℃에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EtOAc(2x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기물을 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 TLC(10:1 DCM/MeOH)로 정제하여 tert-부틸 1-((4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로

[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트를 백색 고체(160 mg, 67%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 559 $[M+H]^+$.

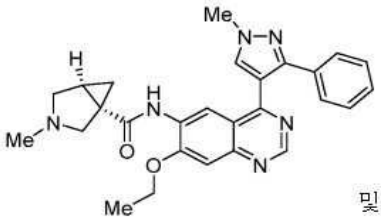
[1828] 파트 2. DCM(10 mL) 및 TFA(3 mL) 중의 tert-부틸 1-((4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(파트 1, 160 mg, 0.286 mmol)를 25℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 증발시켜 건조시켜서 N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트를 황색 고체(110 mg, 84%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 459 $[M+H]^+$.

[1829] 파트 3. DCM(10 mL) 및 HCHO(H_2O 중의 37%, 1 mL) 중의 N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트(파트 2, 110 mg, 0.239 mmol)의 용액에 AcOH(1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 30 min 동안 교반하였다. 여기에 $NaBH(OAc)_3$(101 mg, 0.478 mmol)을 첨가하고, 2 h 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 염수(2x 50 mL)로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켜서 N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 백색 고체로 제공하였고, 이것을 prep-HPLC(Chiralpak AD-H, 20 x 250 mm, 5 μm; 30% IPA/Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH))로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

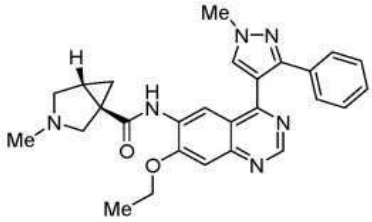
[1830] 피크 1, 회백색 고체(24.2 mg, 22%). **실시예 254**, (1S,5S)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 473 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.90(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.61-7.50(m, 1H), 7.44(s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.18(d, 1H), 6.98(d, 1H), 4.06(d, 6H), 3.20(d, 1H), 2.91(d, 1H), 2.59(d, 1H), 2.39-2.26(m, 4H), 1.95(d, 1H), 1.31(d, 1H), 1.27-1.12(m, 1H).

[1831] 피크 2, 회백색 고체(26.3 mg, 24%). **실시예 255**, (1R,5R)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 473 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.90(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.57(t, 1H), 7.44(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.19(s, 1H), 6.98(d, 1H), 4.06(d, 6H), 3.20(d, 1H), 2.92(s, 1H), 2.58(s, 1H), 2.38-2.25(m, 4H), 1.96(s, 1H), 1.32(s, 1H), 1.19(s, 1H).

[1832] **실시예 256 및 257**: (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



및



[1833]

[1834] 파트 1. tert-부틸 1-((7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(90 mg)는 **실시예 306**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 6-브로모-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 90**)으로부터 제조하였다. LCMS: m/z = 555 $[M+H]^+$.

[1835] 파트 2. tert-부틸 1-((7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (파트 1, 90 mg, 0.162 mmol)를 1:4 DCM/(디옥산 중의 HCl)의 얼음 냉각 혼합물에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반한 다음, 진공에서 증발시켜 건조시켜서 백색 고체를 제공하였다. 고체를 10:1 MeOH/AcOH에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨 다음, HCHO(1 mL) 및 나트륨 시아노

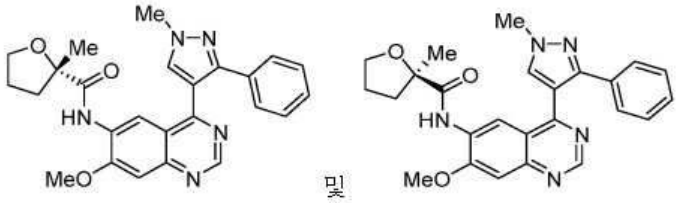
보로히드라이드(24.9 mg, 0.396 mmol)를 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고, 물(60 mL)로 세척하였다. 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5㎛; 30-47% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 회백색 고체(50 mg)로 제공하였다. LCMS: m/z = 469 $[M+H]^+$.

[1836] 파트 3. N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 2)를 키랄-SFC(CHIRAL ART Amylose-C NEO, 30 x 250 mm, 5 ㎛; 이동상 CO_2 중의 35% IPA(0.5% 2M NH_3-MeOH))로 추가로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다

[1837] 피크 1, 회백색 고체(10.9 mg). **실시예 256**, (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 469 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.04(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.30-7.23(m, 2H), 7.23-7.16(m, 3H), 4.34(q, 2H), 4.02(s, 3H), 3.17(d, 1H), 2.90(d, 1H), 2.56(d, 1H), 2.27(s, 4H), 1.96-1.89(m, 1H), 1.47(t, 3H), 1.31(t, 1H), 1.23(s, 1H), 1.16(dd, 1H).

[1838] 피크 2, 회백색 고체(12.8 mg). **실시예 257**, (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 469 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.04(s, 1H), 8.53(s, 2H), 8.16(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.30-7.23(m, 2H), 7.23-7.15(m, 3H), 4.34(q, 2H), 4.02(s, 3H), 3.19(s, 1H), 2.92(s, 1H), 2.60(s, 1H), 2.29(s, 4H), 1.94(s, 1H), 1.47(t, 3H), 1.31(t, 1H), 1.23(s, 1H), 1.17(s, 1H).

[1839] **실시예 258 및 259**: (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 및 (R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸테트라히드로푸란-2-카르복스아미드

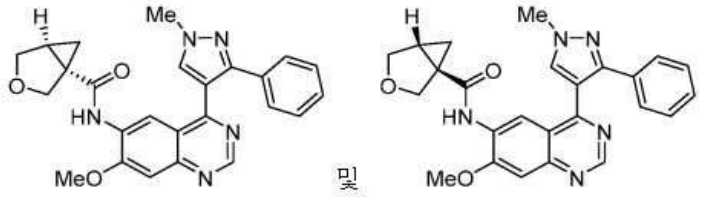
[1840] 

[1841] N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸테트라히드로푸란-2-카르복스아미드(**실시예 224**, 21 mg, 47.3 μmol)를 prep-HPLC(Chiralpak AD-H, 20 x 250 mm, 5 ㎛; 50% EtOH/Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH))로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1842] 피크 1, 회백색 고체(2.5 mg). **실시예 258**, (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 또는 (R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸테트라히드로푸란-2-카르복스아미드. LCMS: m/z = 444 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.37(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.29-7.19(m, 5H), 4.04(s, 6H), 4.02-3.86(m, 2H), 2.21(ddd, 1H), 1.99-1.88(m, 3H), 1.37(s, 3H).

[1843] 피크 2, 회백색 고체(1.9 mg). **실시예 259**, (R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 또는 (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸테트라히드로푸란-2-카르복스아미드. LCMS: m/z = 444 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.37(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.23-7.12(m, 5H), 4.10(s, 6H), 4.02-3.86(m, 2H), 2.26-2.14(m, 1H), 2.00-1.88(m, 3H), 1.37(s, 3H).

[1844] **실시예 260 및 261**: (1S,5S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-5-메틸-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



[1845] 및

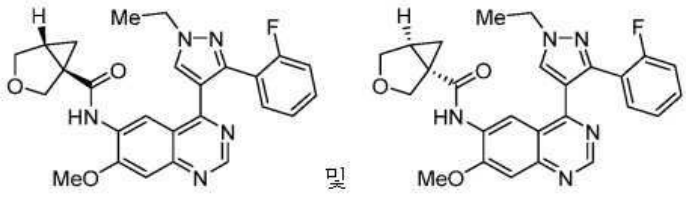
[1846] 파트 1. N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(50 mg, 23%)는 **실시예 306**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 6-브로모-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 91**) 및 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(**제조 64**)로부터 제조하였다. LCMS: m/z = 442 $[M+H]^+$.

[1847] 파트 2. N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 1)를 키랄-HPLC(CHIRAL ART Cellulose-SB, 20 x 250 mm, 5 μm; 10% EtOH/MTBE(0.5% 2M NH_3-MeOH))로 추가로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1848] 피크 1, 백색 고체(18.7 mg). **실시예 260**, (1S,5S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-5-메틸-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 442 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.06(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.27(ddt, 2H), 7.20(dt, 3H), 4.04(d, 6H), 3.95(s, 2H), 3.79-3.66(m, 2H), 2.22-2.11(m, 1H), 1.39(dd, 1H), 0.87(t, 1H).

[1849] 피크 2, 백색 고체(18.0 mg). **실시예 261**, (1R,5R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-5-메틸-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 442 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.06(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.27(ddt, 2H), 7.20(dt, 3H), 4.04(d, 6H), 3.95(s, 2H), 3.79-3.66(m, 2H), 2.22-2.11(m, 1H), 1.39(dd, 1H), 0.87(t, 1H).

[1850] **실시예 262 및 263**: (1R,5R)-N-(4-(1-에틸-3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1S,5S)-N-(4-(1-에틸-3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



[1851] 및

[1852] 파트 1. $Pd_2(dba)_3$(42.8 mg, 0.04y mmol), XPhos(27.0 mg, 0.047 mmol) 및 K_2CO_3(96.8 mg, 0.702 mmol)를 톨루엔 중의 6-브로모-4-(1-에틸-3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린(**제조 98**, 200 mg, 0.468 mmol) 및 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(89.2 mg, 0.702 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(3x 50 mL)로 추출하고, 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm; 30-53% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 N-(4-(1-에틸-3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-

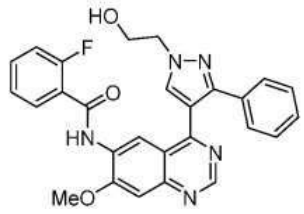
7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 백색 고체(100 mg)로 제공하였다.

[1853] 파트 2. N-(4-(1-에틸-3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 1, 100 mg)를 prep-SFC(Chiralpak IG, 30 x 250 mm, 5 μm; CO2 중의 35% MeOH(0.1% 2M NH_3-MeOH)로 추가로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다:

[1854] 피크 1, **실시예 262**, 황색 고체, 34.5 mg; (1R,5R)-N-(4-(1-에틸-3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1S,5S)-N-(4-(1-에틸-3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 474 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.91(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.59(td, 1H), 7.43(s, 1H), 7.36-7.30(m, 1H), 7.20(dt, 1H), 6.99-6.94(m, 1H), 4.33(q, 2H), 4.05(s, 3H), 3.97(s, 2H), 3.77-3.74(m, 2H), 2.21-2.17(m, 1H), 1.53(t, 3H), 1.43-1.39(m, 2H)

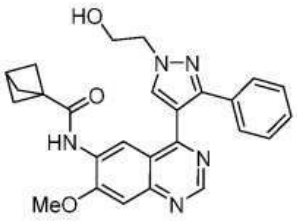
[1855] 피크 2, **실시예 263**, 갈색 고체, 45.1 mg; (1S,5S)-N-(4-(1-에틸-3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(4-(1-에틸-3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 474 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 8.91(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.59(td, 1H), .43(s, 1H), 7.36-7.30(m, 1H), 7.20(dt, 1H), 6.99-6.94(m, 1H), 4.34(q, 2H), 4.05(s, 3H), 3.97(s, 2H), 3.77-3.74(m, 2H), 2.21-2.17(m, 1H), 1.53(t, 3H), 1.43-1.39(m, 2H).

[1856] **실시예 264**: 2-플루오로-N-(4-(1-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)벤즈아미드

[1857] 

[1858] N-(4-(1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로벤즈아미드(**제조 207**, 80 mg, 116 μmol) 및 디옥산 중의 7M HCl(10 mL)의 용액을 25℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-HPLC(XBridge Prep OBD C18 Column, 30 x 150 mm, 5μm; 42-72% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(20.3 mg, 35 %)로 제공하였다. LCMS: m/z = 484 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.74(d, 1H), 9.09(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.83(t, 1H), 7.69-7.58(m, 1H), 7.51(s, 1H), 7.45-7.27(m, 4H), 7.21(q, 3H), 5.06(t, 1H), 4.35(t, 2H), 4.10(s, 3H), 3.90(m, 2H).

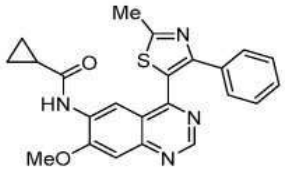
[1859] **실시예 265**: N-(4-(1-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드

[1860] 

[1861] 표제 화합물은 **실시예 264**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 N-(4-(1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드(**제조 208**)로부터 백색 고체(58 mg, 52%)로 제조하였다. YMC-Actus Triart C18, 30 x 150 mm, 5μm; 35-50% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH)). LCMS: m/z = 456 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.06(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.34-7.25(m, 2H), 7.21(q,

3H), 5.04(t, 1H), 4.33(t, 2H), 4.07(s, 3H), 3.88(q, 2H), 2.47(s, 1H), 2.08(s, 6H).

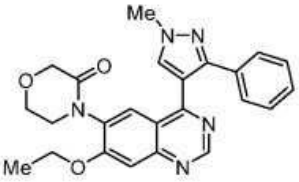
[1862] **실시예 266**: N-(7-메톡시-4-(2-메틸-4-페닐티아졸-5-일)퀴나졸린-6-일)시클로프로판카르복스아미드



[1863]

[1864] $Pd_2(dppf)_3$(36.3 mg, 49.6 μmol) 및 K_2CO_3(102 mg, 0.745 mmol)를 rt에서 H_2O(1.5 mL) 및 디옥산(6 mL) 중의 2-메틸-4-페닐-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-티아졸(150 mg, 0.497 mmol) 및 N-(4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)시클로프로판카르복스아미드(**제조 201**, 137 mg, 0.496 mmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 물질을 N_2 하에 80℃에서 2 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(3x 50 mL)로 추출하고, 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5μm; 13-61% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(87 mg, 42%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 417 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.65(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.54(d, 1H), 7.44(s, 1H), 7.25-7.20(m, 2H), 7.19-7.11(m, 3H), 4.06(s, 3H), 2.82(s, 3H), 2.13(p, 1H), 0.76(d, 4H).

[1865] **실시예 267**: 4-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)모르폴린-3-온



[1866]

[1867] 디옥산(5 mL) 중의 6-브로모-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 90**, 200 mg, 0.488 mol), 모르폴린-3-온(49.3 mg, 0.488 mmol), CuI(9.61 mg, 0.0488 mmol), N1,N2-디메틸에탄-1,2-디아민(8.58 mg, 0.0976 mmol), K_3PO_4(206 mg, 0.976 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 120℃에서 10 h 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5μm; 47% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(8.3 mg)로 제공하였다. LCMS: m/z = 430 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.14(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.32-7.18(m, 6H), 4.25(m, 2H), 4.15(s, 2H), 4.02(s, 3H), 3.88(m, 2H), 3.24(m, 2H), 1.36(t, 3H).

[1868] **실시예 268**: N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-1-에틸-1H-피라졸-4-카르복스아미드



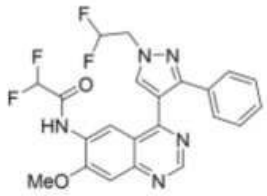
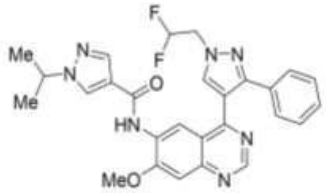
[1869]

[1870] 피리딘(2 mL) 중의 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-아민(**제조 251**, 50 mg, 0.131 mmol) 및 1-에틸-1H-피라졸-4-카르복실산(27.6 mg, 0.197 mmol)의 용액에 EDCI(37.7 mg, 0.197 mol)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 4 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-HPLC(Waters Xbridge BEH C18, 30 x 100 mm, 10 μm; 20-45% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.05% NH_4OH))로 정제하

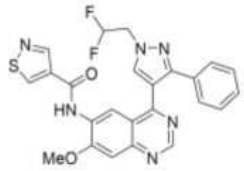
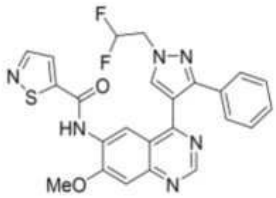
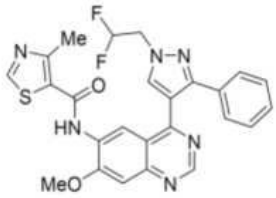
여 표제 화합물을 백색 고체(14.9 mg, 21%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 504 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.12(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.41-7.46(m, 2H), 7.40(s, 1H), 7.22(d, 2H), 7.21(d, 1H), 6.12-6.47(m, 1H), 4.66(td, 2H), 4.25(q, 2H), 4.14(s, 3H), 1.55(t, 3H).

[1871] **실시예 269-274**

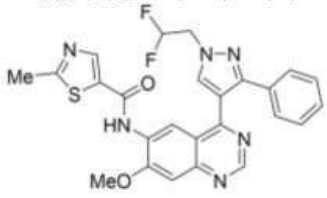
[1872] 표제 화합물은 실시예 **268**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-아민(**제조 251**) 및 적절한 카르복실산(RCO_2H)으로부터 제조하였다.

실시예 번호	명칭/구조/아민/RCO_2H/데이터
269	N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2,2-디플루오로아세트아미드  산: 2,2-디플루오로아세트산 HPLC: XBridge BEH C18, 30 x 150 mm, 10 μm; 20-50% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.05% NH_4OH) 백색 고체 (4.4 mg, 6.7%). LCMS: m/z = 460 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.10 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.16-7.11 (m, 3H), 6.38-6.06 (m, 1H), 6.06-5.77 (m, 1H), 4.56 (td, 2H), 4.04 (s, 3H).
270	N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-1-이소프로필-1H-피라졸-4-카르복스아미드  산: 1-이소프로필-1H-피라졸-4-카르복실산 HPLC: PhenomenexGemini-NX C18, 30 x 75 mm, 3 μm; 35-60% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.05% NH_4OH) 황색 고체 (36.3 mg, 52%). LCMS: m/z = 518 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.12 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.44 (dd, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 3H), 6.48-6.10 (m, 1H), 4.65 (td, 2H), 4.56 (dt, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.56 (d, 6H).

[1873]

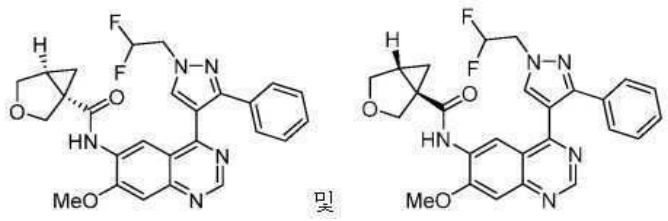
271	N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)이소티아졸-4-카르복스아미드  산: 이소티아졸-4-카르복실산 HPLC: PhenomenexGemini-NX C18, 30 x 75 mm, 3 μm; 25-55% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.05% NH_4OH) 황색 고체 (75 mg, 83%). LCMS: m/z = 493 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.21 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.46 (s, 1H,), 8.02 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 3H), 6.45-6.29 (m, 1H), 4.66 (td, 2H, J = 17.6, 4.0 Hz), 4.14 (s, 3H).
272	N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)이소티아졸-5-카르복스아미드  산: 이소티아졸-5-카르복실산 HPLC: PhenomenexGemini-NX C18, 30 x 75 mm, 3 μm; 30-60% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.05% NH_4OH) 백색 고체 (25.3 mg, 65%). LCMS: m/z =493 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.18 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 3H), 6.47-6.15 (m, 1H), 4.67 (td, 2H), 4.15 (s, 3H).
273	N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-4-메틸티아졸-5-카르복스아미드  산: 4-메틸티아졸-5-카르복실산 HPLC: PhenomenexGemini-NX C18, 30 x 75 mm, 3 μm; 20-50% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.05% NH_4OH 백색 고체 (16.7 mg, 42%). LCMS: m/z = 507 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.07 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 3H), 6.36-6.06 (m, 1H), 4.58 (dt, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).

[1874]

274	N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-메틸티아졸-5-카르복스아미드  산: 2-메틸티아졸-5-카르복실산 HPLC: PhenomenexGemini-NX C18, 30 x 75 mm, 3 μm; 30-60% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.05% NH_4OH 백색 고체 (11.2 mg, 28%). LCMS: m/z = 507 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.07 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 3H), 6.37-6.07 (m, 1H), 4.58 (dt, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).

[1875]

[1876] **실시예 275 및 276**: (1S,5S)-N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



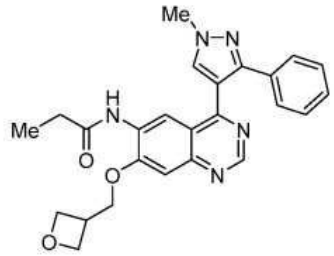
[1877] 및

[1878] EtOAc(1 mL) 중의 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-아민(**제조 251**, 238 mg, 0.624 mmol) 및 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산(100 mg, 0.780 mmol)의 용액에 DIPEA(303 mg, 2.34 mmol), HATU(594 mg, 1.56 mmol) 및 DMAP(95.4 mg, 0.780 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 prep-HPLC(Xtimate C18 150*25mm*5μm; 20-60% MeCN/H_2O(+0.2% HCO_2H))로 정제하여 N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 백색 고체(30 mg, 7.8%)로 제공한 다음, 키랄-SFC(Chiralpak IG, 30 x 250 mm, 10μm; CO_2 중의 40-60% IPA)로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1879] 피크 1, **실시예 275** (14.4 mg, 47%); (1S,5S)-N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 492 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.12(1H, s), 8.93(1H, s), 7.99(1H, s), 7.90(1H, s), 7.42-7.39(2H, m), 7.25-7.19(3H, m), 6.43-6.12(1H, m), 4.64(td, 2H), 4.11(3H, s), 4.10-4.03(2H, m), 3.92-3.83(2H, m), 2.17(ddd, 1H), 1.49(dd, 1H), 1.10(t, 1H).

[1880] 피크 2, **실시예 276**, (9.3 mg, 30%); (1R,5R)-N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 492 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.12(1H, s), 8.93(1H, s), 7.99(1H, s), 7.90(1H, s), 7.42-7.39(2H, m), 7.25-7.19(3H, m), 6.43-6.12(1H, m), 4.64(td, 2H), 4.11(3H, s), 4.10-4.03(2H, m), 3.92-3.83(2H, m), 2.17(ddd, 1H), 1.49(dd, 1H), 1.10(t, 1H).

[1881] **실시예 277**: N-(4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(옥세탄-3-일메톡시)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드

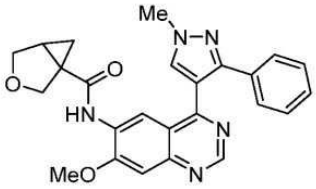


[1882]

[1883] DMF(0.5 mL) 중의 N-(7-히드록시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드(**제조 249**, 35 mg, 0.094 mmol) 및 3-(브로모메틸)옥세탄(14.2 mg, 0.094 mmol)의 용액에 K_2CO_3(38.9 mg, 0.281 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC(Xbridge BEH C18 25 x 100 mm, 5 μm; 15-45% MeCN/H_2O(10 mM NH4HCO3)-로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(10.7 mg, 26%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 441 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.12(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.45-7.43(m, 2H), 7.40(s, 1H), 7.24(d, 2H), 7.22(s, 1H), 5.05(dd, 2H),

4.69(t, 2H), 4.48(d, 2H), 4.12(s, 3H,), 3.58-3.51(m, 1H), 2.49-2.43(m, 2H), 1.28(t, 3H).

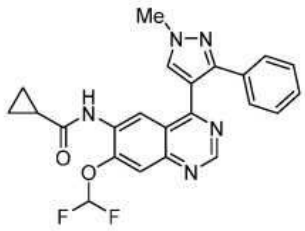
[1884] **실시예 278**: N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



[1885]

[1886] EtOAc(1 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 19.4 mg, 0.059 mmol) 및 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산(15 mg, 0.117 mmol)의 용액에 DIPEA(45.4 mg, 0.351 mmol) 및 HATU(89 mg, 0.234 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 3 h 동안 교반하였다. DMAP(14.3 mg, 0.117 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 5 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 prep-HPLC(Phenomenex Gemini-NX C18 30 x 75 mm, 3 μm; 20-45% MeCN/H_2O(MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.05% NH_4OH))로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(1.7 mg, 3.3%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 442 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.10(s, 1H), 8.90(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.40(s, 1H,), 7.39-7.37(m, 2H), 7.19-7.18(m, 3H), 4.10(s, 3H), 4.08(s, 3H), 3.91-3.83(m, 2H), 2.18-2.14(m, 1H), 1.58-1.46(m, 2H). 1.09(t, 1H), 0.88-0.83(m, 1H).

[1887] **실시예 279**: N-(7-(디플루오로메톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)시클로프로판카르복스아미드



[1888]

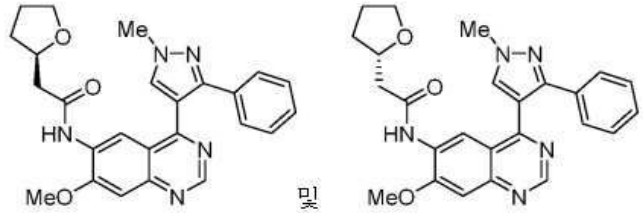
[1889] 파트 1. 피리딘(2.5 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 200 mg, 0.604 mmol) 및 시클로프로판카르복실산(156 mg, 1.81 mmol)의 혼합물에 EDCI(174 mg, 0.905 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 14 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 prep-TLC(10:1 EtOAc/EtOH)로 정제하여 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)시클로프로판카르복스아미드를 황색 고체(300 mg, 조 물질)로 제공하였고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다.

[1890] 파트 2. DMF(2 mL) 중의 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)시클로프로판카르복스아미드(파트 1, 200 mg, 0.500 mmol)의 혼합물에 NaSMe(330 mg, 4.71 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 120℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl로 pH 5로 조정하고, EtOAc(5 mL)와 H_2O(3 mL)에 분배하였다. 수상을 EtOAc(3x 5 mL)로 추출하고, 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켜서 N-(7-히드록시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)시클로프로판카르복스아미드를 황색 오일(200 mg, 조 물질)로 제공하였고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다.

[1891] 파트 3. DMF(2 mL) 중의 N-(7-히드록시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)시클로프로판카르복스아미드(파트 2, 100 mg, 0.259 mmol) 및 (2-클로로-2,2-디플루오로-아세틸)옥시소듐(59.3 mg, 0.389 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3(53.8 mg, 0.389 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 prep-HPLC(Phenomenex Gemini-NX C18 30 x 75 mm, 3μm; 30-60% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.05% NH_4OH))로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체(28 mg, 24%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 436 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.08(s, 1H), 8.94(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.28(dd, 2H), 7.14-7.08(m, 3H), 6.93-6.57(m, 1H), 4.00(s, 3H), 1.51-1.47(m, 1H), 1.05-1.01(m, 2H),

0.87-0.84(m, 2H).

[1892] **실시예 280 및 281**: (R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-(테트라히드로푸란-2-일)아세트아미드 및 (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-(테트라히드로푸란-2-일)아세트아미드

[1893]  및

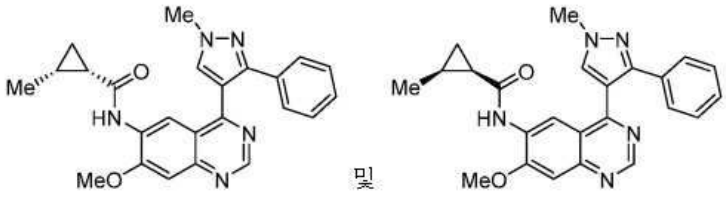
[1894] 파트 1. 피리딘(1 mL) 및 T_3P®(1 mL)를 THF(1 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 66.3 mg, 0.20 mmol) 및 2-(테트라히드로푸란-2-일)아세트산(26 mg, 0.20 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 5 h 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 Speedvac으로 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-(테트라히드로푸란-2-일)아세트아미드를 제공하였다.

[1895] 파트 2. MeOH 중의 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-(테트라히드로푸란-2-일)아세트아미드(파트 1, 41 mg, 92.4 μmol)를 키랄-HPLC(CHIRALPAK AD-H, 20 x 250 mm, 5 μm; 40% MeOH/Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH)로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1896] 피크 1: 황색 고체 6.6 mg. **실시예 280**: (R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-(테트라히드로푸란-2-일)아세트아미드 또는 (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-(테트라히드로푸란-2-일)아세트아미드. LCMS: m/z = 444 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.49 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (ddt, 2H), 7.19 (tt, 3H), 4.12 (qd, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.81 (ddd, 1H), 3.65 (td, 1H), 2.66(dd, 1H), 2.56(dd, 1H), 1.98(dddd, 1H), 1.93-1.75(m, 2H), 1.48(ddt, 1H), 1.24(s, 1H).

[1897] 피크 2: 황색 고체 8.4 mg. **실시예 281**: (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-(테트라히드로푸란-2-일)아세트아미드 또는 (R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-(테트라히드로푸란-2-일)아세트아미드. LCMS: m/z = 514.35 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.49(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.77(d, 1H), 8.18(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.27(dtd, 2H), 7.19(tt, 3H), 4.17-4.08(m, 7H), 3.81(ddd, 1H), 3.65(td, 1H), 2.66(dd, 2H), 1.98(dddd, 1H), 1.93-1.75(m, 2H), 1.48(ddt, 1H), 1.28-1.17(m, 1H).

[1898] **실시예 282 및 283**: (1S,2R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸시클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1R,2S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸시클로프로판-1-카르복스아미드

[1899]  및

[1900] 파트 1. 피리딘(1 mL) 및 T_3P®(1 mL)를 THF(1 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 66.3 mg, 0.20 mmol) 및 시스-rac-(1R,2S)-2-메틸시클로프로판-1-카르복실산(20 mg, 0.20 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 5 h 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 Speedvac으로 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 시스-rac-(1R,2S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드를 제공하였다.

[1901] 파트 2. MeOH 중의 시스-Rac-(1R,2S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸시클로프로판-1-카르복스아미드(파트 1, 34 mg, 82.2 μmol)를 키랄-HPLC(CHIRALPAK IE, 20 x 250 mm, 5 μm; 10% EtOH/MTBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1902] 피크 1, 백색 고체(2 mg). **실시예 282**: (1S,2R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸시클로프로판-1-카르복스아미드 또는 (1R,2S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸시클로프로판-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 414 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 7.22-7.12 (m, 3H), 4.04 (d, 6H), 2.12 (td, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 1.06 (d, 3H), 0.93(td, 1H), 0.75(ddd, 1H).

[1903] 피크 2, 백색 고체(17.4 mg). **실시예 283**: (1R,2S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸시클로프로판-1-카르복스아미드 또는 (1S,2R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸시클로프로판-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 414 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.62(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.30-7.21(m, 2H), 7.24-7.13(m, 3H), 4.08(s, 3H), 4.01(s, 3H), 1.93(dt, 1H), 1.26-1.14(m, 1H), 1.08(d, 3H), 0.98(ddd, 1H), 0.63(ddd, 1H).

[1904] **실시예 284 및 285**: (3S,4S)-3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복스아미드 및 (3R,4R)-3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복스아미드



및



[1905]

[1906] 파트 1. 피리딘(1 mL) 및 T_3P®(1 mL)를 THF(1 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 66.3 mg, 0.20 mmol) 및 트랜스-rac-(3R,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-카르복실산(32.2 mg, 0.20 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 5 h 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 Speedvac에 의해 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-HPLC(Xtimate C18, 25 x 150 mm, 5 mm; MeCN/H2O(0.05% v/v NH_4OH/H_2O))로 정제하여 트랜스-rac-(3R,4R)-3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복스아미드를 제공하였다.

[1907] 파트 2. MeOH 중의 트랜스-rac-(3R,4R)-3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복스아미드(파트 1, 29.5 mg, 62.1 μmol)을 키랄-HPLC(CHIRALPAK IH, 20 x 250 mm, 5μm; 10% EtOH/MTBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1908] 피크 1, 회백색 고체(3.8 mg). **실시예 284**: (3S,4S)-3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복스아미드 또는 (3R,4R)-3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복스아미드. LCMS: m/z = 475 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.76 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (dd, 5H), 4.96 (s, 1H), 4.05 (d, 6H), 3.12 (s, 4H), 2.09 (s, 2H), 2.01 (q, 1H), 1.69 (s, 1H).

[1909] 피크 2, 회백색 고체(2 mg). **실시예 285**: (3R,4R)-3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복스아미드 또는 (3S,4S)-3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복스아미드. LCMS: m/z = 475 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.58(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.74(d, 1H), 8.21(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.20-7.14(m, 5H), 4.80(s, 1H), 4.05(d, 5H), 3.17(s, 1H), 2.86(s, 3H), 2.53(d, 3H), 1.85(s, 2H), 1.24(s, 1H).

[1910] **실시예 286 및 287**: (1R,2R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-(트리플루오로메

틸)시클로프로판-1-카르복스아미드 및 (1S,2S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드

[1911] 

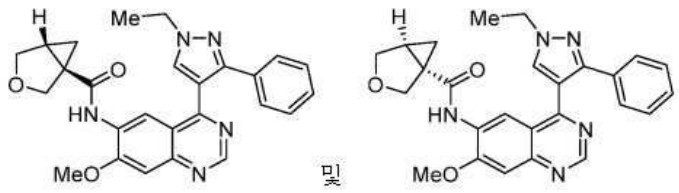
[1912] 파트 1. 피리딘(3 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 100 mg, 0.302 mmol)의 용액에 EDCI(93 mg, 0.483 mmol) 및 트랜스-rac-(1R,2S)-2-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복실산(69.7 mg, 0.453 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 H_2O로 희석하고, DCM(2x)으로 추출하였다. 합친 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(ISCO, 0-100% EtOAc/DCM, 이어서 25% MeOH/DCM)로 정제하여 트랜스-rac-(1R,2R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드(105 mg, 74%)를 제공하였다.

[1913] 파트 2. MeOH 중의 트랜스-rac-(1R,2R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드(파트 1)를 키랄-HPLC(LUX Cellulose-2, 21.2 x 250 mm, 5 μm; 20% IPA/MTBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1914] 피크 1, 백색 고체(24.3 mg). **실시예 286**: (1R,2R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드 또는 (1S,2S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 468 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.03(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.26-7.23(m, 2H), 7.19-7.16(m, 3H), 4.08(s, 3H), 4.01(s, 3H), 2.81-2.76(m, 1H), 2.26-2.19(m, 1H), 1.25(t, 2H).

[1915] 피크 2, 백색 고체(23.9 mg). **실시예 287**: (1S,2S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드 또는 (1R,2R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 468 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.02(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.26-7.23(m, 2H), 7.19-7.16(m, 3H), 4.08(s, 3H), 4.01(s, 3H), 2.81-2.76(m, 1H), 2.26-2.19(m, 1H), 1.25(t, 2H).

[1916] **실시예 288 및 289**: (1R,5R)-N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1S,5S)-N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

[1917] 

[1918] 파트 1. XPhos(33 mg, 69.3 μmol), $Pd_2(dba)_3$(31.6 mg, 34.6 μmol) 및 K_2CO_3(71.7 mg, 0.520 mmol)를 rt에서 디옥산(6 mL) 중의 6-브로모-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린(**제조 94**, 120 mg, 0.347 mmol) 및 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(**제조 64**, 66.6 mg, 0.520 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 하에 2 h 동안 100℃로 가열하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x 40 mL)로 추출하고, 합친 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5 μm; 8-54% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-

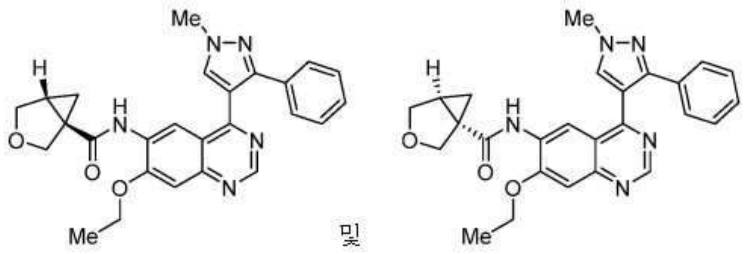
7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 백색 고체(30 mg, 18%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 456 $[M+H]^+$.

[1919] 파트 2. MeOH 중의 N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 1, 30 mg, 65.8 μmol)를 키랄-HPLC(Chiral Art Cellulose-SB, 20 x 250 mm, 5 μm; 10% IPA/MTBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1920] 피크 1, 백색 고체(11.5 mg). **실시예 288**: (1R,5R)-N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 456 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.05 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.25 (ddt, 5H), 4.31 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.77-3.67 (m, 2H), 2.16 (ddd, 1H), 1.52(t, 3H), 1.38(dd, 1H), 0.87(t, 1H).

[1921] 피크 2, 백색 고체(12.3 mg). **실시예 289**: (1S,5S)-N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 456 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.05(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.25(dq, 5H), 4.31(q, 2H), 4.05(s, 3H), 3.95(s, 2H), 3.79-3.67(m, 2H), 2.16(ddd, 1H), 1.52(t, 3H), 1.38(dd, 1H), 0.87(t, 1H).

[1922] **실시예 290 및 291**: (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

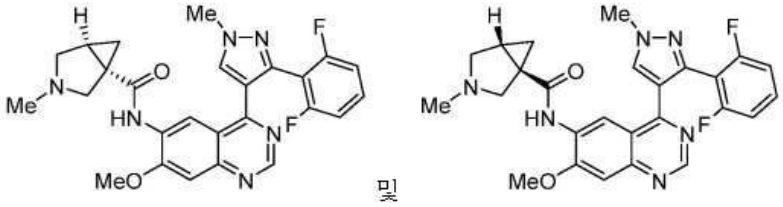
[1923] 

[1924] 표제 화합물은 **실시예 288 및 289**에 대해 기술된 것과 유사한 2-파트 방법을 사용하여 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(**제조 64**) 및 6-브로모-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 90**)으로부터 제조하였다. 키랄-HPLC(Chiral Art Cellulose-SB, 20 x 250 mm, 5 μm; 5% EtOH/MTBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)로 다음을 제공하였다:

[1925] 피크 1, 백색 고체(15.3 mg). **실시예 290**: (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 456 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.05 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.23-7.16(m, 5H), 4.32(q, 2H), 4.02(s, 5H), 3.78-3.67(m, 2H), 2.15(ddd, 1H), 1.46(t, 3H), 1.38(dd, 1H), 1.23(s, 1H), 0.89(t, 1H).

[1926] 피크 2, 백색 고체(16.4 mg). **실시예 291**: (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 456 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.05(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.30-7.23(m, 2H), 7.23-7.16(m, 3H), 4.32(q, 2H), 4.02(s, 5H), 3.78-3.67(m, 2H), 2.15(ddd, 1H), 1.46(t, 3H), 1.38(dd, 1H), 1.23(s, 1H), 0.89(t, 1H).

[1927] **실시예 292 및 293**: (1S,5S)-N-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



[1928] 및

[1929] 파트 1. 1,4-디옥산(6 mL) 중의 Cs_2CO_3(78.8 mg, 242 μmol), $Pd_2(dba)_3$(14.8 mg, 16.2 μmol), Xphos(9.36 mg, 16.2 μmol), 6-브로모-4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린(**제조 92**, 70 mg, 162 μmol) 및 tert-부틸 1-카르바모일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 65**, 73.3 mg, 324 μmol)의 혼합물을 100℃에서 5 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(2x 50 mL)로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(18:1 DCM/MeOH)로 정제하여 tert-부틸 1-((4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트를 황색 고체(45 mg, 64%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 475 $[M+H]^+$.

[1930] 파트 2. TFA(1 mL)를 rt에서 DCM(3 mL) 중의 tert-부틸 1-((4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(파트 1, 45 mg, 78 μmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시켜서 N-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 백색 고체(35 mg, 56%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 456 $[M+H]^+$.

[1931] 파트 3. $NaBH(OAc)_3$(30.9 mg, 146 μmol)을 rt에서 DCM(5 mL) 중의 N-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 2, 35 mg, 73.4 μmol) 및 HCHO(0.1 mL, 물 중의 37%)에 첨가하고, 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 염수(2x 50 mL)로 세척하고, 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(CHIRALPAK ID, 30 x 250 mm, 5 μm; 30% MeOH/MTBE(0.5% 2M NH_3-MeOH))로 정제하여 N-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 회백색 고체(20 mg)로 제공하였다.

[1932] 파트 4. MeOH 중의 N-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 3, 12 mg, 24.4 μmol)를 키랄-HPLC(Chiral ART Amylose-SA, 20 x 250 mm, 5 μm; 5% (50% MeOH/DCM)/MTBE (0.5% 2M NH_3-MeOH)로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1933] 피크 1, 회백색 고체. **실시예 292**: (1S,5S)-N-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 491 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.84 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.45-7.33(m, 2H), 7.01(t, 2H), 4.06(d, 6H), 2.92(d, 2H), 2.62(d, 1H), 2.37(d, 1H), 2.29(s, 3H), 1.34(t, 1H), 1.24(s, 1H), 1.21(d, 1H)

[1934] 피크 2, 회백색 고체. **실시예 293**: (1R,5R)-N-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 491 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.84(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.45-7.33(m, 2H), 7.01(t, 2H), 4.06(d, 6H), 2.62(d, 2H), 2.36(dd, 1H), 2.29(s, 3H), 1.99(s, 1H),

1.34(t, 1H), 1.24(s, 1H), 1.21(s, 1H).

[1935] **실시예 294**: N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[1936] 

[1937] 파트 1: $SOCl_2$(3 mL) 중의 1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산(200 mg, 1.58 mmol)을 60℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시켜서 1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐 클로라이드를 제공하였고, 이것을 추가 정제 없이 파트 2에서 사용하였다.

[1938] 파트 2: 피리딘(7.14 mg, 90.5 μmol)을 DCM 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(P 190, 60 mg, 0.181 mmol) 및 1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐 클로라이드(파트 1, 39.1 mg, 0.271 mmol)의 혼합물에 적가하고, 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm; 11-45% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(41.6 mg, 52%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 440 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.19(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.01(d, 1H), 7.49(s, 1H), 7.35-7.26(m, 2H), 7.20(dp, 3H), 4.09(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.89(s, 3H).

[1939] **실시예 295**: N-(5-플루오로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)시클로부탄카르복스아미드

[1940] 

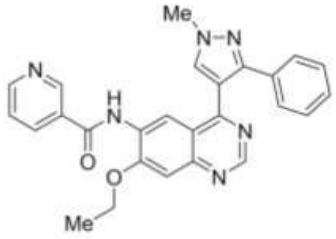
[1941] 시클로부탄카르보닐 클로라이드(27 mg, 0.228 mmol)를 0℃에서 DCM(3 mL) 중의 5-플루오로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 256**, 20 mg, 57.2 μmol) 및 TEA(29.1 mg, 286 μmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5 μm; 27-37% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(11.3 mg, 37%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 432 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.18(s, 1H), 9.03(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.26(d, 1H), 7.14(dd, 2H), 7.13-7.03(m, 3H), 3.87(d, 6H), 3.12(s, 1H), 2.03(d, 4H), 1.98(s, 2H).

[1942] **실시예 296-319**

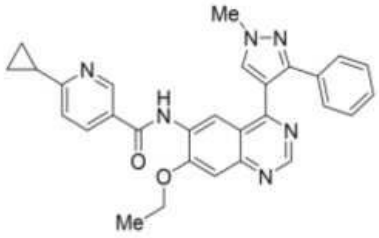
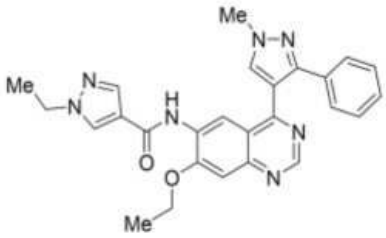
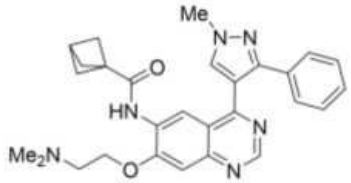
[1943] 표제 화합물을 **실시예 232**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 적절한 할라이드 및 적절한 아미드로부터 제조하였다.

[1944] 할라이드-1: 6-브로모-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 90**); 할라이드-2: 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**); 할라이드-3: 2-((6-브로모-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-7-일)옥시)-N,N-디메틸에탄-1-아민(**제조 105**); 할라이드-4: 6-브로모-7-메톡시-4-(3-페닐-1-프로필-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 108**); 할라이드-5: 6-브로모-7-(디플루오로메톡시)-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 100**); 할라이드-6: 6-브로모-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린(**제조 97**); 할라이드-7: 6-클로로-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 231**); 할라이드-8: 6-브로모-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린(**제조 94**); 할라이드-9: 2-(4-(6-브로모-7-메톡시퀴나졸린-4-일)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민(**제조 297**); 할라이드-10: 6-클로로-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘

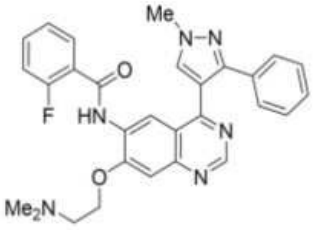
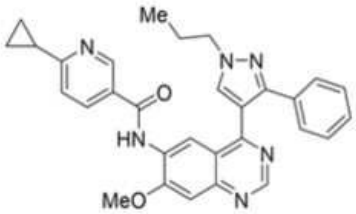
(제조 239)

실시예 번호	명칭/구조/할라이드/RCONH$_2$/데이터
296^	N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)니코틴아미드  할라이드-1; RCONH$_2$: 피리딘-2-카르복스아미드 HPLC: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5μm; 26-36% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 백색 고체 (61.9 mg, 56%). LCMS: m/z =451 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.89 (s, 1H), 9.12-9.03 (m, 2H), 8.78 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.30-

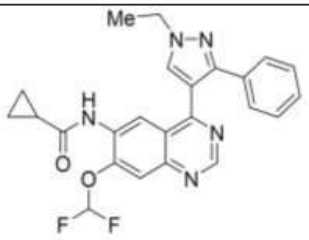
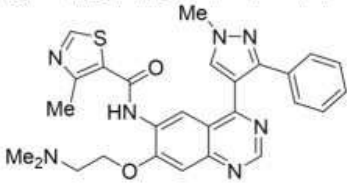
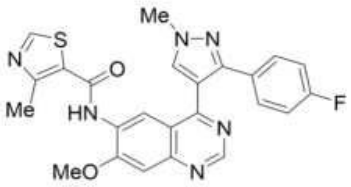
[1945]

	8.20 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 3H), 4.36 (q, 2H), 4.04 (s, 3H).
297^A	6-시클로프로필-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)니코틴아미드  할라이드-1; $RCONH_2$: 6-시클로프로필니코틴아미드 HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 41-51% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 백색 고체 (23.4 mg, 20%). LCMS: m/z = 491 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.69 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.31 (dd, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 4.36 (q, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.48 (t, 3H), 1.10-0.97 (m, 4H).
298^A	N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-에틸-1H-피라졸-4-카르복스아미드  할라이드-1; $RCONH_2$: 1-에틸-1H-피라졸-4-카르복스아미드 HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 30-45% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 백색 고체 (75.5 mg, 66%). LCMS: m/z = 469 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.08 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 4.37 (q, 2H), 4.19 (q, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.45 (m, 6H).
299	N-(7-(2-(디메틸아미노)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드  할라이드-3; $RCONH_2$: 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드 (**제조 70**). HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 34-49% MeCN/H_2O (10

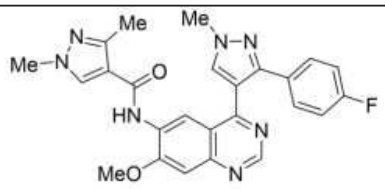
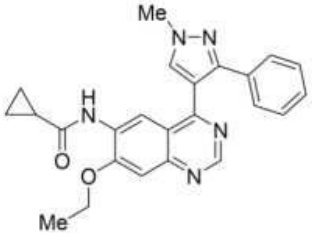
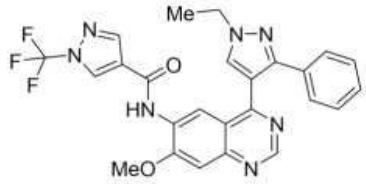
[1946]

	mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH). 백색 고체 (19.7 mg, 31%). LCMS: m/z = 483 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.05 (s, 1H), 8.61 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 4.38 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.07 (s, 6H).
300	N-(7-(2-(디메틸아미노)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로벤즈아미드  할라이드-3; $RCONH_2$: 2-플루오로벤즈아미드. HPLC: YMC-Actus Triart C18, 30 x 150 mm, 5μm; 40-70% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 백색 고체 (15.9 mg, 20%). LCMS: m/z = 511 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.78 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96-7.87 (m, 1H), 7.73-7.62 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.30 (tt, 2H), 7.25-7.16 (m, 3H), 4.41 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.76 (t, 2H), 2.23 (s, 6H).
301	6-시클로프로필-N-(7-메톡시-4-(3-페닐-1-프로필-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)니코틴아미드  할라이드-4; 아미드: 6-시클로프로필피리딘-3-카르복스아미드 HPLC: XBridge Prep Phenyl OBD Column, 19 x 250 mm, 5μm; 60-80% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) LCMS: m/z = 505 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.79 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 4.25 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.09-1.00 (m, 4H), 0.96 (m, 3H).
302	N-(7-(디플루오로메톡시)-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)시클로프로판카르복스아미드

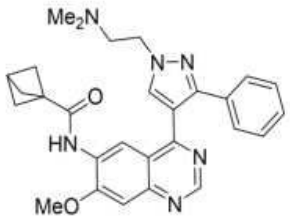
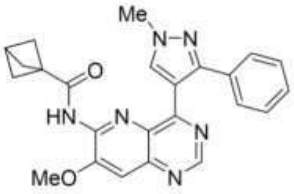
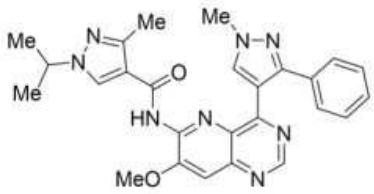
[1947]

	 할라이드-5; 아미드: 시클로프로판카르복스아미드 HPLC: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5μm; 32-65% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 백색 고체 (48.9 mg, 44%); LCMS: m/z = 450 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.94 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97-7.34 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, 3H), 4.32 (q, 2H), 2.20-2.10 (s, 1H), 1.52 (t, 3H), 0.82 (d, 4H).
303	N-(7-(2-(디메틸아미노)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-4-메틸티아졸-5-카르복스아미드  할라이드-3; $RCONH_2$: 4-메틸티아졸-5-카르복스아미드 (**제조 71**). HPLC: XBridge Prep OBD C18, 30 x 150 mm, 5μm; 22-42% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 백색 고체 (22 mg, 32%). LCMS: m/z = 514 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:9.42 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 3H), 4.39 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.73 (d, 5H), 2.23 (s, 6H).
304	N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-4-메틸티아졸-5-카르복스아미드  할라이드-6; 아미드: 4-메틸티아졸-5-카르복스아미드 (**제조 71**) HPLC: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5μm; 23-59% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 회백색 고체 (21.9 mg, 64%); LCMS: m/z = 475 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 2H), 7.09-6.96 (m, 2H), 4.03 (d, 6H), 2.64 (s, 3H).
305	N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카르복스아미드

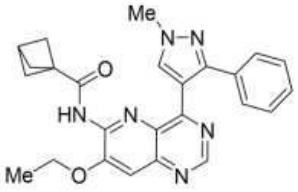
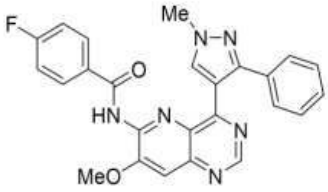
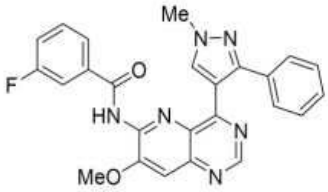
[1948]

	 할라이드-6; 아미드: 1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (**제조 72**) XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5μm; 23-59% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 백색 고체 (10.1 mg); LCMS: m/z = 472 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.94 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27-7.16 (m, 2H), 6.92 (t, 2H), 3.94 (d, 6H), 3.69 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.11 (t, 2H).
306[B]	N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)시클로프로판카르복스아미드  할라이드-1; $RCONH_2$: 시클로프로판카르복스아미드. HPLC (XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm; 32-43% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 백색 고체 (61.9 mg, 60%). LCMS: m/z =414 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.51 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 3H), 4.37 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.50 (t, 3H), 1.49 (s, 1H), 0.80 (d, 4H).
307	N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드  할라이드-8; 아미드: 1-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복스아미드 HPLC: Xbridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 8-56% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 회백색 고체 (33.7 mg, 27%); LCMS: m/z = 508 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.69 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.21 (dp, 3H), 4.32 (q, 2H), 4.09 (s, 3H), 1.53 (t, 3H).
308	N-(4-(1-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드

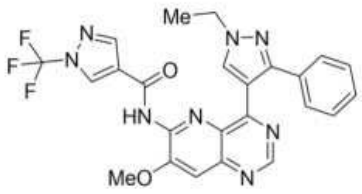
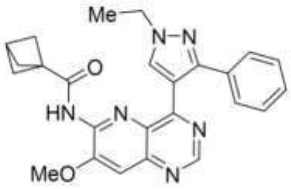
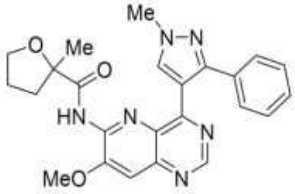
[1949]

	 할라이드-9: RCO_2H: 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드 (**제조 70**) HPLC: Atlantis HILIC OBD, 19 x 150 mm, 5μm; 47-57% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 백색 고체 (33.7 mg, 32%); LCMS: m/z = 425 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 4.37 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.24 (s, 6H), 2.08 (s, 5H).
309[B]	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드  할라이드-2; $RCONH_2$: 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드 (**제조 70**). HPLC: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5μm; 8-56% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 백색 고체 (43.5 mg, 36%). LCMS: m/z =495 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.56 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.34 (dd, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.19 (s, 1H),2.19 (s, 6H).
310[B]	1-이소프로필-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복스아미드  할라이드-2; $RCONH_2$: 1-이소프로필-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (제조 77). HPLC: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5μm; 30-50% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 백색 고체 (12.9 mg, 13%). LCMS: m/z =483 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.89 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (td, 2H), 7.34 (qd, 3H), 4.47 (h, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.45 (d, 6H).

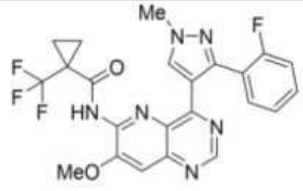
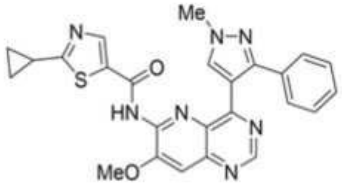
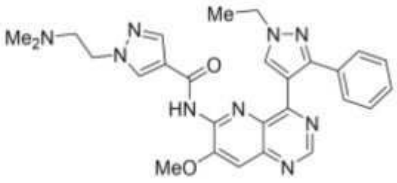
[1950]

311[A,B]	N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드  할라이드-7; $RCONH_2$: 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드 (**제조 70**) HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 34-62% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 백색 고체 (22.5 mg, 23%). LCMS: m/z =441 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.41 (d, 2H), 8.83 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.34 (dd, 3H), 4.37 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.48 (t, 3H).
312	4-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)벤즈아미드  할라이드-2; $RCONH_2$: 4-플루오로벤즈아미드 HPLC: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5μm; 30-50% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 회백색 고체 (4.7 mg, 3.6%). LCMS: m/z =455 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.59 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.17-8.07 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.33 (p, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).
313	3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)벤즈아미드  할라이드-2; $RCONH_2$: 3-플루오로벤즈아미드 HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 8-56% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 회백색 고체 (11.7 mg, 9%). LCMS: m/z =455 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.63 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.87 (dd, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (td, 1H), 7.52 (td, 3H), 7.37-7.29 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.00 (s, 3H).
314	N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[1951]

	 할라이드-10; $RCONH_2$: 1-(트리플루오로메틸)피라졸-4-카르복스아미드 YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5μm; 30-50% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 회백색 고체 (9.9 mg, 12%). LCMS: m/z =509 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.55 (s, 1H), 9.30 (d, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.33 (dt, 3H), 4.29 (q, 2H), 4.11 (s, 3H), 1.56 (t, 3H).
315	N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드  할라이드-10; $RCONH_2$: 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드 (**제조 70**) HPLC: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5μm; 30-50% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 회백색 고체 (16.4 mg, 23%). LCMS: m/z =441 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.60 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.34 (dd, 3H), 4.28 (q, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.57 (t, 3H).
316	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-2-메틸테트라히드로푸란-2-카르복스아미드  할라이드-2; $RCONH_2$: 2-메틸옥솔란-2-카르복스아미드 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2): 20:1 DCM/MeOH 회백색 고체 (60 mg, 22%). LCMS: m/z = 445 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.06 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.35 (qd, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.09-4.00 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.46-2.31 (m, 1H), 2.08-1.86 (m, 3H), 1.51 (s, 3H).
317	N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드

[1952]

	 할라이드-11; $RCONH_2$: 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드 HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 22-65% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 황색 고체 (12.8 mg, 10%). LCMS: m/z = 487 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.72 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.47 (m, 2H).
318	2-시클로프로필-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)티아졸-5-카르복스아미드  할라이드-2; $RCONH_2$: 2-시클로프로필-1,3-티아졸-5-카르복스아미드 HPLC: XSelect CSH C18, 30 x 150 mm, 5μm; 37-52% MeCN/H_2O (MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 황색 고체 (29.8 mg, 22%). LCMS: m/z =484 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.66 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.79 (s ,1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.56-2.50 (m, 1H), 1.26-1.19 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H).
319^	1-(2-(디메틸아미노)에틸)-N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드  할라이드-10; $RCONH_2$: 1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (**제조 62**) HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 7-56% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 백색 고체 (45.5 mg, 32%). LCMS: m/z = 512 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.07 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (dd, 2H), 7.33 (dd, 3H), 4.37-4.19 (m, 4H), 4.09 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.56 (t, 3H).

A-톨루엔을 디옥산 대신 사용함

B-Cs_2CO_3을 K_2CO_3 대신 사용함

[1953]

[1954] **실시예 320**: N-(7-메톡시-4-(1-(메틸-d_3)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드



[1955]

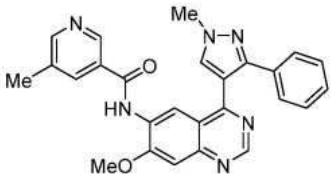
[1956] 디옥산(10 mL) 중의 XPhos(64.8 mg, 0.112 mmol), $Pd_2(dba)_3$(58.3 mg, 56.3 μmol), Cs_2CO_3(275 mg, 0.844 mmol), 2-시클로프로필-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(141 mg, 0.844 mmol), 및 6-클로로-7-메톡시-4-(1-(메

틸-d_3)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘 및 6-클로로-7-메톡시-4-(1-(메틸-d_3)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 236**, 200 mg, 0.563 mmol)의 혼합물의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고, 물(60 mL)로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH) 및 prep-HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 x 250 mm, 5 μm; 63-74% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH)로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1957] 피크 1, 회백색 고체(33.5 mg). **실시예 320**: N-(7-메톡시-4-(1-(메틸-d_3)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 472 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.77(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.88(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.54-7.46(m, 2H), 7.38-7.28(m, 3H), 4.08(s, 3H), 1.62(s, 2H), 1.54-1.42(m, 2H).

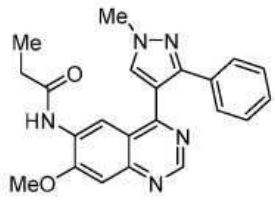
[1958] 그리고, 피크 2, N-(7-메톡시-4-(1-(메틸-d_3)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드.

[1959] **실시예 321**: N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-5-메틸니코틴아미드

[1960] 

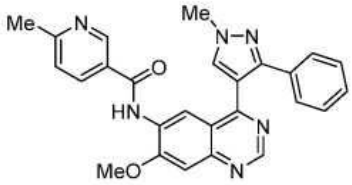
[1961] DCM(5 mL) 중의 EDCI(173 mg, 903 μmol), DIPEA(37.0 mg, 301 μmol), 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 100 mg, 301 μmol) 및 5-메틸피리딘-3-카르복실산(123 mg, 903 μmol)의 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(3x 100 mL) 및 포화 염수(100 mL)로 순차적으로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH) 및 prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5 μm; 25-40% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH))로 순차적으로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(86.8 mg, 64.2%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 451 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.92(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.87(d, 1H), 8.65-8.58(m, 1H), 8.56(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.09(d, 1H), 7.52(s, 1H), 7.35-7.17(m, 5H), 4.05(m, 6H), 2.39(s, 3H).

[1962] **실시예 322**: N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드

[1963] 

[1964] 프로파노일 클로라이드(26.7 mg, 289 μmol)를 0℃에서 DCM(4 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 80 mg, 241 μmol) 및 TEA(48.6 mg, 482 μmol)에 첨가하고, rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-HPLC(XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 x 150 mm, 5 μm; 35-65% MeCN/H_2O(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(41.8 mg, 45%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 388$[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.00(s, 1H), 8.71(d, 1H), 8.15(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.26(dd, 2H), 7.20-7.13(m, 3H), 4.02(d, 6H), 2.44-2.33(m, 2H), 1.02(t, 3H).

[1965] **실시예 323**: N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-6-메틸니코틴아미드



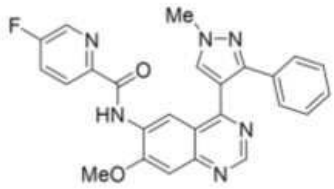
[1966]

[1967] DCM(5 mL) 중의 EDCI(173 mg, 903 μmol), DMAP(111 mg, 903 μmol), 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 100 mg, 301 μmol) 및 6-메틸피리딘-3-카르복실산(123 mg, 903 μmol)의 용액을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(3x 100 mL) 및 포화 염수(100 mL)로 순차적으로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH)로 정제한 다음, prep-HPLC(Xselect CSH C18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm, 20-35% MeCN/H_2O(0.1% HCO_2H))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(53.7 mg, 40%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 451 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.87(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.96(d, 1H), 8.55(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.16(dd, 1H), 7.52(s, 1H), 7.42(d, 1H), 7.35-7.27(m, 2H), 7.21(ddt, 3H), 4.10(s, 3H), 4.05(s, 3H), 2.56(s, 3H).

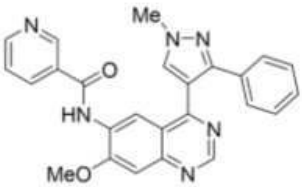
[1968] **실시예 324-325**

[1969] 표제 화합물은 **실시예 323**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**) 및 적절한 카르복실산(RCO_2H)으로부터 제조하였다.

[1970]

실시예 번호	명칭/구조/RCO_2H/데이터
324	5-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)피콜린아미드  RCO_2H: 5-플루오로피리딘-2-카르복실산 HPLC: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5μm; 34-67% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 분홍색 고체 (33.2 mg, 24%). LCMS: m/z =455 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.48 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.78-8.73 (m, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.05-7.97 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.18 (d, 3H), 4.16 (s, 6H).

[1971]

325	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)니코틴아미드  RCO_2H: 피리딘-3-카르복실산 HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 20-40% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 백색 고체 (127 mg, 64%). LCMS: m/z =437 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.98 (s, 1H), 9.13-9.03 (m, 2H), 8.78 (dd, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31-8.20 (m, 2H), 7.57 (ddd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (ddt, 2H), 7.21 (dp, 3H), 4.06 (d, 6H).

[1972] **실시예 326**: 4-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)니코틴아미드

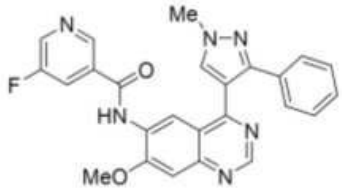
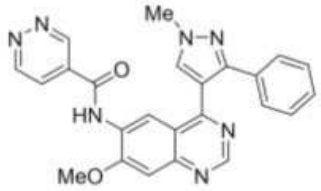
[1973] 

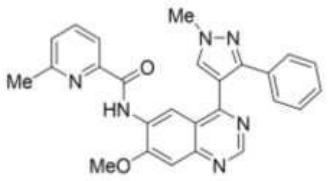
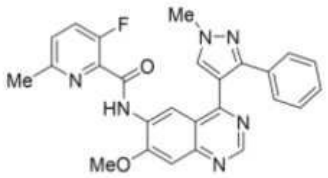
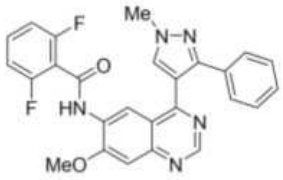
[1974] HATU(400 mg, 1.05 mmol) 및 DIPEA(156 mg, 1.20 mmol)를 DMF(10 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 100 mg, 301 μmol) 및 4-플루오로피리딘-3-카르복실산(127 mg, 903 μmol)에 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고, 물(60 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(10:1 DCM/MeOH)로 정제한 다음, prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18, 30 x 150 mm, 5 μm; 25-62% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH))로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(49.8 mg, 35%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 455 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.10(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.81-8.72(m, 2H), 8.62-8.56(m, 1H), 8.23(s, 1H), 7.69(t, 1H), 7.50(s, 1H), 7.29(qd, 2H), 7.25-7.16(m, 3H), 4.05(d, 6H).

[1975] **실시예 327-331**

[1976] 표제 화합물은 **실시예 326**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**) 및 적절한 카르복실산(RCO_2H)으로부터 제조하였다.

[1977]

실시예 번호	명칭/구조/RCO_2H/데이터
327	5-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)니코틴아미드  RCO_2H: 5-플루오로니코틴산 HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 27-40% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 회백색 고체 (45.7 mg, 33%). LCMS: m/z =455 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.06 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.94 (t, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23-8.13 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.21 (tt, 3H), 4.07 (s, 6H).
328	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)피리다진-4-카르복스아미드  RCO_2H: 피리다진-4-카르복스아미드 HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 11-41% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH)

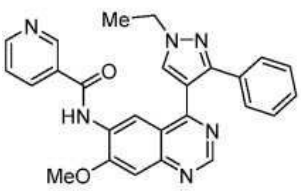
	담황색 고체 (54.4 mg, 52%). LCMS: m/z =438 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.31 (s, 1H), 9.54 (dd, 1H), 9.46 (dd, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.19 (dt, 3H), 4.05 (d, 3H) ,4.01 (s, 3H).
329	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-6-메틸피콜린아미드  RCO_2H: 6-메틸피리딘-2-카르복실산 HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 52-77% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 백색 고체 (5.1 mg, 4%). LCMS: m/z =451 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.83 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.18 (m, 3H), 4.18 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).
330	3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-6-메틸피콜린아미드  RCO_2H: 3-플루오로-6-메틸피리딘-2-카르복실산 HPLC: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5μm; 33-66% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH) 황색 고체 (49.1 mg, 35%). LCMS: m/z =469 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.65 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.19 (qd, 3H), 4.16 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).
331	2,6-디플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)벤즈아미드  RCO_2H: 2,6-디플루오로벤조산 HPLC: XBridge Prep OBD C18, 30 x 150 mm, 5μm; 26-56% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH)

[1978]

	황색 고체 (7.5 mg, 5%). LCMS: m/z =472 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.38 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.77 (s, 1H),8.25 (s, 1H), 7.56-7.54(m, 1H), 7.47 (s,1H),7.26-7.17 (m, 7H), 4.03 (s, 6H).

[1979]

[1980] **실시예 332**: N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)니코틴아미드



[1981]

[1982] 니코티노일 클로라이드(122 mg, 0.868 mmol)를 0℃에서 THF(10 mL) 중의 TEA(132 mg, 1.30 mmol) 및 4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-아민(**제조 252**, 150 mg, 0.434 mmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 3 h 동안 rt으로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고, 물(60 mL)로 세척하였다.

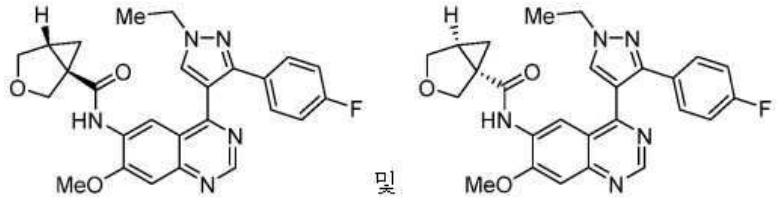
합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5 μm; 4-52% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(125 mg, 64%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 451 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.96(s, 1H), 9.12-9.04(m, 2H), 8.77(dd, 1H), 8.61(s, 1H), 8.31-8.22(m, 2H), 7.56(dd, 2H), 7.38-7.29(m, 2H), 7.21(q, 3H), 4.33(q, 2H), 4.08(s, 3H), 1.53(t, 3H).

[1983] **실시예 333**: 6-시클로프로필-N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)니코틴아미드

[1984] 

[1985] DCM(5 mL) 중의 4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민 트리플루오로아세테이트(**제조 223**, 100 mg, 0.2622 mmol)의 혼합물에 6-시클로프로필피리딘-3-카르보닐 클로라이드(파트 1, **실시예 229**, 47.6 mg, 0.2622 mmol) 및 피리딘(62.1 mg, 0.78 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC(XBridge Prep OBD C18 컬럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 mm X 150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH4HCO3 + 0.1% NH3.H2O), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 34% B에서부터 67% B까지로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체, 26 mg 18.8%로 제공하였다. LCMS: m/z = 427 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.80(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.90(d, 1H), 8.54(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.11(dd, 1H), 7.54-7.43(m, 2H), 7.31(dd, 2H), 7.27-7.15(m, 3H), 6.54(t, 2H), 4.96-4.72(m, 2H), 4.08(s, 3H), 2.22(s, 1H), 1.12-0.95(m, 4H).

[1986] 실시예 334 및 335: (1R,5R)-N-(4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1S,5S)-N-(4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

[1987] 

[1988] 파트 1. THF 중의 4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-아민(**제조 255**, 80 mg, 0.22 mmol)의 용액에 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산(84.5 mg, 0.660 mmol), T3P®(0.5 mL) 및 피리딘(0.5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5 μm; 11-57% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH))로 정제하여 N-(4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 백색 고체(40 mg, 38%)로 제공하였다.

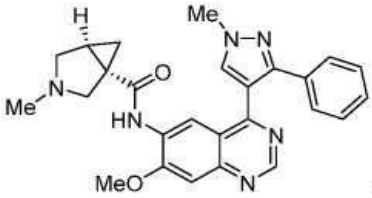
[1989] 파트 2. MeOH 중의 N-(4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 1, 40 mg, 84.5 μmol)를 키랄-HPLC(Chiral Art Cellulose-SB, 20 x 250 mm, 5 μm; 5% MeOH/(50% Hex/MTBE (0.5% 2M NH_3-MeOH)))로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1990] 피크 1, 백색 고체(12.4 mg). **실시예 334**: (1R,5R)-N-(4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z =

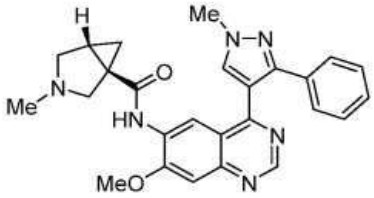
474 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.94(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.30-7.17(m, 2H), 7.02-6.88(m, 2H), 4.19(q, 2H), 3.94(s, 3H), 3.83(s, 2H), 3.68-3.54(m, 2H), 2.04(ddd, 1H), 1.39(t, 3H), 1.26(dd, 1H), 0.76(t, 1H).

[1991] 피크 2, 백색 고체(9.1 mg). **실시예 335**: (1S,5S)-N-(4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 474 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.94(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.30-7.17(m, 2H), 7.02-6.88(m, 2H), 4.19(q, 2H), 3.94(s, 3H), 3.83(s, 2H), 3.68-3.54(m, 2H), 2.04(ddd, 1H), 1.39(t, 3H), 1.26(dd, 1H), 0.76(t, 1H).

[1992] **실시예 336 및 337**: (1S,5S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



및



[1993]

[1994] 파트 1. TFA (1 mL) 및 DCM (2 mL) 중의 tert-부틸 1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 257**, 310 mg, 0.573 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (3x 20 mL)로 추출하고, 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(10:1 DCM/MeOH)로 정제하여 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 황색 고체(200 mg, 79%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 441 [M+H]$^+$.

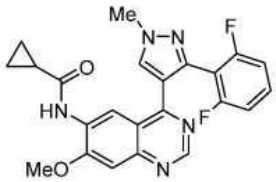
[1995] 파트 2. MeOH(3 mL) 중의 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 1, 200 mg, 454 μmol)의 혼합물에 HCHO(184 mg, 2.27 mmol, 37% 순도)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 20 min 동안 교반하였다. $NaBH(OAc)_3$(288 mg, 1.36 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 1 hr 동안 교반한 후, 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm; 17-50% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH))로 정제하여 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 백색 고체(120 mg, 58%)로 제공하였고, 이어서 이것을 키랄-SFC(Reg-AD, 30 x 250 mm, 5 μm; CO_2 중의 25% IPA(0.5% 2M NH_3-MeOH))로 정제하여 다음을 제공하였다:

[1996] 피크 1, 백색 고체(26.1 mg). **실시예 336**: (1S,5S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 429 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.05(s, 1H), 8.53(d, 2H), 8.17(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.32-7.24(m, 2H), 7.24-7.16(m, 3H), 4.08(s, 3H), 4.02(s, 3H), 3.18(d, 1H), 2.90(d, 1H), 2.57(d, 1H), 2.33(dd, 1H), 2.27(s, 3H), 1.93(ddd, 1H), 1.30(t, 1H), 1.16(dd, 1H).

[1997] 피크 2, 백색 고체(34.1 mg). **실시예 337**: (1R,5R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 429 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.05(s, 1H), 8.53(d, 2H), 8.17(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.31-7.24(m, 2H), 7.21(q, 3H), 4.08(s, 3H), 4.02(s, 3H), 3.19(d, 1H), 2.90(d, 1H), 2.58(d, 1H), 2.34(d, 1H), 2.28(s,

3H), 1.98-1.89(m, 1H), 1.30(t, 1H), 1.16(dd, 1H).

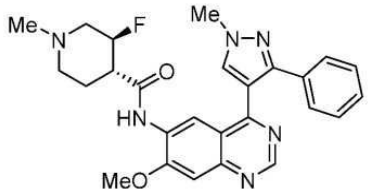
[1998] **실시예 338**: N-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)시클로프로판카르복스아미드



[1999]

[2000] DME(0.4 mL), 디옥산(0.7 mL) 및 H_2O(0.2 mL) 중의 N-(4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)시클로프로판카르복스아미드(**제조 201**, 50 mg, 0.180 mmol), 탄산칼륨(49.8 mg, 0.360 mmol) 및 3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸(**제조 7**, 72.1 mg, 0.225 mmol)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(20.8 mg, 0.018 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N_2로 퍼지하고, 100℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM/MeOH를 사용하여 셀라이트 플러그를 통해 여과하고, 여과액을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 ISCO(12 g SiO_2, 0-10% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체(58 mg, 74%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 429 $[M+H]^+$; ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.79(d, 1H), 8.90(t, 1H), 8.84(d, 1H), 8.41(d, 1H), 7.43(d, 1H), 7.16-6.94(m, 2H), 4.08(dd, 5H), 2.22(s, 1H), 0.86(dd, 4H).

[2001] **실시예 339**: 트랜스-rac-(3R,4R)-3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트

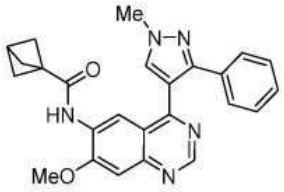


[2002]

[2003] 파트 1. 피리딘(5 mL) 중의 트랜스-rac-(3R,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-플루오로피페리딘-4-카르복실산(107 mg, 0.433 mmol)의 용액에 EDCI(89 mg, 0.462 mmol) 및 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 95.7 mg, 0.289 mmol)을 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 크로마토그래피(SiO_2, ISCO, 0-100% 10% MeOH(+0.1% NH_4Cl)/DCM)로 정제하여 트랜스-rac-tert-부틸 (3R,4R)-3-플루오로-4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트(42.4 mg, 26.2%)를 제공하였고, 이것을 TFA(1 mL)로 처리하였다. 혼합물을 증발시켜 건조시켜서 트랜스-rac-(3R,4R)-3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)피페리딘-4-카르복스아미드를 제공하였고, 이것을 정제하지 않고 사용하였다.

[2004] 파트 2. 20 mL 바이알에 트랜스-rac-(3R,4R)-3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)피페리딘-4-카르복스아미드(파트 1, 35 mg, 0.076 mmol) 및 THF 중의 포름알데히드 용액(2 mL, 37% w/w)을 넣고, 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 THF (0.5 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 및 포름알데히드 (0.5 mL, 6.16 mmol)로 희석하고, 온화하게 가열하여 맑은 용액을 얻었다. 용액을 rt으로 냉각시키고, DIPEA(208 μl, 1.192 mmol)를 첨가한 다음, 3분 후 $NaBH(OAc)_3$(48.3 mg, 0.228 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 포화 $NaHCO_3$로 희석하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 HPLC(Gilson, 1% TFA 개질 MeCN/H_2O 사용)로 정제하여 표제 화합물(35 mg, 26%)을 제공하였다. LCMS: m/z = 475 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9.08(d, 1H), 8.86(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.31(d, 2H), 7.21(q, 3H), 5.20-4.80(m, 1H), 4.00-3.00(m, 6H), 4.16(d, 3H), 4.13(d, 3H), 3.00(s, 3H) 2.60-2.00(m, 2H).

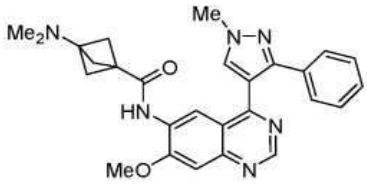
[2005] **실시예 340**: N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드



[2006]

[2007] 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산(18.37 mg, 0.164 mmol) 및 EDCI(50.3 mg, 0.262 mmol)를 피리딘(1.5 mL) 및 DCM(1.0 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 54.3 mg, 0.164 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 ISCO 크로마토그래피(SiO_2, 12 g Redi ISCO; 0-100% (10% MeOH + 1% NH_4Cl)/DCM)로 정제하여 표제 화합물(44.9 mg, 63%)을 제공하였다. LCMS: m/z = 426 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.08(q, 1H), 8.97(q, 1H), 7.99(s, 1H), 7.85(q, 1H), 7.40(m, 2H, 7.35(d, 1H, 7.18(s, 3H), 4.09(s, 3H), 4.06(s, 3H), 2.55(q, 1H), 2.16 (s, 6H).

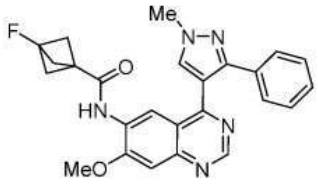
[2008] **실시예 341**: 3-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트



[2009]

[2010] 피리딘(1.5 mL) 중의 3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산(14.05 mg, 0.091 mmol)의 용액에 EDCI(18.51 mg, 0.097 mmol) 및 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 20 mg, 0.060 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 HPLC(Gilson, 0.01% TFA 개질 MeCN/H_2O 사용)로 정제하여 표제 화합물(30.2 mg, 89%)을 제공하였다. LCMS: m/z = 469 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.14 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.20 (tt, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 2.34 (s, 6H).

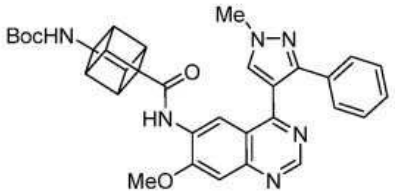
[2011] **실시예 342**: 3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드



[2012]

[2013] 피리딘(1.5 mL) 중의 3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산(11.78 mg, 0.091 mmol)의 용액에 EDCI(18.51 mg, 0.097 mmol) 및 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 20 mg, 0.060 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 HPLC(Gilson, 0.01% TFA 개질 MeCN/H_2O 사용)로 정제하여 표제 화합물(26.5 mg, 99%)을 제공하였다. LCMS: m/z = 444 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.07 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (dd, 2H), 7.22 (s, 0H), 7.24-7.17 (m, 3H), 4.05 (d, 6H), 2.55 (s, 4H), 2.41 (d, 6H).

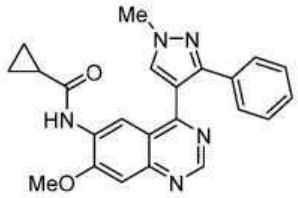
[2014] **실시예 343**: tert-부틸 (4-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)카르바모일)쿠반-1-일)카르바메이트



[2015]

[2016] 피리딘(1.5 mL) 중의 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)쿠반-1-카르복실산(95 mg, 0.362 mmol)의 용액에 EDCI(93 mg, 0.483 mmol) 및 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 100 mg, 0.320 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. DCM 및 물 및 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM으로 재추출하고, 합친 유기물을 건조시키고, 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(SiO_2, ISCO, 0-100% EtOAc/DCM, 이어서 0-25% MeOH/DCM로 정제하여 표제 화합물(141 mg, 81%)을 제공하였다. ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ: 9.00(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.32-7.30(m, 2H), 7.30-7.18(m, 3H), 4.85(s, 3H), 4.13-4.08(m, 6H), 1.49(s, 9H).

[2017] **실시예 344**: N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)시클로프로판카르복스아미드

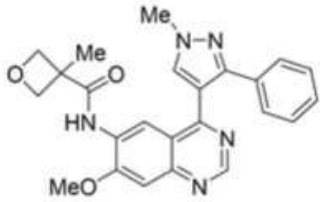
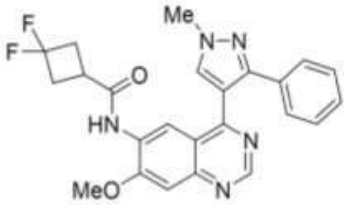


[2018]

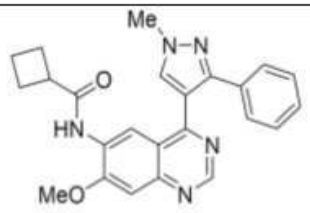
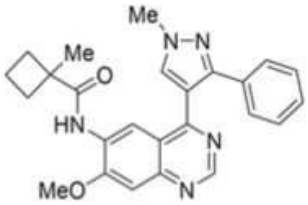
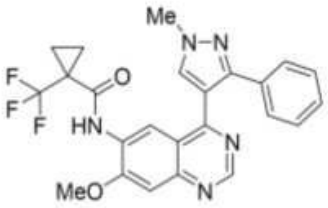
[2019] N_2 하에 THF(0.377 mL) 중의 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**, 25 mg, 0.075 mmol)의 용액을 함유하는 바이알에 피리딘(15.25 μL, 0.189 mmol), 시클로프로판카르복실산(9.57 μL, 0.113 mmol) 및 T3P®(112 μl, 0.189 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 3 h 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DCM에 용해시키고, 물로 세척하였다. 합친 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공 하에 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 ISCO(4 g SiO_2, 0-20% MeOH/DCM)로 정제한 다음, RP-ISCO(4-70% MeCN/H_2O(+0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물을 베이지색 고체(16.2 mg, 54%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 400 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.69(s, 1H), 9.03(d, 1H), 8.69(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.26(d, 2H), 7.19(d, 3H), 4.08(s, 3H), 4.02(s, 3H), 2.15(s, 1H), 0.78(d, 4H).

[2020] **실시예 345-354**

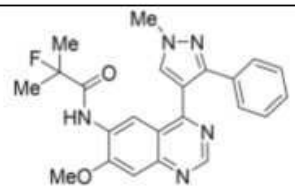
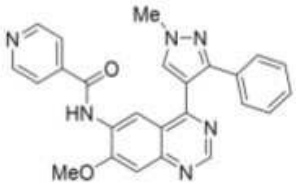
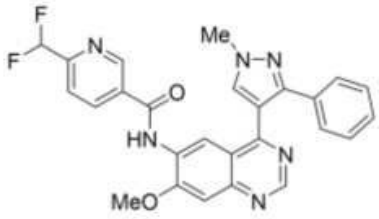
[2021] 표제 화합물은 **실시예 344**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 190**) 및 적절한 카르복실산(RCO_2H)으로부터 제조하였다.

실시예 번호	명칭/구조/RCO_2H/데이터
345	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-3-메틸옥세탄-3-카르복스아미드  RCO_2H: 3-메틸옥세탄-3-카르복실산 ISCO (12g, SiO_2; 0-10% MeOH/DCM) 황색 고체 (24.1 mg, 74%). LCMS: m/z = 430 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.32 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 4.75 (t, 2H), 4.36 (d, 2H), 4.08-4.02 (m, 6H), 1.58 (s, 3H).
346	3,3-디플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)시클로부탄-1-카르복스아미드  RCO_2H: 3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복실산 ISCO (12g, SiO_2; 0-10% MeOH/DCM) 분홍색 고체 (21.7 mg, 64%). LCMS: m/z = 450 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.63 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.20 (d, 3H), 4.07 (dd, 6H), 3.37 (d, 1H), 2.76 (dt, 4H).
347	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)시클로부탄카르복스아미드

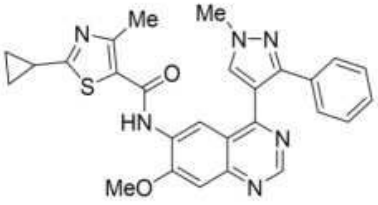
[2022]

	 RCO_2H: 시클로부탄카르복실산 ISCO (12g, SiO_2; 0-10% MeOH/DCM) 담록색 고체 (38.8 mg, 89%). LCMS: m/z = 414 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.15 (d, 1H), 9.09-8.98 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.36-7.13 (m, 5H), 4.06 (d, 6H), 3.50-3.41 (m, 1H), 2.27-2.02 (m, 4H), 2.02-1.72 (m, 2H).
348	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-메틸시클로부탄-1-카르복스아미드  RCO_2H: 1-메틸시클로부탄-1-카르복실산 ISCO (12g, SiO_2; 0-10% MeOH/DCM) 백색 고체 (27.4 mg, 71%). LCMS: m/z = 428 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.07 (d, 1H), 8.68-8.51 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.28 (q, 2H), 7.21 (q, 3H), 4.07 (dd, 6H), 2.46-2.32 (m, 2H), 1.96 (q, 1H), 1.85 (dq, 2H), 1.74 (dq, 1H), 1.44 (d, 3H).
349	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드  RCO_2H: 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복실산 ISCO (12g, SiO_2; 0-10% MeOH/DCM) 백색 고체 (6.6 mg, 16%). LCMS: m/z = 468 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.10 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.27 (q, 2H), 7.21 (dd, 3H), 4.09 (d, 3H), 4.04 (d, 3H), 1.47 (s, 2H), 1.39 (d, 2H).
350	2-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-2-메틸프로판아미드

[2023]

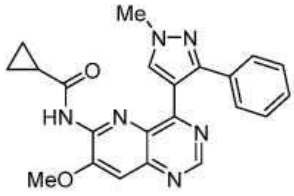
	 RCO$_2$H: 2-플루오로-2-메틸프로판산 생성물은 여과에 의해 수집함 (백색 고체, 28.1 mg, 74%). LCMS: m/z = 420 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 9.10 (d, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 4.11 (d, 3H), 4.05 (d, 3H), 1.60 (d, 3H), 1.56 (d, 3H).
351	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)이소니코틴아미드  RCO$_2$H: 이소니코틴산 ISCO (12g, SiO$_2$; 0-10% MeOH/DCM) 및 RP-ISCO (5-75% MeCN/H$_2$O + 0.1% TFA); LCMS: m/z = 437 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ:
352	6-(디플루오로메틸)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)니코틴아미드  RCO$_2$H: 6-(디플루오로메틸)니코틴산 ISCO (12g, SiO$_2$; 0-10% MeOH/DCM) 백색 고체 (29.9 mg, 68%). LCMS: m/z = 487 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 10.14 (s, 1H), 9.17-9.08 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.23 (t, 3H), 7.19-6.93 (m, 1H), 4.07 (dd, 6H).
353	N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)니코틴아미드

[2024]

	 RCO_2H: 니코틴산 ISCO (12g, SiO_2; 0-10% MeOH/DCM) 백색 고체 (24.5 mg, 64%). LCMS: m/z = 487 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.97 (d, 1H), 9.20-9.09 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.60-8.46 (m, 1H), 8.35 (t, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.57 (dd, 2H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 3H), 6.75-6.33 (m, 1H), 4.85 (t, 2H), 4.10 (t, 3H).
354	2-시클로프로필-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)-4-메틸티아졸-5-카르복스아미드  RCO_2H: 2-시클로프로필-4-메틸티아졸-5-카르복실산 ISCO (12g, SiO_2; 0-10% MeOH/DCM) 및 RP-ISCO (10-70% MeCN/H_2O + 0.1% TFA); 백색 고체 (34.3 mg, 33%). LCMS: m/z = 497 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.27 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (tt, 1H), 1.19 (qd, 2H), 1.09-0.97 (m, 2H).

[2025]

[2026] **실시예 355**: N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)시클로프로판카르복스아미드



[2027]

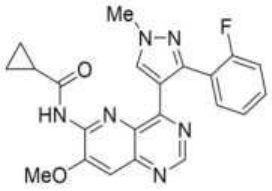
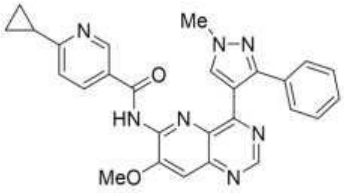
[2028] N_2 하에 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 216**, 20 mg, 0.060 mmol), 시클로프로필(1H-이미다졸-1-일)메탄온(27.29 mg, 0.181 mmol), THF(5 mL), NaH(2.89 mg, 0.120 mmol)의 혼합물을 0℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O(5 mL)로 켄칭시키고, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 EtOAc(3x 10 mL)로 추출하고, 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20:1 DCM/MeOH)로 정제한 다음, prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5μm; 30-50% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(4.9 mg, 20%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 401 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.53(s, 1H), 9.51(s, 1H), 8.81(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.54(dd, 2H), 7.40-7.29(m, 3H), 4.11(s, 3H), 3.97(s, 3H), 2.31(dd, 1H), 1.02-0.94(m, 2H), 0.91(dt, 2H).

[2029] **실시예 356-359**

[2030] 표제 화합물은 **실시예 355**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 적절한 피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(아민) 및 적절한 (1H-이미다졸-1-일)메탄온으로부터 제조하였다.

[2031] 아민-1: 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민 (**제조 216**); 아민-2: 4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민 (**제조 221**); 아민-3: 4-(1-

(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민 (**제조 223**)

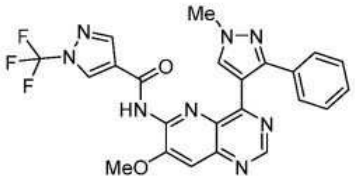
실시예 번호	명칭/구조/아민/RC(O)이미다졸/데이터
356	N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)시클로프로판카르복스아미드  아민-2; RCOIm: 시클로프로필(1H-이미다졸-1-일)메탄온 HPLC: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5μm; 31-51% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 회백색 고체 (52 mg, 44%). LCMS: m/z =419 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.56 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57-7.37 (m, 2H), 7.25 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.39-2.29 (m, 1H), 1.05-0.86 (m, 4H).
357	6-시클로프로필-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)니코틴아미드  아민-2; RCOIm : (6-시클로프로필피리딘-3-일)(1H-이미다졸-1-일)메탄온 HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 8-56% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 회백색 고체 (18.4 mg, 26%). LCMS: m/z =478 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.65 (s, 1H), 9.17 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.32 (dd, 3H), 4.08 (d, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.24 (tt, 1H), 1.11-0.99 (m, 4H).
358	6-시클로프로필-N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)니코틴아미드  아민-3; RCOIm: (6-시클로프로필피리딘-3-일)(1H-이미다졸-1-일)메탄온 HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 8-56% MeCN/H_2O (10

[2032]

	mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 회백색 고체 (14.8 mg, 15%). LCMS: m/z =528 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.65 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.34 (dp, 3H), 6.54 (t, 1H), 4.77 (td, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.13-0.99 (m, 4H).
359	2-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)벤즈아미드  아민-1; RCOIm: (2-플루오로페닐)(1H-이미다졸-1-일)메탄온 HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 8-56% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 회백색 고체 (16.3 mg, 17%). LCMS: m/z =455 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.62 (d, 1H), 9.35 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.95-7.83 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (qd, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.44-7.29 (m, 5H), 4.11 (s, 3H), 4.01 (s, 3H).

[2033]

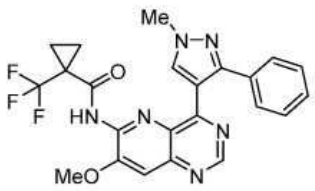
[2034] **실시예 360**: N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드



[2035]

[2036] 불활성 질소 분위기로 퍼지되고 유지된 20-mL 압력 탱크 반응기에 1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드(**제조 76**, 30 mg, 0.168 mmol), 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**, 70.7 mg, 0.201 mmol), K_2CO_3(46.6 mg, 0.335 mmol), XPhos(7.99 mg, 0.017 mmol), $Pd_2(dba)_3$(15.3 mg, 0.017 mmol) 및 디옥산(5 mL)을 넣고, 결과적으로 얻은 혼합물을 100℃에서 3 h 동안 교반하였다. 반응물을 5 mL의 물을 첨가하여 켄칭시키고, 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20:1 DCM/MeOH)로 정제한 다음, prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5μm; 8-56% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))를 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(6 mg, 7.2%)로 제공하였다. LCMS: *m/z* = 495 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.59(s, 1H), 9.31(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.51(dq, 2H), 7.33(dt, 3H), 4.10(s, 3H), 4.00(s, 3H).

[2037] **실시예 361**: N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드

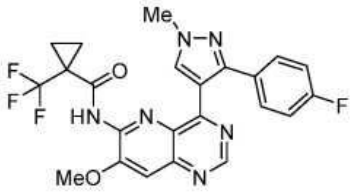


[2038]

[2039] 불활성 질소 분위기로 퍼지되고 유지된 20-mL 압력 탱크 반응기에 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**, 70 mg, 0.199 mmol), 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드(**제조 68**, 36.6 mg, 0.239 mmol), K_2CO_3(55.4 mg, 0.398 mmol), $Pd_2(dba)_3$(18.2 mg, 0.020 mmol),

XPhos(9.49 mg, 0.020 mmol) 및 디옥산(5 mL)을 넣고, 결과적으로 얻은 용액을 100℃에서 3 h 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O(5 mL)를 첨가하여 켄칭시키고, DCM(3x10 mL)으로 추출하였다. 합친 추출물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20:1 DCM/MeOH)로 정제한 다음, prep-HPLC 컬럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5μm; 30-50% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(23.9 mg, 25.6%)로 제공하였다. LCMS: *m/z* = 469 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.79(brs, 1H), 9.17(s, 1H), 8.88(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.51-7.48(m, 2H), 7.33-7.31(m, 3H), 4.08(s, 3H), 3.99(s, 3H), 1.62(m, 2H), 1.48-1.47(m, 2H).

[2040] **실시예 362**: N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드

[2041] 

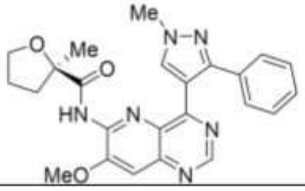
[2042] 디옥산(10 mL) 중의 6-클로로-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 238**, 120 mg, 0.324 mmol), 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드(**제조 68**, 59.4 mg, 0.388 mmol), Cs_2CO_3(158 mg, 0.485 mmol), BINAP Pd G2(25 mg, 0.027 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5μm; 46-76% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(36.7 mg, 23%)로 제공하였다. LCMS: *m/z* = 487 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.77(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.89(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.60-7.50(m, 2H), 7.21-7.10(m, 2H), 4.08(s, 3H), 3.99(s, 3H), 1.62(s, 2H), 1.54-1.42(m, 2H).

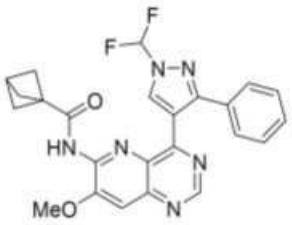
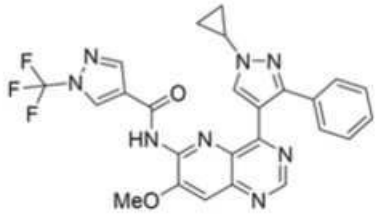
[2043] **실시예 363-371**

[2044] 표제 화합물은 **실시예 362**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 적절한 클로로피리도[3,2-d]피리미딘(할라이드) 및 아미드($RCONH_2$)로부터 제조하였다.

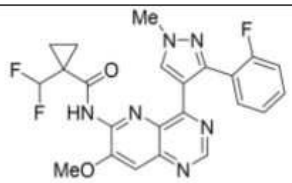
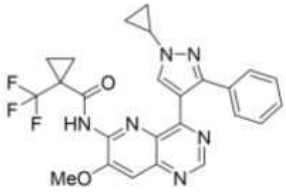
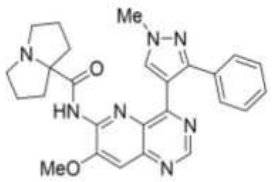
[2045] 할라이드-A: 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**); 할라이드-B: 6-클로로-4-(1-(디플루오로메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 244**); 할라이드-C: 6-클로로-4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 237**); 할라이드-D: 6-클로로-4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 245**); 할라이드-E: 6-클로로-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 240**); 할라이드-F: 6-클로로-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘 (**제조 239**)

[2046]

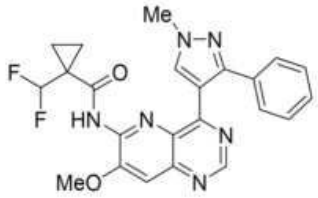
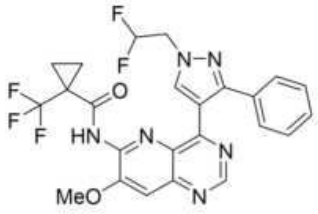
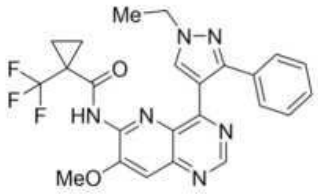
실시예 번호	명칭/구조/할라이드/$RCONH_2$/데이터
363	(R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-2-메틸테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 

	할라이드-A; $RCONH_2$: (R)-2-메틸테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 (**제조 67**) Prep-TLC: 30:1 DCM/MeOH 백색 고체 (8.1 mg, 9%). LCMS: m/z = 445 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 10.11 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.68-7.54 (m, 3H), 7.37 (dd, 3H), 4.16-4.03 (m, 8H), 2.59 (t, 1H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.62 (s, 3H).
364	N-(4-(1-(디플루오로메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드  할라이드-B; $RCONH_2$: 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드 (**제조 70**) HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 23-72% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (8.4 mg, 23%). LCMS: m/z = 463 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.78 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.22-7.76 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.17 (s, 6H).
365	N-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드  할라이드-D; $RCONH_2$: 1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드 (**제조 76**) HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 24-66% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (5.2 mg, 13%). LCMS: m/z = 521 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.56 (s, 1H), 9.32 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).
366	1-(디플루오로메틸)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)시클로프로판-1-카르복스아미드

[2047]

	 할라이드-A; $RCONH_2$: 1-(디플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드 (**제조 69**) HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 38-58% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (31.3 mg, 21%). LCMS: m/z = 459 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.69-9.56 (m, 2H), 8.76 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53-7.39 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.38 (t, 1H), 4.11 (s,3H), 4.06 (s, 3H), 1.30-1.27 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 2H).
367	N-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드  할라이드-D; $RCONH_2$: 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드 (**제조 68**) HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 51-71% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (10.9 mg, 16%). LCMS: m/z = 495 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.72 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.34 (dd, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 1.64 (s, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.09 (m, 2H).
368	N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복스아미드  할라이드-A; $RCONH_2$: 테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복스아미드 (**제조 60**) HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 24-64% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (35.1 mg, 26%). LCMS: m/z = 470 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.46 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59-7.49 (m,

[2048]

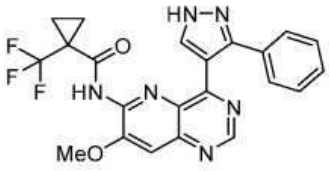
	2H), 7.42-7.29 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.19 (dt, 2H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.29-2.14 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 4H), 1.72 (dd, 1H).
369	1-(디플루오로메틸)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)시클로프로판-1-카르복스아미드  할라이드-A; $RCONH_2$: 1-(디플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드 (**제조 69**) HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 22-62% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (16.3 mg, 16%). LCMS: m/z = 451 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.66 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.33 (dd, 3H), 6.41 (t, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.48 (d, 2H), 1.32-1.21 (m, 2H).
370	N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드  할라이드-E; $RCONH_2$: 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드 (**제조 68**) HPLC: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5μm; 47-67% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (50.7 mg, 40%). LCMS: m/z = 519 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.63 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.38 (dq, 2H), 7.21 (p, 3H), 6.66-6.18 (m, 1H), 4.64 (td, 2H), 1.57-1.28 (m, 4H).
371	N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드  할라이드-F; $RCONH_2$: 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드 (**제조 68**)

[2049]

	HPLC: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 20 x 250 mm, 5μm; 52-82% MeCN/H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH) 백색 고체 (18.3 mg, 28%). LCMS: m/z = 467 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.75 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.33 (dd, 3H), 4.28 (q, 2H), 4.10 (s, 3H), 1.65-1.43 (m, 7H).

[2050]

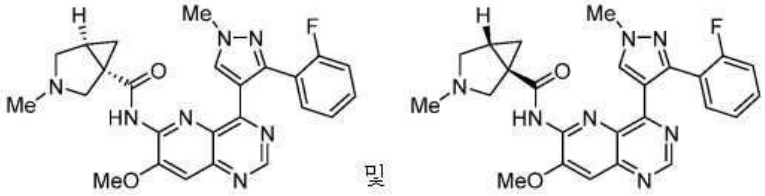
[2051] **실시예 372**: N-(7-메톡시-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드

[2052] 

[2053] 파트 1. N-(7-메톡시-4-(3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드는 6-클로로-7-메톡시-4-(3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 234**) 및 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드(**제조 68**)로부터 황색 고체(35 mg, 68%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 539 $[M+H]^+$

[2054] 파트 2: HCl/MeOH(4 M, 4 mL)를 디옥산(8 mL) 중의 N-(7-메톡시-4-(3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드(파트 1, 35 mg)에 첨가하고, 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS, 20 x 250 mm, 5 μm; 52-82% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(6.8 mg)로 제공하였다. LCMS: m/z = 455 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.48(s, 1H), 9.70(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.88(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.55-7.49(m, 2H), 7.36(s, 3H), 4.08(s, 3H), 1.60(s, 2H), 1.56-1.42(m, 2H).

[2055] **실시예 373 및 374**: (1S,5S)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

[2056] 

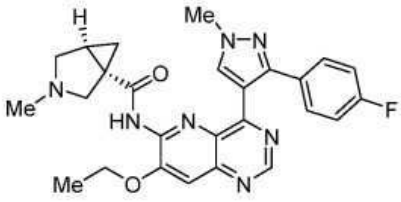
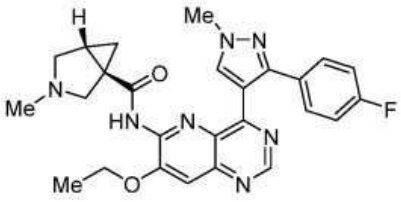
[2057] 파트 1. TFA를 rt에서 DCM 중의 tert-부틸 1-((4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 258**, 100 mg, 0.178 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 DCM(10 mL)에 용해하였다. 여기에 HCHO 및 $NaBH(OAc)_3$(75.4 mg, 0.356 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(3x 50 mL)로 추출하고, 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm; 26-53% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 백색 고체(50 mg)로 제공하였고, 이것을 파트 2에서 사용하였다.

[2058] 파트 2. N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 1, 50 mg)를 키랄-SFC(CHIRAL ART Amylose-C NEO 30 x 250 mm, 5 μm; CO_2 중의 40% MeOH(0.1% 2M NH_3-MeOH)로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[2059] 피크 1, 백색 고체(7.3 mg); **실시예 373**: (1S,5S)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 474 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.74(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.54-7.48(m, 1H), 7.44-7.38(m, 1H), 7.27-7.21(m, 1H), 7.17-7.10(m, 1H), 4.07(s, 3H), 4.00(s, 3H), 3.25(d, 1H), 2.94(d, 1H), 2.73-2.68(m, 1H), 2.45-2.38(m, 1H), 2.30-2.25(m, 3H), 2.14-2.08(m, 1H), 1.41-1.38(m, 1H), 1.34-1.30(m, 1H).

[2060] 피크 2, 백색 고체(12.1 mg); **실시예 374**: (1R,5R)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 474 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.25 (d, 1H), 2.94 (d, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 3H), 2.14-2.08(m, 1H), 1.41-1.38(m, 1H), 1.34-1.30(m, 1H).

[2061] **실시예 375 및 376**: (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

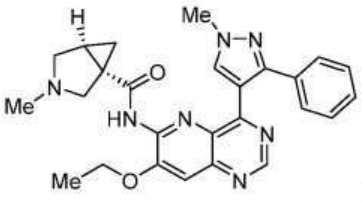
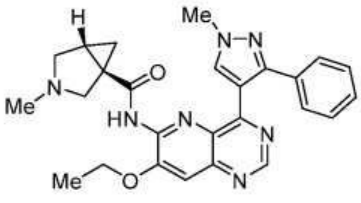
[2062]  및 

[2063] 표제 화합물은 **실시예 373 및 374**에 대해 기술된 것과 유사한 2-파트 절차를 사용하여 tert-부틸 1-((7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 259**)로부터 제조하였다.

[2064] 피크 1, 백색 고체(68.8 mg, 46%); **실시예 375**: (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 488 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.35(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.84(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.62-7.50(m, 2H), 7.26-7.09(m, 2H), 4.34(q, 2H), 3.98(s, 3H), 3.23(d, 1H), 2.95(d, 1H), 2.68(d, 1H), 2.39(dd, 1H), 2.30(s, 3H), 2.09(q, 1H), 1.51-1.36(m, 4H), 1.32(dd, 1H).

[2065] 피크 2, 백색 고체(53.4 mg, 36%); **실시예 376**: (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 488 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: δ 9.35(s, 1H), 9.26(s, 1H), 8.84(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.56(m, 2H), 7.26-7.10(m, 2H), 4.34(q, 2H), 3.98(s, 3H), 3.24(d, 1H), 2.95(d, 1H), 2.69(d, 1H), 2.42(s, 1H), 2.30(s, 3H), 2.10(s, 1H), 1.52-1.37(m, 4H), 1.32(dd, 1H).

[2066] **실시예 377 및 378**: (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

[2067]  및 

[2068] 파트 1. RuPhos Pd(59.3 mg, 71 μmol) 및 Cs_2CO_3(345 mg, 1.06 mmol)를 rt에서 디옥산(10 mL) 중의 6-클로로-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 231**, 260 mg, 0.710 mmol) 및 tert-부

틸 1-카르바모일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 65**, 239 mg, 1.06 mmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 N_2 하에 16 h 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(3x 100 mL), 포화 염수(100 mL)로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 tert-부틸 1-((7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트를 황색 고체(260 mg, 66%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 556 $[M+H]^+$.

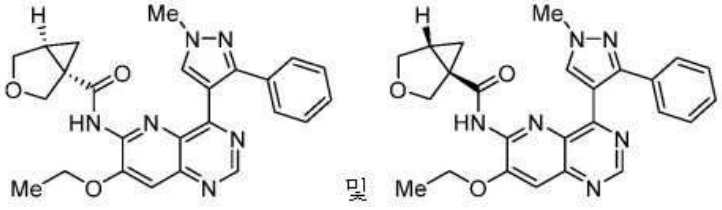
[2069] 파트 2: TFA(2 mL)를 DCM(4 mL) 중의 tert-부틸 1-((7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(파트 1, 240 mg, 0.431 mmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(10:1 DCM/MeOH)로 정제하여 N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 황색 고체(160 mg, 82%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 456$[M+H]^+$.

[2070] 파트 3. $NaBH(OAc)_3$(174 mg, 0.822 mmol)을 DCM(10 mL) 중의 N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 2, 150 mg, 0.329 mmol) 및 HCHO(98.4 mg, 3.28 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5 μm; 19-58% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 백색 고체(100 mg, 65%)로 제공하였다. 표제 화합물을 키랄-HPLC(CHIRAL ART Cellulose-SC, 20 x 250 mm, 5 μm; 10% IPA/(3:1 Hex/DCM (0.5% 2M NH_3-MeOH)에 의해 N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 3, 100 mg)로부터 얻었다.

[2071] 피크 1, 백색 고체(44 mg, 44%); **실시예 377**: (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 470 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.29 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51(dd, 2H), 7.33(dd, 3H), 4.35(q, 2H), 3.99(s, 3H), 3.3-3.26(m, 1H), 2.95-2.61(m, 2H), 2.42(s, 1H), 2.31(s, 3H), 2.11(s, 1H), 1.52-1.33(m, 5H).

[2072] 피크 2, 백색 고체(41.1 mg, 41%); **실시예 378**: (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 470 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.28(d, 2H), 8.83(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.51(dd, 2H), 7.33(dd, 3H), 4.34(q, 2H), 3.99(s, 3H), 3.24(d,1H), 2.95(d, 1H), 2.69(d, 1H), 2.42(s, 1H), 2.30(s, 3H), 2.11(dd, 1H), 1.46-1.32(m, 5H).

[2073] **실시예 379 및 380**: (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

[2074] 

[2075] 파트 1. RuPhos Pd(45.6 mg, 54.6 μmol) 및 Cs_2CO_3(13.3 mg, 40.9 μmol)를 rt에서 디옥산(10 mL) 중의 6-클로로-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 231**, 200 mg, 546 μmol) 및 3-

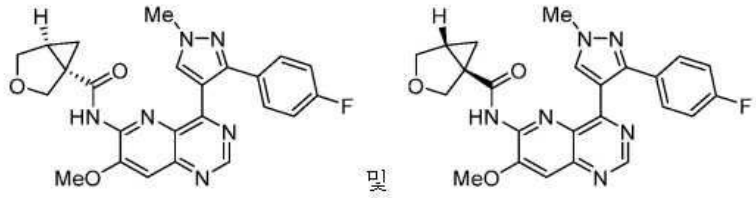
옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(**제조 64**, 104 mg, 818 μmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 N_2 하에 2 h 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(3x 100 mL) 및 포화 염수(100 mL)로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH)로 정제한 다음, prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18, 30 x 150 mm, 5μm; 42-52% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 백색 고체(100 mg, 40%)로 제공하였다.

[2076] 파트 2. N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 1, 100 mg, 0.219 mmol)를 prep-HPLC로 정제하여 다음을 제공하였다:

[2077] 피크 1, 백색 고체(15.7 mg, 16%); **실시예 379**: (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 457 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.48(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.85(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.55-7.45(m, 2H), 7.36-7.28(m, 3H), 4.34(q, 2H), 4.10-3.96(m, 5H), 3.79(s, 2H), 2.32(s, 1H), 1.59-1.40(m, 4H), 0.98(t, 1H).

[2078] 피크 2, 백색 고체(20 mg, 20%); **실시예 380**: (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 457 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.48(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.85(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.50(dd, 2H), 7.32(dd, 3H), 4.34(q, 2H), 4.10-3.96(m, 5H), 3.79(s, 2H), 2.32(s, 1H), 1.54(dd, 1H), 1.46(t, 3H), 0.98(t, 1H).

[2079] **실시예 381 및 382**: (1S,5S)-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



[2080] 및

[2081] 파트 1. 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산(54.8 mg, 0.428 mmol)의 혼합물에 THF(10 mL) 중의 TEA(216 mg, 2.14 mmol)를 첨가하고, 0℃에서 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드(104 mg, 0.428 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2 h 동안 교반하였다. 여기에 4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 218**, 150 mg, 0.428 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 염수(2x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5μm; 8-56% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 황색 고체로 제공하였다.

[2082] 파트 2. N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 1, 80 mg, 0.173 mmol)를 키랄-HPLC(CHIRALPAK IG, 20 x 250 mm, 5 μm; 5% EtOH/(Hex/DCM = 3:1 (0.5% 2M NH_3-MeOH))로 정제하여 다음을 제공하였다:

[2083] 피크 1, 백색 고체(21.5 mg, 27%); **실시예 381**, (1S,5S)-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-

1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 461 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.53 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.62-7.40(m, 2H), 7.15(t, 2H), 4.18-3.92(m, 8H), 3.86-3.69(m, 2H), 2.34(dd, 1H), 2.08(s, 0H), 1.54(d, 1H), 0.97(t, 1H).

[2084] 피크 2, 백색 고체(17.7 mg, 22%); **실시예 382**, (1R,5R)-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 461 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.88(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.64-7.42(m, 2H), 7.16(d, 2H), 4.12-3.96(m, 8H), 3.79(d, 2H), 2.42-2.27(m, 1H), 2.08(s, 0H), 1.54(d, 1H), 1.23(s, 0H), 0.97(t, 1H).

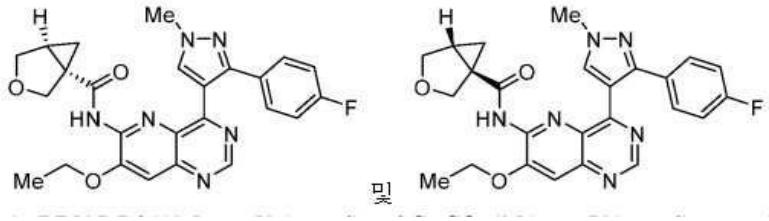
[2085] **실시예 383**: N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-4-(트리플루오로메틸)테트라히드로-2H-피란-4-카르복스아미드



[2086]

[2087] 표제 화합물은 **실시예 381**의 파트 1에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 4-(트리플루오로메틸)테트라히드로-2H-피란-4-카르복실산, 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드 및 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**)으로부터 백색 고체(11 mg, 43%)로 제조하였다. Prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5 μm; 8-56% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH)). LCMS: m/z = 513 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.36(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.83(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.48(dd, 2H), 7.31(dt, 3H), 4.05-3.94(m, 8H), 3.48(t, 2H), 2.53(m, 2H), 1.86(t, 2H).

[2088] **실시예 384 및 385**: (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



[2089]

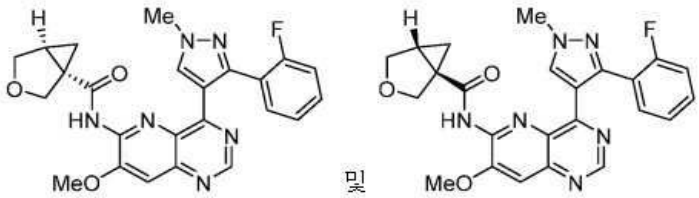
[2090] 파트 1. BINAP Pd(48.5 mg, 52.1 μmol) 및 Cs_2CO_3(254 mg, 781 μmol)를 rt에서 디옥산(10 mL) 중의 6-클로로-7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 232**, 200 mg, 521 μmol) 및 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(**제조 64**, 99.2 mg, 781 μmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 N_2 하에 16 h 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(3x 100 mL) 및 포화 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH)로 정제한 다음, prep-HPLC(XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 x 150 mm, 5 μm; 35-55% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH)로 정제하여 N-(7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 백색 고체(80 mg, 32%)로 제공하였다.

[2091] 파트 2. N-(7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(80 mg, 0.168 mmol)를 prep-Chiral-HPLC(CHIRAL ART Amylose-SA, 20 x 250 mm, 5 μm; 15% EtOH/(Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH))로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[2092] 피크 1, 백색 고체(28.4 mg, 36%); **실시예 384**: (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 475 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.46 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.55(dd, 2H), 7.15(t, 2H), 4.34(q, 2H), 4.10-3.96(m, 5H), 3.85-3.72(m, 2H), 2.31(S, 1H), 1.54(dd, 1H), 1.46(t, 3H), 0.98(t, 1H).

[2093] 피크 2, 백색 고체(25 mg, 31%); **실시예 385**: (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 475 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.46(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.86(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.60-7.50(m, 2H), 7.22-7.09(m, 2H), 4.33(q, 2H), 4.10-3.96(m, 5H), 3.85-3.72(m, 2H), 2.32(s, 1H), 1.54(dd, 1H), 1.46(t, 3H), 0.98(t, 1H).

[2094] **실시예 386 및 387**: (1S,5S)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



[2095] 및

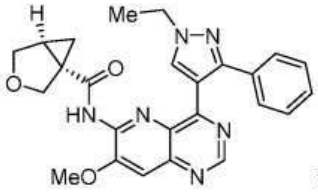
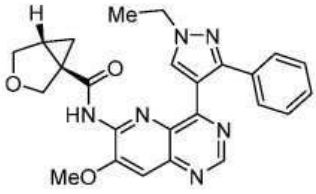
[2096] 파트 1: N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 조 물질을 YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5μm; 28-51% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH)로 정제하는 것을 제외하고는 실시예 232에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 6-클로로-4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 237**) 및 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(**제조 64**)로부터 백색 고체(30 mg)로 제조하였다.

[2097] 파트 2. N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 1)를 키랄-HPLC(CHIRALPAK IG, 30 x 250 mm, 5μm; CO_2 중의 35% [50% MeOH/DCM(+0.1% 2M NH_3-MeOH)]로 분리하여 표제 화합물을 황색 고체로 제공하였다.

[2098] **실시예 386**, 피크 1, (8.8 mg): (1S,5S)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 461 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.50 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.52(td, 1H), 7.45-7.38(m, 1H), 7.24(td, 1H), 7.16-7.08(m, 1H), 4.07-4.01(m, 8H), 3.79(d, 2H), 2.38-2.35(m, 1H), 1.55(dd, 1H), 0.98(t, 1H).

[2099] **실시예 387**, 피크 2(6.8 mg): (1R,5R)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 461 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.50(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.77(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.52(td, 1H), 7.45-7.39(m, 1H), 7.24(td, 7.5Hz, 1H), 7.16-7.09(m, 1H), 4.07-4.01(m, 8H), 3.79(d, J = 1.3Hz, 2H), 2.38-2.32(m, 1H), 1.55(dd, 1H), 0.98(t, 1H).

[2100] **실시예 388 및 389**: (1S,5S)-N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

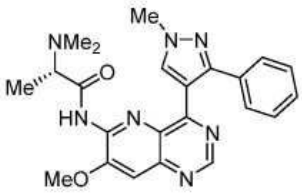
[2101]  및 

[2102] 표제 화합물은 **실시예 386 및 387**에 대해 기술된 것과 유사한 2-파트 공정을 사용하여 6-클로로-4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 239**) 및 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(**제조 64**)로부터 백색 고체로 제조하였다

[2103] **실시예 388**, 피크 1 (21.9 mg): (1S,5S)-N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 457 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.53(s, 1H), 9.29(s, 1H), 8.86(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.56-7.49(m, 2H), 7.38-7.28(m, 3H), 4.27(q, 2H), 4.07(s, 5H), 3.78(d, 2H), 2.33(s, 1H), 1.60-1.49(m, 4H), 0.97(t, 1H).

[2104] **실시예 389**, 피크 2 (11.9 mg): (1R,5R)-N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(4-(1-에틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 457 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.53(s, 1H), 9.29(s, 1H), 8.86(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.56-7.48(m, 2H), 7.38-7.27(m, 3H), 4.27(q, 2H), 4.10-3.97(m, 5H), 3.78(d, 2H), 2.37-2.29(m, 1H), 1.60-1.49(m, 4H), 0.97(t, 1H).

[2105] **실시예 390**: (S)-2-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)프로펜아미드

[2106] 

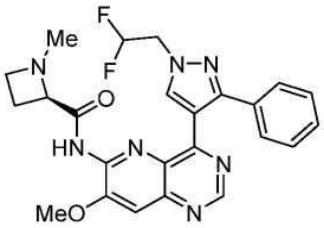
[2107] 파트 1. 디옥산(5 mL) 중의 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**, 100 mg, 0.284 mmol), tert-부틸 (S)-(1-아미노-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트(53 mg, 0.284 mmol), $Pd_2(dba)_3CHCl_3$(29 mg, 0.028 mmol), XPhos(13.5 mg, 0.028 mmol), K_2CO_3(78 mg, 0.568 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3 h 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 5% MeOH/DCM)로 정제하여 tert-부틸 (S)-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트를 백색 고체(80 mg, 56%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 504 $[M+H]^+$.

[2108] 파트 2. TFA(2 mL)를 DCM(5 mL) 중의 tert-부틸 (S)-(1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트(파트 1, 80 mg, 0.158 mmol)의 용액에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시켜서 (S)-2-아미노-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)프로펜아미드를 백색 고체(50 mg, 78%)로 제공하였고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: m/z = 404 $[M+H]^+$.

[2109] 파트 3. DCM(3 mL) 중의 (S)-2-아미노-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)프로펜아미드 백색 고체(50 mg, 0.124 mmol), HCHO(1 mL)의 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 여기에 $NaBH(OAc)_3$(52 mg, 0.248 mmol)을 첨가하고, 추가로 3 h 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-HPLC(Xbridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm; 23-35% MeCN/H_2O(10

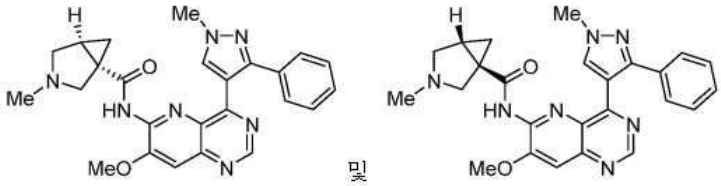
mM NH_4HCO_3 + 0.1%NH_4OH))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(3.5 mg, 6.5%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 432 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.64(s, 1H), 9.84(s, 1H), 8.79(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.55(dd, 2H), 7.36(dd, 3H), 4.13(s, 3H), 4.01(s, 3H), 3.47(t, 1H), 2.35(s, 6H), 1.26(d, 3H).

[2110] **실시예 391**: (R)-N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸아제티딘-2-카르복스아미드

[2111] 

[2112] 표제 화합물은 **실시예 390**에 대해 기술된 것과 유사한 3-파트 절차를 사용하여 6-클로로-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 240**) 및 tert-부틸 (R)-2-카르바모일아제티딘-1-카르복실레이트로부터 백색 고체(22 mg, 34%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 480 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.56(s, 1H), 9.82(s, 1H), 8.70(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.43(dt, 2H), 7.25(dd, J = 4.9, 1.9Hz, 3H), 6.83-5.91(m, 1H), 4.61(td, 2H), 4.03(s, 3H), 3.62(t, 1H), 3.40-3.26(m, 1H), 2.93(q, 1H), 2.30(s, 4H), 2.23-1.87(m, 1H).

[2113] **실시예 392 및 393**: (1S,5S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

[2114] 

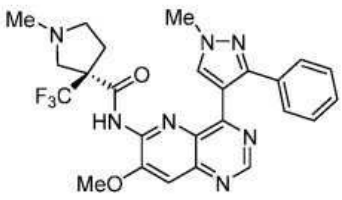
[2115] 파트 1. 표제 화합물의 라세미 혼합물은 **실시예 390**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**) 및 tert-부틸 1-카르바모일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 65**)로부터 제조하였다.

[2116] 파트 2. 표제 화합물을 키랄-HPLC(CHIRAL ART Cellulose-SC, 20 x 250 mm, 5 μm; 5% IPA/MtBE(0.5% 2M NH_3-MeOH))에 의해 파트 1의 화합물로부터 얻어서 다음을 제공하였다:

[2117] 피크 1, (백색 고체, 1.2 mg), **실시예 392**: (1S,5S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 456 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9.51(s, 1H), 8.78(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.58-7.51(m, 2H), 7.37(ddd, 3H), 4.17(s, 3H), 4.08(s, 3H), 3.38(d, 1H), 3.09(d, 1H), 2.89(d, 1H), 2.61(dd, 1H), 2.44(s, 3H), 2.22(m, 1H), 1.53(m, 1H), 1.47(m, 1H), 1.37-1.29(m, 4H).

[2118] 피크 2, (백색 고체, 1.3 mg), **실시예 393**: (1R,5R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 456 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.32(d, 2H), 8.85(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.56-7.49(m, 2H), 7.34(dd, 3H), 4.08(s, 3H), 3.99(s, 3H), 3.25(d, 1H), 2.95(d, 1H), 2.70(s, 1H), 2.44-2.37(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.12(m, 1H), 1.41(m, 1H), 1.32(m, 1H), 1.24(s, 1H).

[2119] **실시예 394 및 395**: (R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-3-카르복스아미드 및 (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-3-카르복스아미드



및



[2120]

[2121] 표제 화합물은 **실시예 392 및 393**에 대해 기술된 것과 유사한 2-파트 방법을 사용하여 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**) 및 tert-부틸 3-카르바모일-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트(**제조 298**)로부터 제조하였다. 키랄-HPLC(CHIRAL ART Cellulose-SC, 20 x 250 mm, 5 μm; 2% EtOH/MtBE(0.1% DEA))는 다음을 제공하였다:

[2122] 피크 1, (백색 고체, 6.4 mg), **실시예 394**: (R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-3-카르복스아미드 또는 (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-3-카르복스아미드. LCMS: m/z = 512 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.82(s, 1H), 9.70(s, 1H), 8.79(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.53(dd, 2H), 7.34(dd, 3H), 4.11(s, 3H), 3.98(s, 3H), 3.50(m, 1H), 3.22(s, 1H), 2.59(m, 1H), 2.54(m, 3H), 2.40(m, 3H).

[2123] 피크 2, (백색 고체, 8.2 mg), **실시예 395**: (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-3-카르복스아미드 또는 (R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-3-카르복스아미드. LCMS: m/z = 512 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.82(s, 1H), 9.70(s, 1H), 8.79(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.58-7.49(m, 2H), 7.40-7.30(m, 3H), 4.11(s, 3H), 3.98(s, 3H), 3.50(m, 1H), 3.22(s, 1H), 2.59(m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.48-2.34(m, 3H).

[2124] **실시예 396 및 397**: (1R,5R)-N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1S,5S)-N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



및



[2125]

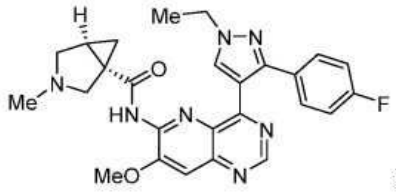
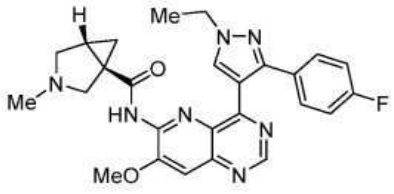
[2126] 표제 화합물은 **실시예 392 및 393**에 대해 기술된 것과 유사한 2-파트 방법을 사용하여 6-클로로-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 240**) 및 tert-부틸 1-카르바모일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 65**)로부터 제조하였다. 키랄-HPLC(CHIRALPAK AD-H, 20 x 250 mm, 5 μm; 10% IPA/Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH))은 다음을 제공하였다:

[2127] 피크 1, (백색 고체, 11.2 mg), **실시예 396**: (1R,5R)-N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 506 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.34 (d, 2H), 8.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.35 (dt, 3H), 6.78-6.26 (m, 1H), 4.75 (td, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.23 (d, 1H), 2.94 (d, 1H), 2.67 (d, 1H), 2.39 (dd, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.60-

1.29 (m, 2H)

[2128] 피크 2, (백색 고체, 10.1 mg), **실시예 397**: (1R,5R)-N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 506 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.34(d, J = 11.2Hz, 2H), 8.90(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.60-7.47(m, 2H), 7.35(dt, J = 4.5, 2.8Hz, 3H), 6.56(s, 1H), 4.75(td, J = 15.0, 3.8Hz, 2H), 4.08(s, 3H), 3.23(d, J = 8.5Hz, 1H), 2.94(d, J = 8.9Hz, 1H), 2.66(s, 1H), 2.51(p, J = 1.9Hz, 1H), 2.39-2.21(m, 3H), 2.09(ddd, J = 8.4, 5.0, 3.4Hz, 1H), 1.49-1.23(m, 02H).

[2129] **실시예 398 및 399**: (1S,5S)-N-(4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

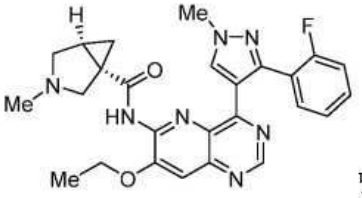
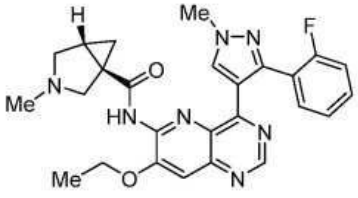
[2130]  및 

[2131] 표제 화합물은 **실시예 392 및 393**에 대해 기술된 것과 유사한 2-파트 방법을 사용하여 6-클로로-4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 299**) 및 tert-부틸 1-카르바모일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 65**)로부터 제조하였다. 키랄-HPLC(CHIRALPAK IC-3, 4.6 x 50 mm, 3μm; 7% IPA/(3:1 Hex/DCM (+0.5% 2M NH_3-MeOH)))는 다음을 제공하였다:

[2132] 피크 1, (회백색 고체, 4.8 mg), **실시예 398**: (1S,5S)-N-(4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 488 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.43(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.85(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.63-7.53(m, 2H), 7.21-7.11(m, 2H), 4.26(q, 2H), 4.08(s, 3H), 3.32-3.21(m, 1H), 2.94(d, 1H), 2.68(s, 1H), 2.40(s, 1H), 2.30(s, 3H), 2.10(s, 1H), 1.56(t, 3H), 1.40(t, 1H), 1.32(s, 1H).

[2133] 피크 1, (회백색 고체, 5.4 mg), **실시예 399**: (1R,5R)-N-(4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 488 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.43(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.85(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.63-7.54(m, 2H), 7.21-7.11(m, 2H), 4.26(q, 2H), 4.08(s, 3H), 3.27(d, 1H), 2.94(d, 1H), 2.69(s, 1H), 2.40(s, 1H), 2.30(s, 3H), 2.09(s, 1H), 1.56(t, 3H), 1.40(t, 1H), 1.31(s, 1H).

[2134] **실시예 400 및 401**: (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

[2135]  및 

[2136] 표제 화합물은 **실시예 392 및 393**에 대해 기술된 것과 유사한 2-파트 방법을 사용하여 6-클로로-7-에톡시-4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 233**) 및 tert-부틸 1-카르바모일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 65**)로부터 제조하였다. 라세미체를 키랄-HPLC(CHIRALPAK IG, 30 x 250 mm, 5 μm; CO_2 중의 50% MeOH(+0.1% 2M NH_3-MeOH))로 정제하여 다음을 제공하였다:

[2137] 피크 1, (백색 고체, 8 mg), **실시예 400**: (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 488 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.53(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.73(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.53-7.48(m, 1H), 7.49-7.39(m, 1H), 7.24(t, 1H), 7.14(t, 1H), 4.35(q, 2H), 4.01(s, 3H), 3.24(d, 1H), 2.95(d, 1H), 2.69(d, 1H), 2.42-2.38(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.14-2.08(m, 1H), 1.47(t, 3H), 1.43-1.41(m, 1H), 1.35-1.31(m, 1H).

[2138] 피크 2, (백색 고체, 10.3 mg), **실시예 401**: (1R,5R)-N-(7-에톡시-4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(7-에톡시-4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 488 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.53(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.73(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.53-7.48(m, 1H), 7.49-7.39(m, 1H), 7.24(t, 1H), 7.14(t, 1H), 4.35(q, 2H), 4.01(s, 3H), 3.24(d, 1H), 2.95(d, 1H), 2.69(d, 1H), 2.42-2.38(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.14-2.08(m, 1H), 1.47(t, 3H), 1.43-1.41(m, 1H), 1.35-1.31(m, 1H).

[2139] **실시예 402**: 3-(디메틸아미노)-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드

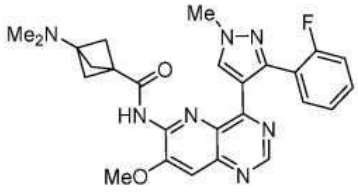
[2140] 

[2141] 파트 1. 디옥산(10 mL) 중의 6-클로로-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 238**, 130 mg, 0.351 mmol), tert-부틸 (3-카르바모일바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트(**제조 63**, 79.4 mg, 0.351 mmol), K_2CO_3(114 mg, 0.351 mmol), BINAP Pd G2(5 mg, 5.33 μmol)를 100℃에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 tert-부틸 (3-((4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트를 황색 고체(80 mg, 41%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 560 $[M+H]^+$.

[2142] 파트 2. DCM(10 mL) 및 TFA(3 mL) 중의 tert-부틸 (3-((4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트(파트 1, 80 mg, 0.143 mmol)의 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 포화 Na_2CO_3으로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 3-아미노-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드를 황색 고체(50 mg, 83%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 460 $[M+H]^+$.

[2143] 파트 3. MeOH(10 mL) 중의 3-아미노-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드(파트 2, 40 mg, 0.087 mmol), 포름알데히드(35% 수성, 0.2 mL)에 $NaBH_4$(9.87 mg, 0.261 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭시키고, 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-HPLC(Xselect CSH C18 OBD, 30 x 150 mm 5 μm, 5-35% MeCN/H_2O(0.1% HCO_2H))로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(3.8 mg)로 제공하였다. LCMS: m/z = 488 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.50(d, 2H), 8.84(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.61-7.53(m, 2H), 7.16(t, 2H), 4.04(d, 6H), 2.12(d, 12H).

[2144] **실시예 403**: 3-(디메틸아미노)-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드

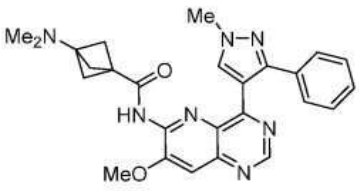


[2145]

[2146] 파트 1. 디옥산(10 mL) 중의 6-클로로-4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 237**, 150 mg, 0.405 mmol), tert-부틸(3-카르바모일바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트(**제조 63**, 137 mg, 0.607 mmol), Cs_2CO_3(197 mg, 0.607 mmol), BINAP Pd G2(37 mg, 40.5 μmol)를 100℃에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(3x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(25:1 DCM/MeOH)로 정제하여 tert-부틸(3-((4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트를 황색 고체(120 mg, 53%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 560 $[M+H]^+$.

[2147] 파트 2. DCM(10 mL) 및 TFA(3 mL) 중의 tert-부틸 (3-((4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트(파트 1, 120 mg, 0.214 mmol)의 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시켜서 3-아미노-N-(4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드를 황색 고체(100 mg로 제공하였고, 이것을 MeOH(10 mL)에 용해하였다. 여기에 $NaCNBH_3$(53.9 mg, 214 μmol), HCHO(0.2 mL) 및 AcOH(0.5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x50 mL)로 추출하고, 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 11-54% MeCN/H_2O(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(10.9 mg, 10%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 488 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.64(s, 1H), 9.48(s, 1H), 8.74(s, 1H), 7.70(s ,1H), 7.51(td, 1H), 7.43(m, 1H), 7.24(t, 1H), 7.15(t, 1H), 4.09(s, 3H), 4.02(s, 3H), 2.16(s, 6H), 2.10(s, 3H).

[2148] **실시예 404**: 3-(디메틸아미노)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드



[2149]

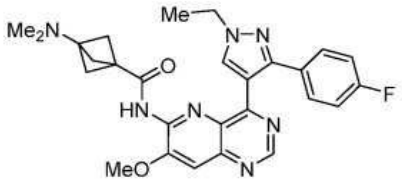
[2150] 파트 1. 디옥산(10 mL) 중의 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**, 115 mg, 0.326 mmol), tert-부틸 (3-카르바모일바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트(**제조 63**, 110 mg, 0.489 mmol), K_2CO_3(159 mg, 0.489 mmol), BINAP Pd G2(25 mg, 0.027 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3 h 동

안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC 20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 tert-부틸 (3-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트를 황색 고체(100 mg, 56%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 542 $[M+H]^+$.

[2151] 파트 2. DCM (9 mL) 및 TFA (3 mL) 중의 tert-부틸 (3-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트 (파트 1, 110 mg, 0.125 mmol)의 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 포화 Na_2CO_3으로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH)로 정제하여 3-아미노-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드를 황색 고체(50 mg, 55%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 442 $[M+H]^+$.

[2152] 파트 3. $NaBH_3CN$(12.7 mg, 0.203 mmol)을 MeOH(10 mL) 중의 3-아미노-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드(파트 2, 30 mg, 67.9 μmol), 포름알데히드(35% 수성, 0.3 mL) 및 AcOH(12.7 mg, 0.203 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-HPLC(XSelect CSH C18 OBD, 30 x 150 mm, 5 μm; 5-30% MeCN/H_2O(0.1% HCO_2H))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(1.5 mg, 5%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 470 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.61(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.60-7.54(m, 2H), 7.43(s, 1H), 7.32-7.26(m, 3H), 4.05(s, 6H), 2.33(d, 12H).

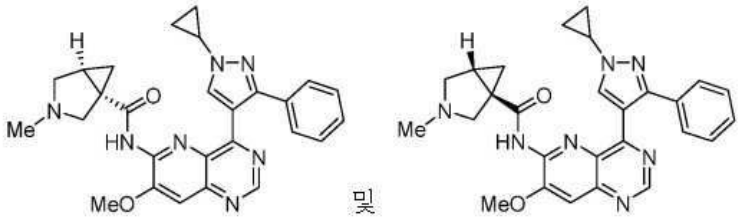
[2153] **실시예 405**: 3-(디메틸아미노)-N-(4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드



[2154]

[2155] 표제 화합물은 **실시예 390**에 대해 기술된 것과 유사한 3-파트 방법을 사용하여 6-클로로-4-(1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 299**) 및 tert-부틸 (3-카르바모일바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트(**제조 63**)로부터 백색 고체(9.8 mg)로 제조하였다. prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5μm; 17-53% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH)). LCMS: m/z = 503 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.55(d, 2H), 8.84(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.63-7.54(m, 2H), 7.22-7.11(m, 2H), 4.27(q, 2H), 4.09(s, 3H) 2.15(s, 6H), 2.08(s, 6H), 1.56(t, 3H).

[2156] **실시예 406 및 407**: (1S,5S)-N-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



[2157]

[2158] 파트 1. 디옥산(6 mL) 중의 6-클로로-4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 245**, 20 mg, 0.053 mmol), tert-부틸 1-카르바모일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 65**, 23.7 mg, 0.105 mmol), BINAP Pd G2(10 mg, 0.016 mmol), Cs_2CO_3(34.2 mg, 0.105 mmol)의 혼합물을 80

℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(35:1 DCM/MeOH)로 정제하여 tert-부틸 1-((4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트를 황색 고체(10 mg, 33%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 568 $[M+H]^+$.

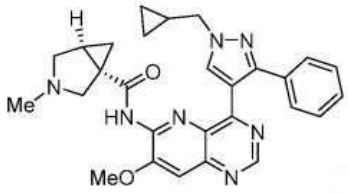
[2159] 파트 2. TFA(2 mL)를 DCM(10 mL) 중의 tert-부틸 1-((4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(파트 1, 40 mg, 0.070 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시켜서 N-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 황색 고체(70 mg, 85%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 468 $[M+H]^+$.

[2160] 파트 3. $NaBH(OAc)_3$(25.2 mg, 0.119 mmol)을 DCM(5 mL) 중의 N-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 2, 70 mg, 0.060 mmol), HCHO(35% 수성, 2 mL)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭시키고, 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-SFC(Chiral ND2, 3 x 100, 3 μm; CO_2 중의 MeOH(0.1% DEA)로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

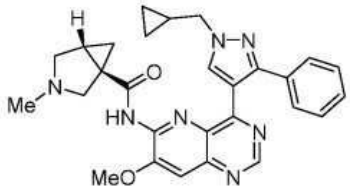
[2161] 피크 1, (백색 고체, 3.2 mg), **실시예 406**: (1S,5S)-N-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 482 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.61(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.63(dd, 2H), 7.48(s, 1H), 7.35(dd, 3H), 4.12(s, 3H), 3.81(tt, 1H) , 2.36(d, 8H), 1.48(s, 2H), 1.26(s, 2H), 1.17-1.04(m, 2H).

[2162] 피크 2, (백색 고체, 5.9 mg), **실시예 407**: (1R,5R)-N-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(4-(1-시클로프로필-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 482 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.63(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.63(dd, 2H), 7.48(s, 1H), 7.35(dd, 3H), 4.12(s, 3H), 3.80(tt, 1H), 3.50-2.72(m, 3H), 2.48(s, 4H), 2.21(s, 1H), 1.49(dd, 3H), 1.26(s, 1H), 1.16-1.03(m, 2H).

[2163] **실시예 408 및 409**: (1S,5S)-N-(4-(1-(시클로프로필메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(4-(1-(시클로프로필메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



및



[2164]

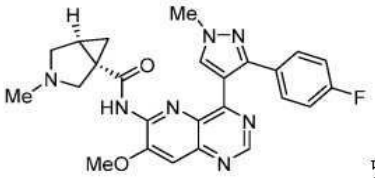
[2165] 표제 화합물은 **실시예 406 및 407**에 대해 기술된 것과 유사한 3-파트 절차를 사용하여 6-클로로-4-(1-(시클로프로필메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 246**) 및 tert-부틸 1-카르바모일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 65**)로부터 백색 고체로 제조하였다. 키랄-SFC(Chiral ART Amylose-C NEO, 30 x 250 mm, 5 μm; CO_2 중의 35% MeOH(0.1% 2M NH_3/MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2166] 피크 1, (백색 고체, 3.5 mg), **실시예 409**: (1S,5S)-N-(4-(1-(시클로프로필메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(4-(1-(시클로프로필메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로

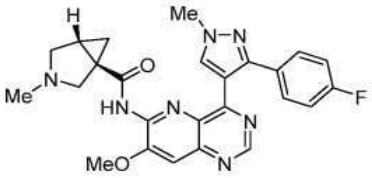
[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 496 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.72(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.64(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.35(m, 3H), 4.20-4.09(m, 5H), 3.33(s, 1H), 3.09(s, 1H), 2.77(s, 1H), 2.30(m, 5H), 1.49(s, 2H), 1.26(s, 1H), 0.75-0.63(m, 2H), 0.55(m, 2H).

[2167] 피크 2, (백색 고체, 6.1 mg), **실시예 408**: (1R,5R)-N-(4-(1-(시클로프로필메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(4-(1-(시클로프로필메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 496 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.71(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.64(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.35(m, 3H), 4.20-4.09(m, 5H), 3.39(s, 1H), 3.12(s, 1H), 2.82(s, 1H), 2.47(s, 4H), 2.16(s, 1H), 1.49(s, 2H), 1.26(s, 1H), 0.75-0.59(m, 2H), 0.59-0.50(m, 2H).

[2168] **실시예 410 및 411**: (1S,5S)-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



[2169] 및

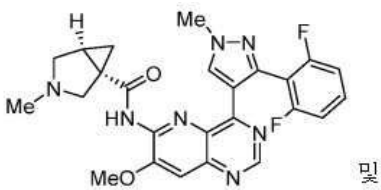


[2170] 표제 화합물은 **실시예 406 및 407**에 대해 기술된 것과 유사한 3-파트 절차를 사용하여 6-클로로-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 238**) 및 tert-부틸 1-카르바모일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 65**)로부터 백색 고체로 제조하였다. 키랄-HPLC(Chiral ART Cellulose-SC, 20 x 250 mm, 5 μm; 10% IPA/(3:1 Hex/DCM(0.5% 2M NH_3-MeOH))로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

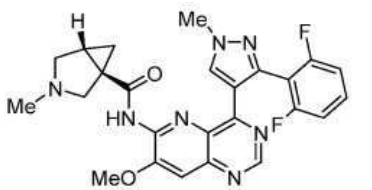
[2171] 피크 1, (담황색 고체, 7.3 mg), **실시예 410**: (1S,5S)-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 474 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.35 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.57(d, 2H), 7.15(t, 2H), 4.03(d, 6H), 3.24(d, 1H), 2.94(d, 1H), 2.68(d, 1H), 2.40(dd, 1H), 2.30(s, 3H), 2.11(m, 1H), 1.43-1.26(m, 2H), 1.23(s, 1H).

[2172] 피크 2, (백색 고체, 4.5 mg), **실시예 411**: (1R,5R)-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 474 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, 400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.35(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.85(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.57(d, 2H), 7.15(t, 2H), 4.07(s, 3H), 3.98(s, 3H), 3.24(d, 1H), 2.94(d, 1H), 2.68(d, 1H), 2.40(dd, 1H), 2.30(s, 3H), 2.10(m, 1H), 1.43-1.26(m, 2H).

[2173] **실시예 412 및 413**: (1S,5S)-N-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



[2174] 및

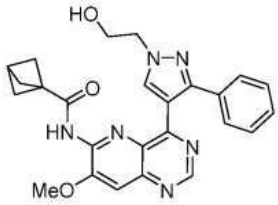


[2175] 표제 화합물은 **실시예 406 및 407**에 대해 기술된 것과 유사한 3-파트 절차를 사용하여 6-클로로-4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 243**) 및 tert-부틸 1-카르바모일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 65**)로부터 백색 고체로 제조하였다. 라세미체를 키랄-SFC(Chiralpak IE, 20 x 250 mm, 5 μm; 40% IPA/Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH))로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2176] 피크 1, (담황색 고체, 5.9 mg), **실시예 412**: (1S,5S)-N-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 492 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9.97(s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.45(tt, 1H), 7.09-6.94(m, 2H), 4.11(d, 6H), 3.39(d, 1H), 3.09(d, 1H), 2.90(d, 1H), 2.62(dd, 1H), 2.44(s, 3H), 2.23(ddd, 1H), 1.57-1.43(m, 2H).

[2177] 피크 2, (담황색 고체, 6 mg), **실시예 413**: (1R,5R)-N-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 492 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9.97(s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.45(tt, 1H), 7.09-6.95(m, 2H), 4.11(d, 6H), 3.38(d, 1H), 3.22(s, 1H), 3.09(d, 1H), 2.89(d, 1H), 2.60(dd, 1H), 2.43(s, 3H), 2.28-2.16(m, 1H), 1.57-1.42(m, 2H).

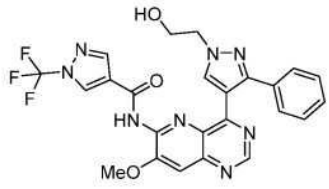
[2178] **실시예 414**: N-(4-(1-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드



[2179]

[2180] HCl/디옥산(4M, 5 mL)을 디옥산(5 mL) 중의 N-(4-(1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드(**제조 261**, 80 mg, 0.140 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18, 30 x 150 mm, 5 μm; 38-48% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(18 mg, 28%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 457 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.58(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.84(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.58-7.49(m, 2H), 7.34(d, 3H), 5.00(t, 1H), 4.28(t, 2H), 4.09(s, 3H), 3.99-3.89(m, 2H), 2.18(s, 6H).

[2181] **실시예 415**: N-(4-(1-(2-히드록시에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드

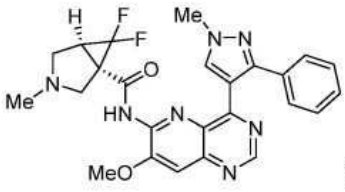


[2182]

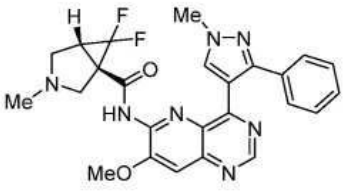
[2183] 표제 화합물은 **실시예 414**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 N-(4-(1-(2-((tert-부틸 디메틸실릴)옥시)에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드(**제조 262**)로부터 백색 고체(13.9 mg)로 제조하였다. 조 생성물을 prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18, 30 x 150 mm, 5 μm; 26-56% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH))로 아우리파이(ourify)하였다. LCMS:

m/z = 525 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.53(s, 1H), 9.26(m, 2H), 8.90(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.53(m, 2H), 7.32(m, 3H), 4.99(t, 1H), 4.29(t, 2H), 4.10(s, 3H), 3.92(q, 2H).

[2184] **실시예 416 및 417**: (1R,5S)-6,6-디플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1S,5R)-6,6-디플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



및



[2185]

[2186] 파트 1. 디옥산(5 mL) 중의 tert-부틸 6,6-디플루오로-1-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 260**, 70 mg, 0.121 mmol)의 용액에 HCl/디옥산(4M, 5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(20:1 MeOH/DCM)로 정제하여 6,6-디플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 황색 고체(50 mg, 86%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 478 $[M+H]^+$.

[2187] 파트 2. DCM(10 mL) 중의 6,6-디플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 1, 50 mg, 0.105 mmol), HCHO(35% 수성, 1 mL)의 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$(44.4 mg, 0.210 mmol)을 첨가하고, rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, 진공에서 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-TLC(25:1 DCM/MeOH)로 정제하여 6,6-디플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 제공하였다. 키랄-SFC(Chiralpak IH, 20 x 250 mm, 5μm; 30% EtOH/Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH))로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2188] 피크 1, (회백색 고체, 3.1 mg), **실시예 416**: (1R,5S)-6,6-디플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5R)-6,6-디플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 492 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.53(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.87(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.50(dd, 2H), 7.32(dd, 3H), 4.04(d, 6H), 2.99(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.29(s, 2H).

[2189] 피크 2, (회백색 고체, 2.1 mg), **실시예 417**: (1S,5R)-6,6-디플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5S)-6,6-디플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 492 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.53(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.87(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.50(dd, 2H), 7.32(dd, 3H), 4.04(d, 6H), 2.99(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.29(s, 2H).

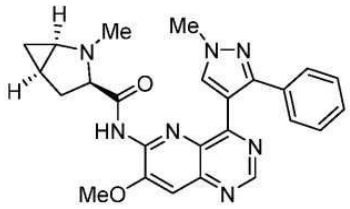
[2190] **실시예 418**: (1R,3S,5R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-2-메틸-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복스아미드



[2191]

[2192] 표제 화합물은 **실시예 416**에 대해 기술된 것과 유사한 2-파트 절차를 사용하여 tert-부틸 (1R,3S,5R)-3-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카르복실레이트(**제조 263**)로부터 황색 고체로 제조하였다. Prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5 μm; 42-69% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH))는 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: m/z = 456 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.47(s, 1H), 9.81(s, 1H), 8.77(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.57-7.49(m, 2H), 7.35(qd, 3H), 4.02(s, 3H), 3.98(s, 3H), 2.96(td, 1H), 2.88(dd, 1H), 2.42(s, 4H), 2.04(ddd, 1H), 1.48(dd, 1H), 0.73(ddd, 1H), 0.22(dt, 1H).

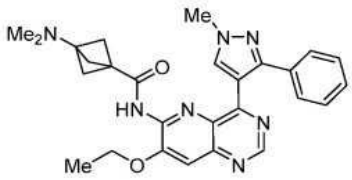
[2193] **실시예 419**: (1R,3R,5R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-2-메틸-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복스아미드



[2194]

[2195] 표제 화합물은 **실시예 416**에 대해 기술된 것과 유사한 2-파트 절차를 사용하여 tert-부틸 (1R,3R,5R)-3-((7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카르복실레이트(**제조 264**)로부터 회백색 고체로 제조하였다. Prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150mm, 5μm; 41-71% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH))는 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: m/z = 456 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.90(s, 1H), 9.87(s, 1H), 8.77(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.58-7.51(m, 2H), 7.40-7.29(m, 3H), 4.14(s, 3H), 4.00(s, 3H), 3.82(dd, 1H), 2.73(s, 1H), 2.59(s, 3H), 2.44(s, 1H), 2.39-2.23(m, 2H), 1.54(dq, 1H), 0.52(q, 1H).

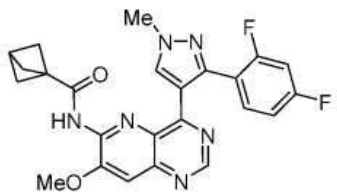
[2196] **실시예 420**: 3-(디메틸아미노)-N-(7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드



[2197]

[2198] 표제 화합물은 **실시예 377 및 378**에 대해 기술된 것과 유사한 3-파트 절차를 사용하여 6-클로로-7-에톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 231**) 및 tert-부틸 (3-카르바모일바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트(**제조 63**)로부터 백색 고체로 제조하였다. 조 생성물을 XBridge Shield RP18 OBD, 30x150mm, 5μm; 9-57% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH))로 정제하였다. LCMS: m/z = 484 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.47(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.82(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.51(dd, 2H), 7.42-7.19(m, 3H), 4.36(q, 2H), 4.00(s, 3H), 2.16(s, 6H), 2.08(s, 6H), 1.47(t, 3H).

[2199] **실시예 421**: N-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드

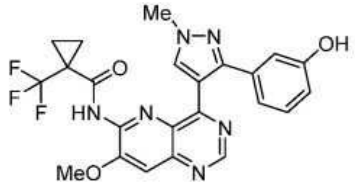


[2200]

[2201] 표제 화합물은 **실시예 381**의 파트 1에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-

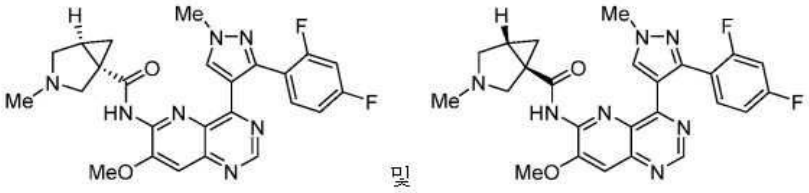
1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 217**) 및 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산으로부터 회백색 고체(7.6 mg, 20%)로 제조하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD, 30x150mm, 5 μm; 18-62% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH))로 정제하였다. LCMS: m/z = 463 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.66(s, 1H), 9.46(s, 1H), 8.77(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.54(td, 1H), 7.20(td, 1H), 7.18-7.08(m, 1H), 4.09(s, 3H), 4.01(s, 3H), 2.53(s, 1H), 2.20(s, 6H).

[2202] **실시예 422**: N-(4-(3-(3-히드록시페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드

[2203] 

[2204] 표제 화합물은 **실시예 381**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 3-(4-(6-아미노-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)페놀(**제조 219**) 및 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복실산으로부터 백색 고체(31.9 mg, 16%)로 제조하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC(XSelect CSH C18 OBD, 19x250mm, 5 μm; 35-50% MeCN/H_2O(0.1% HCO_2H))로 정제하였다. LCMS: m/z = 485 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.82(s, 1H), 9.26(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.93(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.10(t, 1H), 6.91(dp, 2H), 6.70(ddd, 1H), 4.08(s, 3H), 3.98(s, 3H), 1.62(s, 2H), 1.49-1.43(m, 2H).

[2205] **실시예 423 및 424**: (1S,5S)-N-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1R,5R)-N-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

[2206]  및

[2207] 파트 1. tert-부틸 1-((4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트를 **실시예 381**의 파트 1에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 217**) 및 3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산으로부터 회백색 고체(7.6 mg, 20%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 578 $[M+H]^+$.

[2208] 파트 2. N-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 **실시예 390**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 tert-부틸 1-((4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)카르바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(파트 1)로부터 황색 고체(16 mg, 80%)로 제조하였다.

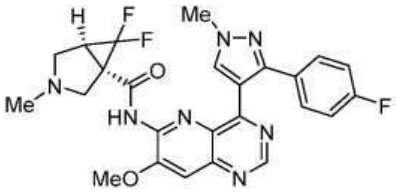
[2209] 파트 3. N-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 **실시예 390**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 N-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 2)로부터 회백색 고체로 제조하였다.

[2210] 파트 4. N-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 3)를 키랄-HPLC(Chiral ART Cellulose-SC, 20x250mm, 5 μm; 10% IPA/(3:1 Hex/DCM (+0.5% 2M NH_3-MeOH)))로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다.

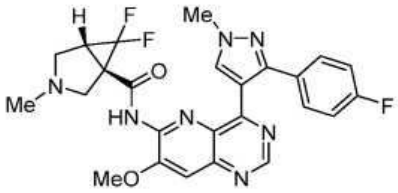
[2211] 피크 1, (백색 고체, 2.3 mg), **실시예 423**: (1S,5S)-N-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 492 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.54(s, 1H), 9.26(s, 1H), 8.78(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.55(q, 1H), 7.24-7.12(m, 1H), 7.12(d, 1H), 4.08(s, 3H), 4.03(s, 1H), 4.01(s, 3H), 3.25(s, 2H), 2.95(d, 1H), 2.70(s, 1H), 2.31(s, 3H), 2.13(s, 1H), 1.41(d, 1H), 1.33(d, 1H), 1.24(s, 1H).

[2212] 피크 2, (백색 고체, 3.7 mg), **실시예 424**: (1R,5R)-N-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 492 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.54(s, 1H), 9.26(s, 1H), 8.78(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.55(q, 1H), 7.24-7.08(m, 2H), 4.08(s, 3H), 4.01(s, 3H), 2.96(d, 1H), 2.70(d, 1H), 2.43(s, 2H), 2.31(s, 3H), 1.41(t, 1H), 1.33(dd, 1H), 1.23(s, 2H).

[2213] **실시예 425 및 426**: (1R,5S)-6,6-디플루오로-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1S,5R)-6,6-디플루오로-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



[2214] 및



[2215] 표제 화합물은 **실시예 423 및 424**에 대해 기술된 것과 유사한 4-파트 방법을 사용하여 4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 218**) 및 3-(tert-부톡시카르보닐)-6,6-디플루오로-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산으로부터 제조하였다. 라세미체를 키랄-HPLC(Chiralpak IH, 20 x 250 mm, 5 μm; 10% EtOH/MtBE(0.5% 2M NH_3-MeOH))로 정제하여 다음을 제공하였다:

[2216] 피크 1, (백색 고체, 40.3 mg), **실시예 425**: (1R,5S)-6,6-디플루오로-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5R)-6,6-디플루오로-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 510 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_4) δ: 10.48(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.88(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.56(dd, 2H), 7.25-6.93(m, 2H), 4.04(d, 6H), 3.30(d, 1H), 3.06-2.80(m, 4H), 2.24(s, 3H).

[2217] 피크 2, (백색 고체, 36.6 mg), **실시예 426**: (1S,5R)-6,6-디플루오로-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5S)-6,6-디플루오로-N-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 510 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_4) δ: 10.48(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.88(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.56(dd, 2H), 7.25-6.93(m, 2H), 4.04(d, 6H), 3.30(d, 1H), 3.06-2.80(m, 4H), 2.24(s, 3H).

[2218] **실시예 427 및 428**: N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-5-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드 및 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드

[2219] 

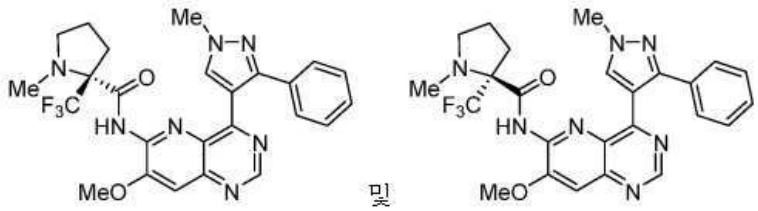
[2220] DCM(10 mL) 중의 3-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산 및 5-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산(**제조 85**, 100 mg, 0.515 mmol), HOBT(104 mg, 0.773 mmol) 및 EDCI(148 mg, 0.773 mmol)의 용액을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 수성 NH_3(2 mL)를 첨가하고, 반응물을 1 시간 더 교반한 후, 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 prep-TLC로 정제하여 3-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드 및 5-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드(80 mg, 수율=80.4%)의 혼합물을 백색 고체로 제공하였다.

[2221] 디옥산(5 mL) 중의 3-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드 및 5-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드(80 mg, 0.414 mmol), 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**, 145 mg, 0.414 mmol), K_2CO_3(86 mg, 0.621 mmol), XPhos(30 mg, 0.062 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(57 mg, 0.062 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3 h 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(5% MeOH/DCM)로 정제한 다음, prep-HPLC(XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30x150mm, 5μm; 34-54% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH))로 정제하여 다음을 제공하였다:

[2222] 피크 1, 백색 고체(35.4 mg, 17%). **실시예 427**, N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-5-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드. LCMS: m/z = 509 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.53(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.50(dd, 2H), 7.32(qd, 3H), 4.08(s, 3H), 3.99(s, 3H), 3.17(d, 1H), 2.77(q, 3H).

[2223] 피크 2, 백색 고체(12.2 mg, 6%). **실시예 428**, N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-메틸-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복스아미드. LCMS: m/z = 509 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.41(s, 1H), 9.27(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.87(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.52(dd, 2H), 7.33(dd, 3H), 4.10(s, 3H), 3.99(s, 3H), 2.54(s, 3H).

[2224] **실시예 429 및 430**: (R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-카르복스아미드 및 (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-카르복스아미드

[2225] 

[2226] 파트 1. 디옥산(10 mL) 중의 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**, 180 mg, 0.511 mmol), 2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-카르복스아미드(**제조 78**, 93.0 mg, 0.511 mmol), XPhos(58.9 mg, 0.102 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(46.7 mg, 0.051 mmol)의 혼합물을 100℃에서 16 h 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 염수(2x 50 mL)로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(20% EtOAc/PE)로 정제하여 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-카르복스아미드를 황색 고체(100 mg, 39%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 498 $[M+H]^+$.

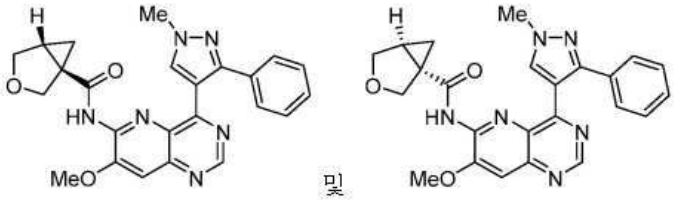
[2227] 파트 2. $NaCNBH_3$(15.2 mg, 0.402 mmol)를 rt에서 MeOH 중의 포름알데히드(162 mg, 2.01 mmol) 및 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-카르복스아미드(100 mg, 0.201 mmol)에 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(25:1 DCM/MeOH)로 정제하여 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-카르복스아미드를 황색 고체(50 mg, 47%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 512 $[M+H]^+$.

[2228] 파트 3. N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-카르복스아미드를 키랄-HPLC(Lux 5um Cellulose-4, 21.2 x 250 mm, 5 μm; 15% EtOH/Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH))로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2229] 피크 1, 황색 고체(15.8 mg). **실시예 429**, (R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-카르복스아미드 또는 (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-카르복스아미드. LCMS: m/z = 512 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.61(s, 1H), 8.82(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.53(dd, 2H), 7.34(dd, 3H), 4.12(s, 3H), 3.99(s, 3H), 2.91(q, 1H), 2.66(d, 3H), 2.49-2.29(m, 2H), 1.95(d, 2H), 1.44(s, 6H), 0.91(s, 1H), 0.80(dd, 1H).

[2230] 피크 2, 황색 고체(13.4 mg). **실시예 430**, (S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-카르복스아미드 또는 (R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-카르복스아미드. LCMS: m/z = 512 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.67(s, 1H), 9.61(s, 1H), 8.82(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.53(dd, 2H), 7.38-7.30(m, 3H), 4.12(s, 3H), 3.99(s, 3H), 2.91(q, 1H), 2.66(s, 3H), 2.40(dq, 2H), 1.95(q, 2H), 1.23(s, 3H), 0.80(dd, 1H).

[2231] **실시예 431 및 432**: (1R,5R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 및 (1S,5S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

[2232] 

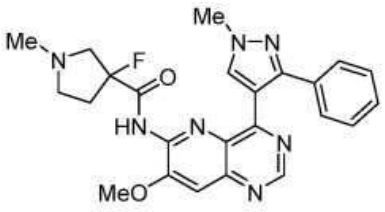
[2233] N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 **실시예 232**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**) 및 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(**제조 64**)로부터 백색 고체(40 mg, 16%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 443 $[M+H]^+$. 화합물을 키랄-HPLC(컬럼: CHIRALPAK IH, 5*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구배: 15% 등용매 이송)로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[2234] 피크 1, 회백색 고체(25.1 mg). **실시예 431**: (1R,5R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1S,5S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 443 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.58(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.87(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.55-7.45(m, 2H), 7.40-7.27(m, 3H), 4.10-3.97(m, 8H), 3.94-3.79(d, 2H), 2.35(ddd, 1H), 1.54(dd, 1H), 0.97(t, 1H).

[2235] 피크 2, 회백색 고체(22.1 mg). **실시예 432**: (1S,5S)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도

[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드 또는 (1R,5R)-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드. LCMS: m/z = 443 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.58(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.87(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.57-7.45(m, 2H), 7.33(dt, 3H), 4.10-3.97(m, 8H), 3.79(d, 2H), 2.40-2.29(m, 1H), 1.54(dd, 1H), 0.97(t, 1H).

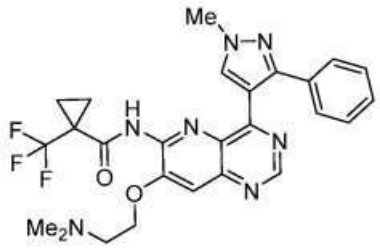
[2236] **실시예 433**: 3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-메틸피롤리딘-3-카르복스아미드

[2237] 

[2238] 파트 1. 3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)피롤리딘-3-카르복스아미드를 **실시예 232**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**) 및 3-플루오로피롤리딘-3-카르복스아미드로부터 백색 고체(100 mg, 52%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 446 $[M+H]^+$.

[2239] 파트 2. rt에서 MeOH(2 mL) 및 AcOH(0.2 mL) 중의 3-플루오로-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)피롤리딘-3-카르복스아미드(파트 1, 100 mg, 0.223 mmol) 및 포름알데히드(0.1 mL)의 혼합물을 20 min 동안 교반한 후, $NaCNBH_3$(28.0 mg, 0.446 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x 30 mL)로 추출하고, 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30x150mm, 5 μm; 29-51% MeCN/H_2O(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(13.1 mg, 12%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 462 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.17(d, 1H), 9.52(s, 1H), 8.84(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.55-7.50(m, 2H), 7.34(dd, 3H), 4.10(s, 3H), 4.00(s, 3H), 3.04(d, 2H), 2.90(d, 1H), 2.64(d, 2H), 2.39(s, 3H), 2.30(s, 1H).

[2240] **실시예 434**: N-(7-(2-(디메틸아미노)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드

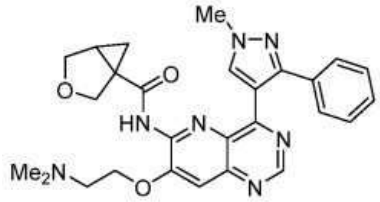
[2241] 

[2242] 파트 1. L-Selectride(121 mg, 640 μmol)를 0℃에서 THF(10 mL) 중의 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드(**실시예 361**, 150 mg, 0.320 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 15 min 동안 교반한 다음, 80℃에서 4 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 붓고, 반응 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 염수(2x 50 mL)로 세척하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(10:1 DCM/MeOH)로 정제하여 N-(7-히드록시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드를 황색 고체(90 mg, 62%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 455 $[M+H]^+$.

[2243] 파트 2. THF(5 mL) 중의 N-(7-히드록시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트

리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드(파트 1, 70 mg, 0.154 mmol) 및 2-(디메틸 아미노)에탄-1-올(41.1 mg, 0.462 μmol)의 혼합물에 얼음조 온도에서 PPh_3(173 mg, 0.66 mmol) 및 DIAD(93 mg, 0.462 mmol)를 순차적으로 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 prep-TLC(10:1 EtOAc/MeOH) 및 prep-HPLC(Selects CSH C18 OBD, 30x150 mm, 5μm, 15-25% MeCN/H_2O(0.1% HCO2H))로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(16.3 mg, 14%)로 제공하였다. LCMS: m/z = 526 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.19(s, 1H), 8.87(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.49(d, 2H), 7.32(d, 3H), 4.38(s, 1H), 3.99(s, 3H), 2.73(t, 2H), 2.26(s, 6H), 1.63(s, 2H), 1.59-1.29(m, 2H).

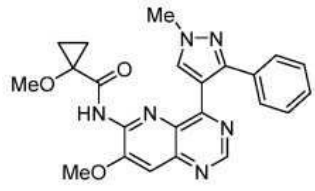
[2244] **실시예 435**: N-(7-(2-(디메틸아미노)에톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

[2245] 

[2246] 파트 1. N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 **실시예 232**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**) 및 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(**제조 64**)로부터 황색 고체(120 mg, 16%)로 제조하였다. LCMS: m/z = 443 $[M+H]^+$.

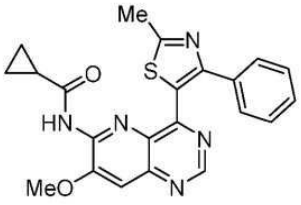
[2247] 파트 2. 표제 화합물은 **실시예 434**에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(파트 1)로부터 제조하였다. 조 생성물을 prep-HPLC(Bridge OBD C18, 30x150mm, 5μm; 44-69% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH))로 정제하여 표제 화합물(2.1 mg, 2.3%)을 제공하였다. LCMS: m/z = 500 [M+H]+; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d6) δ: 9.35(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.74(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.55-7.29(m, 2H), 7.20(m, 3H), 4.23(d, 2H), 4.11-3.76(m, 5H), 3.76-3.57(m, 2H), 2.63(d, 2H), 2.15(s, 7H), 1.41(m, 1H), 1.11(s, 1H), 0.86(t, 1H).

[2248] **실시예 436**: 1-메톡시-N-(7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)시클로프로판-1-카르복스아미드

[2249] 

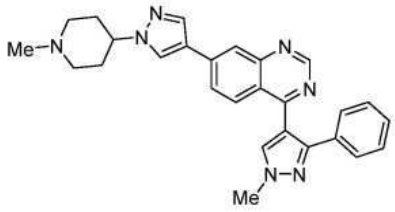
[2250] DMF(1.5 mL) 중의 6-클로로-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 242**, 50 mg, 0.142 mmol)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$(6.51 mg, 7.11 μmol), BINAP(4.43 mg, 7.11 μmol), XPhos Pd G3(5.94 mg, 7.11 μmol), NaO^tBu(41 mg, 0.426 mmol) 및 1-메톡시시클로프로판-1-카르복스아미드를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. DCM 및 물을 첨가하고, 유기물을 분리하였다. 수층을 DCM으로 재추출하고, 합친 유기물을 건조시키고, 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 역상 ISCO C18 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(46 mg, 75%)을 제공하였다. LCMS: m/z = 431 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.88(d, 1H), 8.80(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.58-7.56(m, 2H), 7.45-7.35(m, 3H), 4.25(s, 3H), 4.08(s, 3H), 3.54(s, 3H), 1.48(q, 2H), 1.37(q, 2H).

[2251] **실시예 437**: N-(7-메톡시-4-(2-메틸-4-페닐티아졸-5-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)시클로프로판카르복스아미드

[2252] 

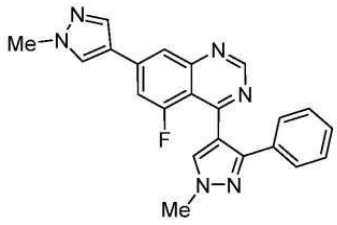
[2253] 표제 화합물은 **실시예 232**에 대해 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 5-(6-클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-메틸-4-페닐티아졸(**제조 241**) 및 시클로프로판카르복스아미드로부터 황색 고체(3.9 mg, 8%)로 제조하였다. 조 생성물을 prep-HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30x150mm, 5μm; 30-54% MeCN/H_2O(10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH)로 정제하였다. LCMS: m/z = 418 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.11(s, 1H), 9.02(s, 1H), 7.75(s, 1H) 7.36-7.32(m, 2H), 7.23(d, 3H), 4.05(s, 3H), 2.78(s, 3H), 2.26(dq, 1H), 0.88-0.76(m, 4H).

[2254] **실시예 438**: 4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

[2255] 

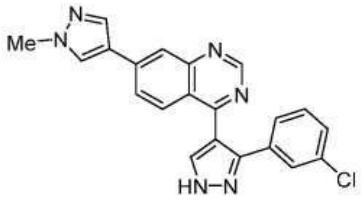
[2256] 표제 화합물은 **실시예 20**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4-클로로-7-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 270**) 및 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로부터 백색 고체, 20 mg, 15% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 450 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.19(d, 2H), 7.89-7.73(m, 2H), 7.32(dt, 2H), 7.22(p, 3H), 4.26-4.10(m, 1H), 4.04(s, 3H), 2.89(d, 2H), 2.24(s, 3H), 2.18-1.88(m, 6H).

[2257] **실시예 439**: 5-플루오로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

[2258] 

[2259] 표제 화합물은 **실시예 20**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4-클로로-5-플루오로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 273**) 및 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로부터 회백색 고체 50 mg, 17%로 얻었다. LCMS m/z = 385$[M+H]^+$. ^1H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): ppm δ = 9.20(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.21-8.13(m, 2H), 8.06(d, 1H), 7.64(dd, 1H), 7.26(dd, 2H), 7.19(dq, 3H), 4.00(s, 3H), 3.89(s, 3H).

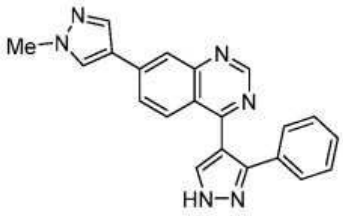
[2260] **실시예 440**: 4-(3-(3-클로로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

[2261] 

[2262] 파트 1: DMSO(1 mL) 중의 3-(3-클로로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 47**, 100 mg, 0.361 mmol), 4-클로로-7-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 266**, 105 mg, 0.433 mmol), $Pd(PPh_3)_4$(41.7 mg, 0.0361 mmol) 및 K_3PO_4(153 mg, 722 μmol)를 8 -mL 밀폐 튜브에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16 h 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수로 세척한 다음, 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 DCM/MeOH(20/1)를 이용하여 TLC로 정제하여 60 mg의 4-(3-(3-클로로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린을 회백색 고체로 제공하였다.

[2263] 파트 2: TFA(1 mL)를 DCM(4 mL) 중의 4-(3-(3-클로로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(60 mg, 0.128 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, Prep-HPLC 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.05%NH_3H_2O), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 32% B에서부터 40% B까지로 정제하여 표제 화합물(17 mg)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 387 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.65(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.17(dd, *J* = 12.1, 1.2Hz, 2H), 7.94-7.81(m, 2H), 7.56-7.46(m, 1H), 7.37-7.18(m, 4H), 3.90(s, 3H).

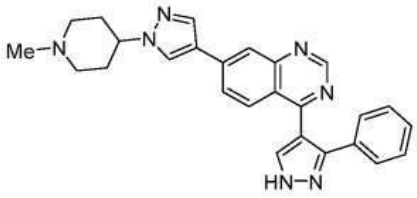
[2264] **실시예 441**: 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(3-페닐-1*H*-피라졸-4-일)퀴나졸린



[2265]

[2266] DCM(2 mL) 중의 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 267**, 60 mg, 0.137 mmol)을 20-mL 밀폐 튜브에 넣은 후, TFA(0.5 mL)를 첨가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 rt에서 2 h 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 prep-HPLC 조건: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30×150 mm 5um; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 27% B에서부터 37% B까지로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(17 mg, 35%)로 제공하였다. LCMS m/z = 353 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.16(dd, 3H), 7.90-7.72(m, 2H), 7.42-7.32(m, 3H), 7.32-7.22(m, 3H), 3.90(s, 3H).

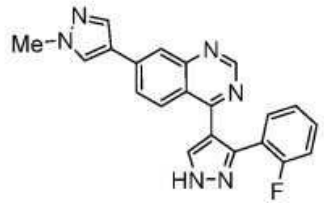
[2267] **실시예 442**: 7-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[2268]

[2269] 표제 화합물은 **실시예 441**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 7-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-(3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 271**)으로부터 황색 고체, 5 mg, 20% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 436 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.59(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.19(d, 3H), 7.82(d, 2H), 7.52-7.03(m, 5H), 4.15(dt, 1H), 2.97-2.77(m, 2H), 2.22(s, 3H), 2.13-1.79(m, 6H).

[2270] **실시예 443**: 4-[3-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

[2271] 

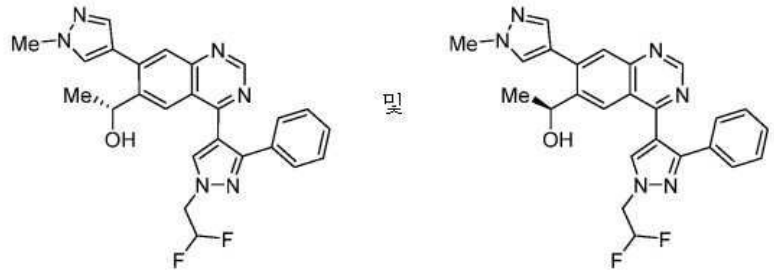
[2272] 표제 화합물은 **실시예 441**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4-(3-(2-플루오로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 268**)으로부터 백색 고체, 10 mg, 25% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 371 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.72(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.42-8.24(m, 1H), 8.22-8.12(m, 2H), 8.01(d, 1H), 7.84(dd, 1H), 7.62(t, 1H), 7.36(t, 1H), 7.26(td, 1H), 7.05(s, 1H), 3.91(s, 3H).

[2273] **실시예 444**: 4-(3-(2,5-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

[2274] 

[2275] 표제 화합물은 **실시예 441**에 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여 4-(3-(2,5-디플루오로 페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 269**)으로부터 회백색 고체, 20 mg, 수율 31%로 얻었다. LCMS m/z = 389 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.79(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.50(d, 2H), 8.16(d, 2H), 8.05(d, 1H), 7.88(dd, 1H), 7.48(s, 1H), 7.14(d, 2H), 3.91(s, 3H).

[2276] **실시예 445 및 446**: (R)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 및 (S)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올

[2277] 

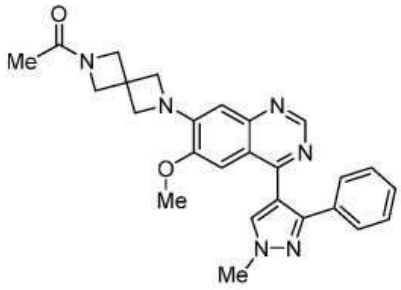
[2278] MeOH 중의 1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-온(**제조 279**, 220 mg, 0.480 mmol)의 용액에 0℃에서 $NaBH_4$(18.2 mg, 0.479 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0.5 h 동안 교반한 다음, 물로 켄칭시키고, 감압 하에 농축한 다음, 물(20 mL)로 희석하고, EtOAc(2x20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(15 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4으로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 prep-HPLC 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 15% B에서부터 45% B까지로 정제하여 1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올을 백색 고체(100 mg, 45%)로 제공하였다. LCMS m/z = 461 $[M+H]^+$. 이 고체(100 mg, 0.217 mmol)를 prep-

HPLC 컬럼: Lux 5 μm Cellulose-2, 2.12*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유속: 20 mL/min; 구배: 30% B 등용매 이송으로 추가로 정제하여 다음을 제공하였다:

[2279] 피크 1, **실시예 445**, 황색 고체(32.6 mg), (R)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (S)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 LCMS m/z = 461 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.19(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.94(d, 2H), 7.74(d, 1H), 7.45-7.35(m, 2H), 7.31-7.18(m, 3H), 6.60-6.25(m, 1H), 5.10(q, 1H), 4.81(td, 2H), 4.00(s, 3H), 1.35-1.25(m, 1H), 1.08(d, 3H).

[2280] 그리고 피크 2, **실시예 446**, 황색 고체(26.4 mg), (S)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올 또는 (R)-1-(4-(1-(2,2-디플루오로에틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)에탄-1-올, LCMS m/z = 461 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.19(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.94(d, 2H), 7.74(d, 1H), 7.45-7.35(m, 2H), 7.31-7.18(m, 3H), 6.60-6.25(m, 1H), 5.10(q, , 1H), 4.81(td, , 2H), 4.00(s, 3H), 1.35-1.25(m, 1H), 1.08(d, 3H).

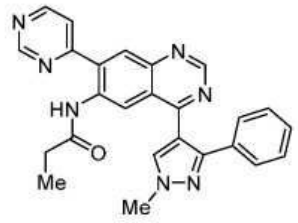
[2281] **실시예 447**: 1-(6-(6-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-7-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에탄-1-온



[2282]

[2283] XantPhos(11.6 mg, 0.0202 mmol), $Pd_2(dba)_3$(9.25 mg, 0.101 mmol) 및 Cs_2CO_3(82.1 mg, 0.252 mmol)를 rt에서 디옥산(4 mL) 중의 7-브로모-6-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 281**, 40 mg, 0.101 mmol) 및 1-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에탄-1-온 디히드로클로라이드(32.1 mg, 0.151 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에서 2 h 동안 100℃로 가열하였다. 결과적으로 얻은 용액을 EtOAc(3x30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 prep-HPLC YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 14% B에서부터 44% B까지로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(16.4 mg, 35%)로 제공하였다. LCMS m/z = 455 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.35-7.19(m, 5H), 6.72(s, 1H), 6.53(s, 1H), 4.26(d, 6H), 4.01(d, 5H), 3.39(s, 3H), 1.75(s, 3H).

[2284] **실시예 448**: N-(4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(피리미딘-4-일)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드

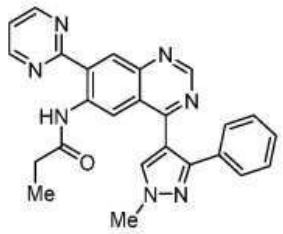


[2285]

[2286] 디옥산 중의 4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-프로판아미도퀴나졸린-7-일 트리플루오로메탄술포네이트(**제조 250**, 100 mg, 0.197 mmol), 4-(트리부틸스타닐)피리미딘(97.1 mg, 0.236 mmol), $Pd(PPh_3)_4$(45.4 mg, 0.0394 mmol) 및 LiCl(16.5 mg, 0.394 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2 h 동안 교반한 다음, EtOAc 및 물로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18

ExRS, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH4HCO3 + 0.1%NH3.H2O), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 14% B에서부터 44% B까지로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(9.0 mg, 10%)로 제공하였다. LCMS m/z = 436 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90(s, 1H), 9.38(d, 1H), 9.21(s, 1H), 9.01(d, 1H), 8.70(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.13(dd, 1H), 7.33(dt, 2H), 7.27-7.19(m, 3H), 4.06(s, 3H), 2.31(q, 2H), 1.04(t, 3H).

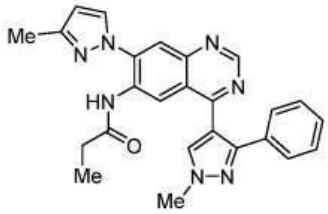
[2287] **실시예 449**: N-(4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(피리미딘-2-일)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드



[2288]

[2289] 표제 화합물은 **실시예 448**에 기술된 것과 유사한 절차를 따라서 4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-프로피온아미도퀴나졸린-7-일 트리플루오로메탄술포네이트(**제조 250**) 및 2-(트리부틸스타닐)피리딘으로부터 황색 고체, 3.1 mg, 3.6% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 436 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.31(s, 1H), 9.15(dd, 4H), 9.06(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.68(t, 1H), 7.33(dd, 2H), 7.26-7.18(m, 3H), 4.06(s, 3H), 2.44(t, 2H), 1.14(t, 3H).

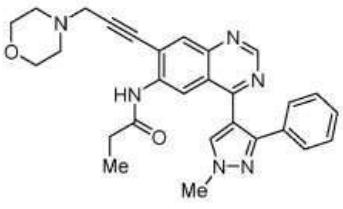
[2290] **실시예 450**: N-(7-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드



[2291]

[2292] 디옥산(5 mL) 중의 4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-프로판아미도퀴나졸린-7-일 트리플루오로메탄 술포네이트(**제조 250**, 100 mg, 0.197 mmol), 3-메틸-1H-피라졸(32.3 mg, 0.394 mmol), Cs_2CO_3(128 mg, 0.394 mmol) 및 E-Phos Pd G4(72.4 mg, 0.0788 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고, 염수(10 mL x 2)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep.HPLC(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH4HCO3 + 0.1%NH3.H2O), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 21% B에서부터 50% B까지, 50% B로 정제하여 표제 화합물(1.1 mg, 수율:1.26%)을 회백색 고체로 제공하였다. LCMS m/z = 438 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.32-7.31(m, 2H), 7.23-7.22(m, 3H), 4.05(s, 3H), 2.37-2.31(m, 2H), 2.19-2.16(m, 3H), 1.07(t, J = 7.5 Hz, 3H).

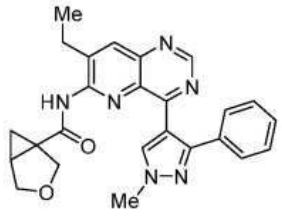
[2293] **실시예 451**: N-(4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드



[2294]

[2295] DMF(2 mL) 중의 4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-프로피온아미도퀴나졸린-7-일 트리플루오로메탄술포네이트(**제조 250**, 50 mg, 0.099 mmol), 4-(프로프-2-인-1-일)모르폴린(14.7 mg, 0.118 mmol) 및 CuI(7.5 mg, 0.197 mmol))의 용액에 N_2 하에 rt에서 TEA(198 mg, 1.97 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(5.70 mg, 0.00494 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH4HCO3+0.1%NH3.H2O), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 12% B에서부터 51% B까지, 51% B로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(7.5 mg, 15%)로 제공하였다. LCMS m/z = 481 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.34-7.08(m, 5H), 4.04(s, 3H), 3.70-3.58(m, 6H), 2.57(t, 4H), 2.39(q, 2H), 1.08(t, 3H).

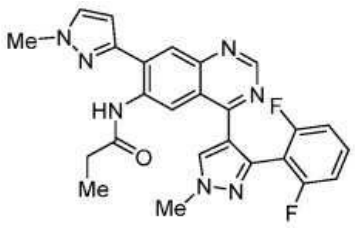
[2296] **실시예 452**: N-(7-에틸-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



[2297]

[2298] EtMgBr(71.5 mg, 0.537 mmol)을 0℃에서 THF/NMP(4 mL/1 mL) 중의 N-(7-클로로-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(**제조 292**, 80 mg, 0.179 mmol) 및 트리스(아세틸아세토네이토)철(III)(189 mg, 0.537 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반한 다음, EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(3x100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 건조시켰다. 조 생성물을 prep-TLC(20:1 DCM/MeOH)로 정제한 다음, prep-HPLC(컬럼: Aeris PEPTIDE 5μm XB-C18 Axia, 21.2 mm X 250 mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 28% B에서부터 58% B까지로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(23.1 mg, 29%)로 제공하였다. LCMS m/z = 451 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.49(dd, 2H), 7.36-7.27(m, 3H), 4.10-3.93(m, 5H), 3.80(s, 2H), 2.82(q, 2H), 2.39-2.28(m, 1H), 1.54(dd, 1H), 1.28(t, 3H), 0.97(t, 1H).

[2299] **실시예 453**: N-(4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-6-일)프로피온아미드

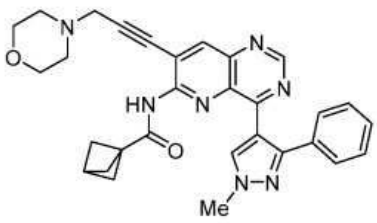


[2300]

[2301] THF(3 mL) 중의 4-(3-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-6-아민(**제조 285**, 25 mg, 0.0598 mmol), T3P®(0.06 mL, 0.119 mmol), 프로판산(5.31 mg, 0.717 mmol) 및 피리딘(9.41 mg, 0.119 mmol)의 혼합물을 rt에서 45 min 동안 교반한 다음, EtOAc(50 mL)로 희석하고, 염수(2x20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 15% B에서부터 45% B까지로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(11.1 mg, 99%)로 수득하였다. LCMS m/z = 474 $[M+H]^+$. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.01(d, 1H), 7.62-7.34(m, 1H), 7.24(d, 1H), 7.05(t, 2H),

4.10(s, 3H), 4.05(s, 3H), 2.54(s, 1H), 1.24(t, 4H).

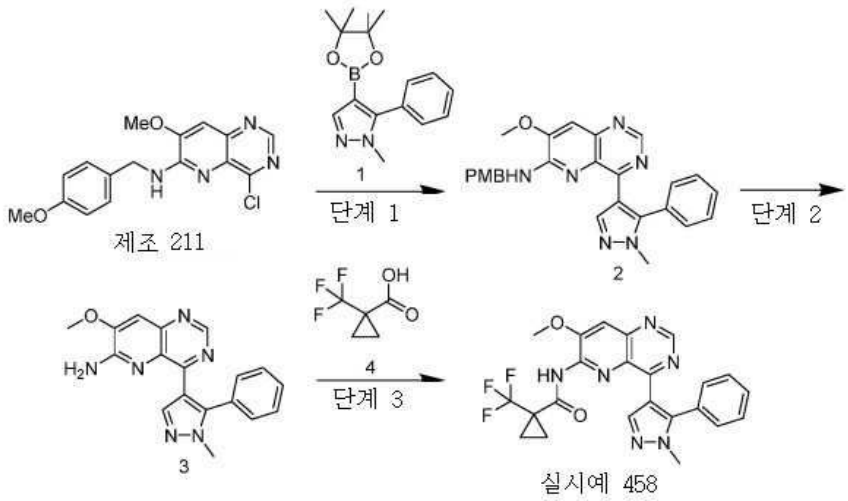
[2302] **실시예 454**: N-(4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드



[2303]

[2304] 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드(34.4 mg, 0.141 mmol)를 0℃에서 1 h 동안 THF(4 mL) 중의 TEA(23.7 mg, 0.235 mmol) 및 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산(15.8 mg, 0.141 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 296**, 20 mg, 0.0470 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 4 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 염수(2x50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 15:1 DCM/EtOAc)로 정제한 다음, prep-HPLC XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%NH_3.H2O), 이동상 B: MeCN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 15% B에서부터 45% B까지로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(1.4 mg, 6%)로 제공하였다. LCMS m/z = 520 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.54-7.47(m, 2H), 7.33(dd, 2H), 4.00(s, 2H), 3.70-3.61(m, 5H), 2.62-2.51(m, 7H), 2.18(s, 6H).

[2305] **실시예 458**: N-(7-메톡시-4-(1-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드



[2306]

[2307] **단계 1**: 7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)-4-(1-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민

[2308] 술폴란(8.0 mL) 및 물(4.4 mL) 중의 4-클로로-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(제조 211, 1.22 g, 3.7 mmol), 1-메틸-5-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(1.16 g, 1.1 당량) 및 탄산칼륨(1.03 g, 2.0 당량)의 혼합물을 10 분 동안 질소 기체를 통해 버블링하여 탈기하였다. [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(268 mg, 10 mol%)을 첨가하고, 혼합물을 90℃(외부 온도)로 가열하였다. 1.5 후 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물(3×20 mL)로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 감압에서 용매를 증발시켜 적갈색 오일을 제공하였다. 컬럼 크로마토그래피(40 g 실리카겔, 디클로로메탄/메탄올 구배 0~5%)로 정제하여 표제 화합물을 옅은 오렌지색 거품(1.45 g, 3.70 mmol, 87% 수율)으로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.481 min, LCMS: m/z = 453.2 [M+1].

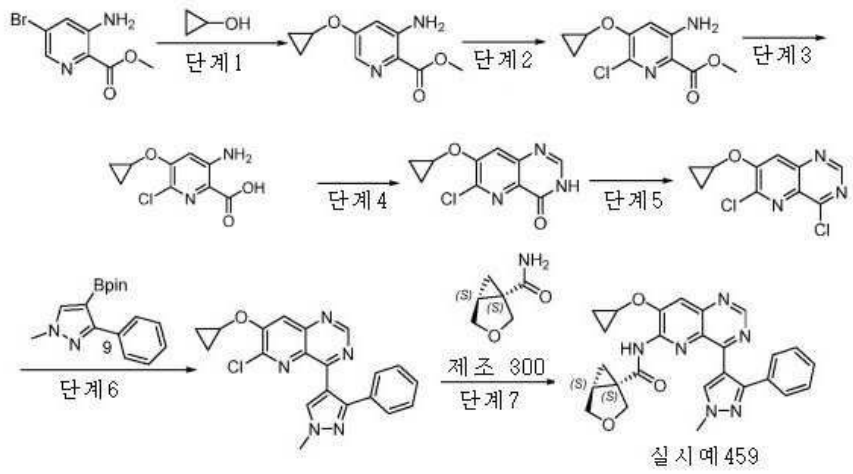
[2309] **단계 2**: 7-메톡시-4-(1-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민

[2310] 4-클로로-7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(150 mg, 0.33 mmol) 및 트리플루오로아세트산(2.0 mL)의 혼합물을 90℃(외부 온도)에서 1 hr 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 물(5 mL) 및 디클로로메탄(5 mL)으로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 pH를 9로 조정하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하고, 합친 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압 하에 용매를 증발시켜 갈색 고체를 제공하였고, 이것을 디클로로메탄 및 헵탄으로부터 재결정화하여 표제 화합물(80 mg, 0.24 mmol)을 회백색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.34 min, LCMS: m/z = 333.2 [M+1].

[2311] **단계 3**: N-(7-메톡시-4-(1-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드

[2312] 7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)-4-(1-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(80 mg, 0.24 mmol)을 디클로로메탄(1.0 mL) 중의 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복실산(56 mg, 1.5 당량) 및 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(140 mg, 2.0 당량)와 함께 넣었다. *N*-메틸이미다졸(75 μL, 4.0 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 디클로로메탄(5 mL) 및 물(5 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 디클로로메탄(2 × 5 mL)으로 추출하고, 합친 유기 층을 물로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조시키고 여과한 후, 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 회백색 고체(92 mg, 0.20 mmol)로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.667 min, LCMS: m/z = 469.2 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.31 (s, 1H); 9.18 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.45-7.41(m, 3H); 7.40-7.31(m, 2H); 4.09(s, 3H); 3.72(s, 3H); 1.70-1.63(m, 2H); 1.45-1.36(m, 2H).

[2313] **실시예 459**: (1S)-N-[7-시클로프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



[2314]

[2315] **단계 1**: 메틸 3-아미노-5-시클로프로폭시피리딘-2-카르복실레이트:

[2316] 메틸 3-아미노-5-브로모피리딘-2-카르복실레이트(4 g, 17.3 mmol), Cs_2CO_3(8.44 g, 25.9 mmol) 및 Rock phos Pd(1.41 g, 1.73 mmol), 시클로프로판올(1.50 g, 25.9 mmol)의 반응 혼합물을 디옥산(40 mL)에 첨가하고, 100 ℃에서 3 h 동안 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 EA 200 mL로 희석하고, 염수 100 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 PE:EA = 2:1로 실리카겔 컬럼으로 정제하여 표제 화합물(1 g, 수율: 22.6%)을 회백색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.956 min, LCMS: m/z = 209 [M+1].

[2317] **단계 2**: 메틸 3-아미노-6-클로로-5-시클로프로폭시피리딘-2-카르복실레이트:

[2318] NCS(1.01 g, 5.76 mmol)를 얼음 막대에서 THF(20 mL) 중의 메틸 3-아미노-5-시클로프로폭시피리딘-2-카르복실레이트(1 g, 4.80 mmol)의 용액에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 r.t에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물

을 EA 100 mL로 희석하고, 염수 50 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:EA = 15:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(750 mg, 수율: 87.2%)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.988 min, LCMS: m/z = 243 [M+1].

[2319] **단계 3**: 3-아미노-6-클로로-5-시클로프로폭시피리딘-2-카르복실산:

[2320] LiOH(185 mg, 6.18 mmol)를 r.t에서 THF(16 mL) 및 H_2O(4 mL) 중의 메틸 3-아미노-6-클로로-5-시클로프로폭시피리딘-2-카르복실레이트(750 mg, 3.09 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 40℃에서 10 h 동안 교반하였다. 혼합물을 염산으로 PH=3으로 조정하였다. 그 다음, EA 100 mL로 희석하고, 염수 50 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 18:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(600 mg, 75.2%)을 황색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.112 min, LCMS: m/z = 229 [M+1].

[2321] **단계 4**: 6-클로로-7-시클로프로폭시-3H,4H-피리도[3,2-d]피리미딘-4-온:

[2322] 메탄이미드아미드(230 mg, 5.24 mmol)를 rt에서 EtOH(20 mL) 중의 3-아미노-6-클로로-5-시클로프로폭시피리딘-2-카르복실산(600 mg, 2.62 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축한 다음, DCM 100 mL로 희석하고, 물 50 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:EA = 25:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(300 mg, 수율: 52%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.253 min, LCMS: m/z = 238 [M+1].

[2323] **단계 5**: 4,6-디클로로-7-시클로프로폭시피리도[3,2-d]피리미딘:

[2324] $POCl_3$(593 mg, 3.78 mmol) 및 N-N-디에틸아닐린(945 mg, 6.30 mmol)을 0℃에서 CH_3CN(15 mL) 중의 6-클로로-7-시클로프로폭시-3H,4H-피리도[3,2-d]피리미딘-4-온(300 mg, 1.26 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EA 50 mL로 희석하고, 중탄산나트륨 수용액 50 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:EA = 25:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(100 mg, 수율: 31%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.323 min, LCMS: m/z = 256 [M+1].

[2325] **단계 6**: 4-{6-클로로-7-시클로프로폭시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-페닐-1H-피라졸:

[2326] 디옥산/H_2O(9 mL/ 3 mL) 중의 Pd(dppf)Cl_2(28.6 mg, 35.1 μmol), K_3PO_4(82.2 mg, 386 μmol), 4,6-디클로로-7-시클로프로폭시피리도[3,2-d]피리미딘(90 mg, 351 μmol) 및 1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에탄-1-올(99.7 mg, 351 μmol)의 반응 혼합물을 N_2 하에 60℃에서 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(60 mL)로 희석하고, 물(30 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:EA = 1:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 표제 화합물(93 mg, 수율: 70.4%)을 백색 고체로 수집하였다.

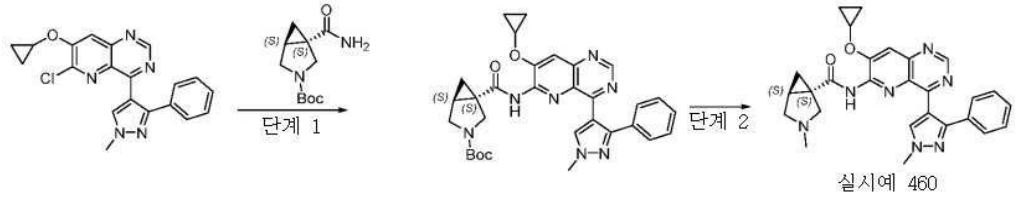
[2327] LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.245 min, LCMS: m/z = 378 [M+1]

[2328] **단계 7**: (1S)-N-[7-시클로프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드:

[2329] 디옥산(5 mL) 중의 4-{6-클로로-7-시클로프로폭시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-페닐-1H-피라졸(35 mg, 92.6 μmol), (1S,5S)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(**제조 300**, 11.7 mg, 92.6 μmol), XantPhos(10.6 mg, 18.5 μmol), Pd2(dba)3(9.59 mg, 9.26 μmol) 및 K_2CO_3(19.0 mg, 138 μmol)의 반응 혼합물을 N_2 하에서 100℃에서 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고, 물(60 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 30:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: Xselect CSH F-Phenyl OBD Column, 19*250mm, 5μm; 유속: 25 mL/min; 구배: 10 min 이내에 55% B에서부터 80% B까지, 80% B; 파장: 254/220 nm;

RT1(min): 9.87로 Prep-HPLC로 정제하였고; 표제 화합물(1.4 mg)을 회백색 고체로 수집하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.199 min, LCMS: m/z = 469 [M+1]; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.54 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 4.27 (s, 1H), 4.01 (d, J = 8.6 Hz, 5H), 3.78 (s, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.52 (s, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.85 (s, 2H).

[2330] **실시예 460**: (1S,5S)-N-[7-시클로프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



실시예 460

[2331]

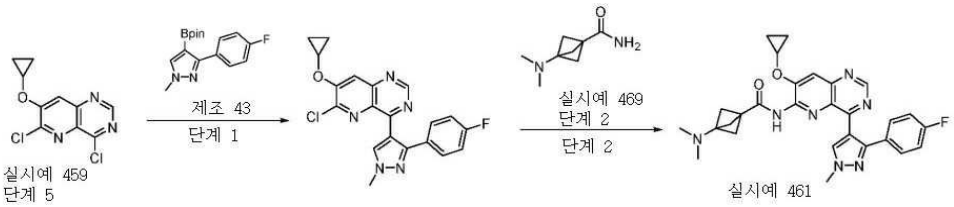
[2332] **단계 1**: tert-부틸 (1S,5S)-1-{[7-시클로프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]카르바모일}-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트:

[2333] 디옥산(10 mL) 중의 XantPhos(30.4 mg, 52.8 μmol), $Pd_2(dba)_3$(27.3 mg, 26.4 μmol), K_2CO_3(54.6 mg, 396 μmol), 4-{6-클로로-7-시클로프로폭시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-페닐-1H-피라졸(**실시예 459**, **단계 6의 생성물**, 100 mg, 264 μmol) 및 tert-부틸 (1S,5S)-1-카르바모일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(**제조 302**, 119 mg, 528 μmol)의 반응 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 희석하고, 물(30 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 표제 화합물(70 mg)을 회백색 고체로 수집하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.106 min, LCMS: m/z = 568 [M+1],

[2334] **단계 2**: (1S,5S)-N-[7-시클로프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]-3-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드:

[2335] TFA(5 mL)를 rt에서 DCM(15 mL) 중의 tert-부틸 (1S,5S)-1-{[7-시클로프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]카르바모일}-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(66 mg, 116 μmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하여 60 mg의 (1S,5S)-N-[7-시클로프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드를 백색 고체로 제공하였다. $NaCNBH_3$(14.6 mg, 232 μmol)를 0℃에서 MeOH/CH_3COOH(10 mL/1 mL) 중의 (1S,5S)-N-[7-시클로프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드(60 mg, 116 μmol) 및 HCHO(1 mL)에 배치 방식으로 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고, 물(20 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: Sunfire prep C18 컬럼, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 5% B에서부터 28% B까지; 파장: 254/220 nm로 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(15.0 mg)을 백색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.717 min, LCMS: m/z = 482 [M+1]; 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.30(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.86(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.55-7.47(m, 2H), 7.33(dd, J = 5.1, 2.0Hz, 3H), 4.27(dt, J = 6.0, 3.1Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 3.21(d, J = 8.5Hz, 1H), 2.94(d, J = 8.9Hz, 1H), 2.65(d, J = 8.6Hz, 1H), 2.38(dd, J = 8.9, 3.6Hz, 1H), 2.29(s, 3H), 2.08(dq, J = 8.3, 4.3, 3.9Hz, 1H), 1.39(t, J = 4.4Hz, 1H), 1.28(dd, J = 8.3, 3.8Hz, 1H), 0.95(dd, J = 5.6, 2.9Hz, 2H), 0.95-0.82(m, 2H).

[2336] **실시예 461**: N-{7-시클로프로폭시-4-[3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-일}-3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드



[2337]

[2338] **단계 1**: 4-{6-클로로-7-시클로프로폭시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일}-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸:

[2339] 디옥산/H_2O(9 mL/ 3 mL) 중의 $Pd(dppf)Cl_2$ (38.1 mg, 46.8 μmol), K_3PO_4 (104 mg, 491 μmol), 4,6-디클로로-7-시클로프로폭시피리도[3,2-d]피리미딘(**실시예 459, 단계 5의 생성물**, 120 mg, 468 μmol) 및 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 43**, 127 mg, 421 μmol)의 반응 혼합물을 N_2 하에서 60℃에서 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고, 물(60 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:EA = 15:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 표제 화합물(66 mg)을 회백색 고체로 수집하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.070 min, LCMS: m/z = 396 [M+1].

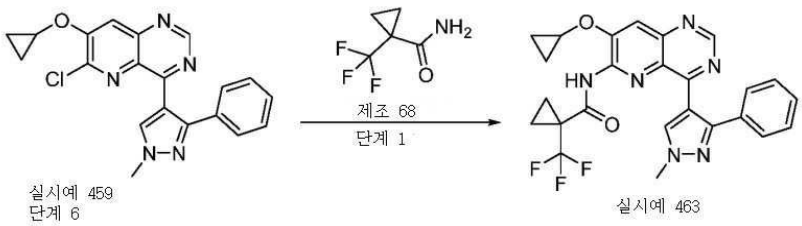
[2340] **단계 2**: N-{7-시클로프로폭시-4-[3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-일}-3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드:

[2341] rt에서 톨루엔(5 mL) 중의 4-{6-클로로-7-시클로프로폭시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일}-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸(55 mg, 138 μmol), 3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드(**실시예 469: 단계 2의 생성물**, 42.5 mg, 276 μmol), XantPhos(15.8 mg, 27.6 μmol), $Pd_2(dba)_3$(14.2 mg, 13.8 μmol) 및 Cs_2CO_3(67.4 mg, 207 μmol)의 반응 혼합물. 결과적으로 얻은 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 희석하고, 물(30 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 27% B에서부터 57% B까지, 57% B; 파장: 220 nm; RT1(min): 5.22로 Prep-HPLC로 정제하였고; 표제 화합물(7.1 mg)을 백색 고체로 수집하였다.

[2342] LC-MS: (ES, m/z): RT = 5.422 min, LCMS: m/z = 514 [M+1]; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.48(s, 1H), 9.38(s, 1H), 8.87(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.61-7.52(m, 2H), 7.16(t, J = 8.9Hz, 2H), 4.36(s, 1H), 3.99(s, 3H), 2.17(s, 6H), 2.08(s, 6H), 0.96(d, J = 5.7Hz, 2H), 0.87(s, 2H).

[2343] **실시예 462** - 의도적으로 생략함

[2344] **실시예 463**: N-[7-시클로프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드



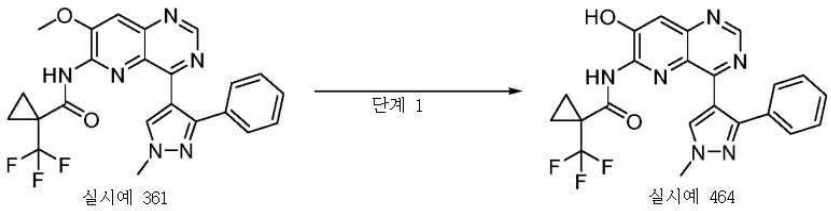
[2345]

[2346] **단계 1**: N-[7-시클로프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드:

[2347] 디옥산(5 mL) 중의 4-{6-클로로-7-시클로프로폭시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-페닐-1H-피라졸(**실시예 459, 단계 6의 생성물**, 45 mg, 119 μmol), 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드(**제조 68**, 36.4 mg, 238 μmol), XantPhos(13.7 mg, 23.8 μmol), $Pd_2(dba)_3$(12.3 mg, 11.9 μmol) 및 K_2CO_3(24.5 mg, 178 μ

mol)의 반응 혼합물을 N_2 하에서 100℃에서 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고, 물(60 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 42% B에서부터 67% B까지, 67% B; 파장: 254/220 nm로 Prep-HPLC로 정제하였다. 표제 화합물(22.2 mg)을 황색 고체로 수집하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.244 min, LCMS: m/z = 495 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.79 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 3H), 4.30 (dt, J = 5.9, 3.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.59 (s, 2H), 1.56-1.41 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.00-0.91 (m, 2H), 0.81 (q, J = 3.8, 2.5 Hz, 2H).

[2348] **실시예 464**: N-[7-히드록시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드

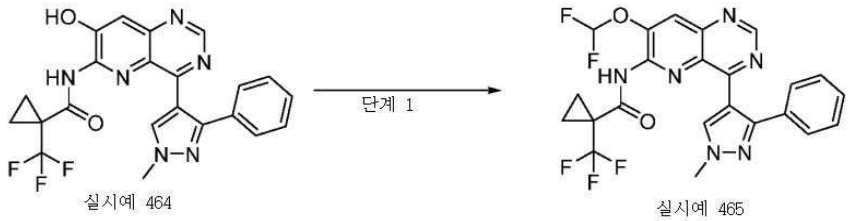


실시예 361 실시예 464

[2349]

[2350] L-Selectride(218 mg, 852 μmol)를 얼음 막대에서 THF(10 mL) 중의 N-[7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드(**실시예 361**, 200 mg, 426 μmol)에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EA 100 mL로 희석하고, 염수 50 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 잔류물을 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 9% B에서부터 34% B까지; 파장: 220/254 nm로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(156.5 mg, 수율: 80%)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.737 min, LCMS: m/z = 455 [M+1]; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81(s, 1H), 9.33(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.50(dd, J = 6.8, 2.8Hz, 2H), 7.32(dd, J = 5.2, 2.0Hz, 4H), 3.98(s, 3H), 1.62(s, 2H), 1.50-1.42(m, 2H).

[2351] **실시예 465**: N-(7-(디플루오로메톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드



실시예 464 실시예 465

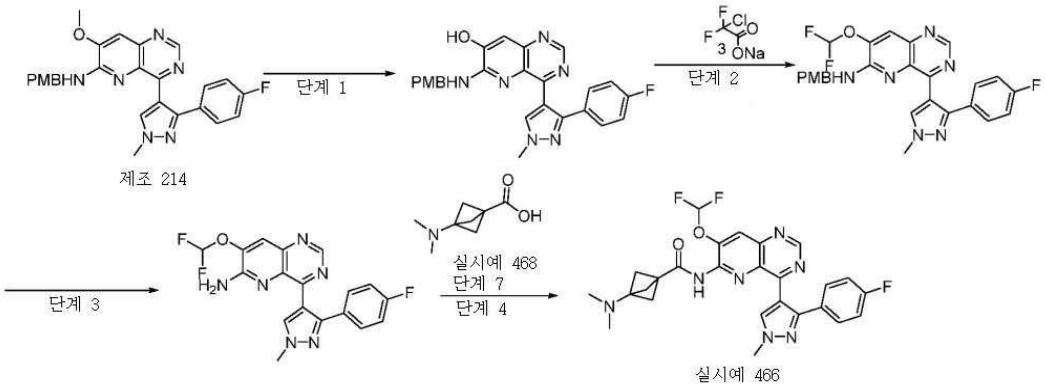
[2352]

[2353] **단계 1**: N-(7-(디플루오로메톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드:

[2354] KF(64.3 mg, 1.09 mmol) 및 KI(182 mg, 1.09 μmol)를 0℃에서 ACN(5 mL) 중의 N-[7-히드록시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드(**실시예 464**, 100 mg, 220 μmol) 및 디에틸(브로모디플루오로메틸)포스포네이트(291 mg, 1.09 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 4 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 3x50 mL의 EA로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD

Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 35% B에서부터 68% B까지; 파장: 254/220 nm로 Prep-HPLC로 정제하였고; 이 결과로 표제 화합물(15.8 mg, 수율: 14%)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.342 min, LCMS: *m/z* = 505 [M+1]; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25(s, 1H), 9.00(d, J = 10.1Hz, 2H), 8.08(s, 1H), 7.67(d, J = 72.3Hz, 1H), 7.49(s, 2H), 7.31(p, J = 3.5Hz, 3H), 4.01(s, 3H), 1.61(s, 2H), 1.48(t, J = 3.8Hz, 2H).

[2355] **실시예 466**: N-[7-(디플루오로메톡시)-4-[3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]-3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드



[2356]

[2357] **단계 1**: 4-[3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-6-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}피리도[3,2-d]피리미딘-7-올:

[2358] L-Selectride(817 mg, 3.18 mmol)를 r.t에서 THF(20 mL) 중의 4-[3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-7-메톡시-N-[(4-메톡시페닐)메틸]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 214**, 1.0 g, 2.12 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EA(100 mL)로 희석하고, 염수(50 mL*2)로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:EA = 25:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(550 mg, 수율: 53.4%)을 백색 고체로 얻었다.A. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.945 min, LCMS: m/z = 457 [M+1].

[2359] **단계 2**: 7-(디플루오로메톡시)-4-[3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-N-[(4-메톡시페닐)메틸]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민의 합성:

[2360] 소듐 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트(332 mg, 2.18 mmol)를 r.t에서 DMF(16 mL) 및 H_2O(4 mL) 중의 4-[3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-6-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}피리도[3,2-d]피리미딘-7-올(500 mg, 1.09 mmol) 및 K_2CO_3(224 mg, 1.63 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EA 50 mL로 희석하고, 염수 20 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 18:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(156 mg, 수율: 31.4%)을 백색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.341 min, LCMS: m/z = 507 [M+1].

[2361] **단계 3**: 7-(디플루오로메톡시)-4-[3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민:

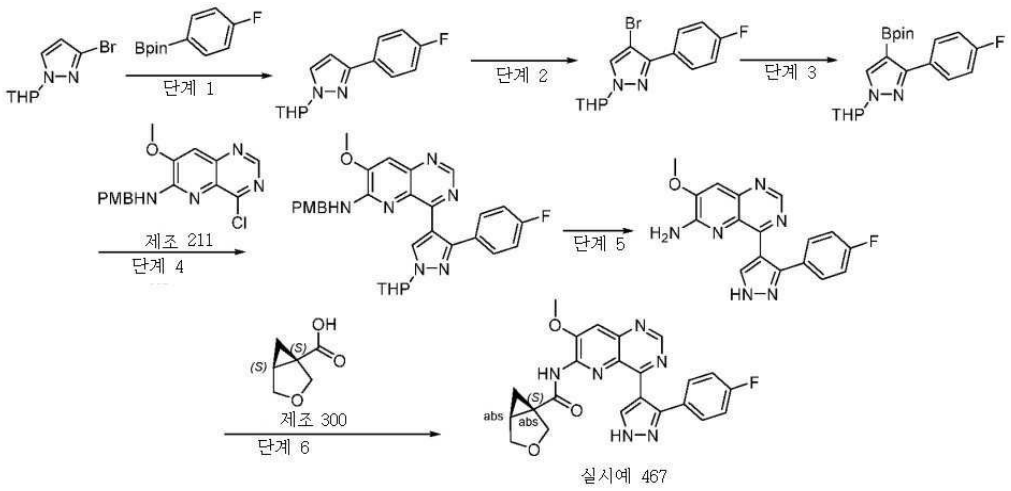
[2362] TFA(15 mL) 중의 7-(디플루오로메톡시)-4-[3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-N-[(4-메톡시페닐)메틸]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(156 mg, 308 μmol)의 반응 혼합물을 60℃에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축한 다음, DCM 50 mL로 희석하고, 중탄산나트륨 수용액 50 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 18:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(70 mg, 33.8%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.251 min, LCMS: m/z = 387 [M+1].

[2363] **단계 4**: N-[7-(디플루오로메톡시)-4-[3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]-

3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드:

[2364] THF(3 mL) 중의 Py(2 mL) 및 T_3P(2 mL), 3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산(**실시예 468 단계 7의 생성물**, 60.0 mg, 387 μmol) 및 7-(디플루오로메톡시)-4-[3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(50 mg, 129 μmol)의 혼합물을 50℃에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:EA = 18:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 29% B에서부터 54% B까지; 파장: 220/254 nm로 prep-HPLC로 정제하였고; 이 결과로 표제 화합물(9.0 mg)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.381 min, LCMS: m/z = 524 [M+1]; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.05(d, J = 1.1Hz, 1H), 7.60-7.50(m, 3H), 7.20-7.10(m, 2H), 4.00(s, 3H), 2.16(s, 6H), 2.07(s, 6H).

[2365] **실시예 467**: (1S,5S)-N-{4-[3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일}-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드



실시예 467

[2366]

[2367] **단계 1**: 3-(4-플루오로페닐)-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸:

[2368] 디옥산/H_2O(20 mL/5 mL) 중의 Pd(pddf)Cl_2(705 mg, 865 μmol), K_2CO_3(1.78 g, 12.9 mmol), 3-브로모-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸(2 g, 8.65 mmol) 및 2-(4-플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(3.84 g, 17.3 mmol)의 반응 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고, 물(60 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 PE:EA = 3:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 표제 화합물(1.9 g)을 황색 오일로 수집하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.074 min, LCMS: m/z = 247 [M+1].

[2369] **단계 2**: 4-브로모-3-(4-플루오로페닐)-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸:

[2370] NBS(984 mg, 5.53 mmol)를 rt에서 DMF(10 mL) 중의 3-(4-플루오로페닐)-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸(1.05 g, 4.26 mmol)에 배치 방식으로 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 N_2 하에 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(50 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 PE:EA = 4:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 표제 화합물(846 mg)을 황색 오일로 수집하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.380 min, LCMS: m/z = 325 [M+1].

[2371] **단계 3**: 3-(4-플루오로페닐)-1-(옥산-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸:

[2372] DMSO(10 mL) 중의 Pd(pddf)Cl_2(200 mg, 246 μmol), AcOK(364 mg, 3.68 mmol), 4-브로모-3-(4-플루오로페닐)-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸(800 mg, 2.46 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(1.24 g, 4.92 mmol)의 반응 혼합물을 60℃에서 3 h 동안 N_2 하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고, 물(60 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키

고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 PE:EA = 3:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 표제 화합물(1 g)을 백색 고체로 수집하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.249 min, LCMS: m/z = 373 [M+1].

[2373] **단계 4**: 4-[3-(4-플루오로페닐)-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]-7-메톡시-N-[(4-메톡시페닐)메틸]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민:

[2374] 디옥산/H_2O(8 mL/ 2 mL) 중의 Pd(pddf)Cl_2(123 mg, 151 μmol), K_2CO_3(311 mg, 2.26 mmol), 4-클로로-7-메톡시-N-[(4-메톡시페닐)메틸]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 211**, 500 mg, 1.51 mmol) 및 3-(4-플루오로페닐)-1-(옥산-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(562 mg, 1.51 mmol)의 반응 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(60 mL)로 희석하고, 물(40 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 표제 화합물(428 mg)을 백색 고체로 수집하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.099 min, LCMS: m/z = 541 [M+1].

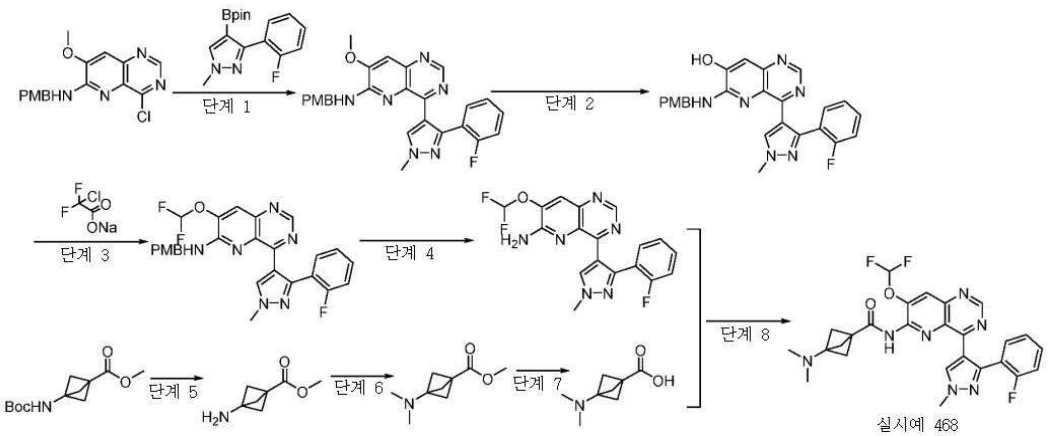
[2375] **단계 5**: 4-[3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민:

[2376] TFA(10 mL) 중의 4-[3-(4-플루오로페닐)-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]-7-메톡시-N-[(4-메톡시페닐)메틸]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(420 mg, 776 μmol)의 반응 혼합물을 60℃에서 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축한 다음, EtOAc(30 mL)로 희석하고, (포화) $NaHCO_3$(수성)(20 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 표제 화합물(348 mg)을 백색 고체로 수집하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.617 min, LCMS: m/z = 337 [M+1].

[2377] **단계 6**: (1S,5S)-N-{4-[3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일}-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드:

[2378] 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드(331 mg, 1.36 mmol)를 0℃에서 THF(10 mL) 중의 (1S,5S)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산(**제조 300**, 174 mg, 1.36 mmol) 및 TEA(696 mg, 6.83 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 rt에서 30 min 동안 교반하였다. 그리고 4-[3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(230 mg, 683 μmol)을 rt에서 혼합물에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 80℃에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(60 mL)로 희석하고, 물(30 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 10 min 이내에 34% B에서부터 60% B까지, 60% B; 파장: 254 ; 220 nm; RT1(min): 4.85/9.18로 Prep-HPLC로 정제하였고; 표제 화합물(42.3 mg)을 회백색 고체로 수집하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.100 min, LCMS: m/z = 421 [M+1]; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d6) δ 13.49(s, 1H), 9.49(s, 1H), 9.32(s, 1H), 8.87(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.57(dd, J = 8.7, 5.6Hz, 2H), 7.19(s, 2H), 4.14-3.96(m, 5H), 3.79(d, J = 1.6Hz, 2H), 3.18(d, J = 5.2Hz, 1H), 2.32(t, J = 7.0Hz, 1H), 1.52(dd, J = 8.3, 4.5Hz, 1H), 1.24(s, 1H), 0.97(t, J = 4.9Hz, 1H).

[2379] **실시예 468**: N-[7-(디플루오로메톡시)-4-[3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]-3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드

[2380] 

[2381] **단계 1**: 4-[3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-7-메톡시-N-[(4-메톡시페닐)메틸]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민:

[2382] H_2O(9 mL) 및 디옥산(36 mL) 중의 $Pd(dppf)Cl_2$(246 mg, 302 μmol), K_2CO_3(625 mg, 4.53 mmol), 4-클로로-7-메톡시-N-[(4-메톡시페닐)메틸]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 211**, 1 g, 3.02 mmol) 및 3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 37**, 1.09 g, 3.62 mmol)의 반응 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 DCM 60 mL로 희석하고, 물 30 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 20:1을 사용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(800 mg, 수율: 87 %)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.109 min, LCMS: m/z = 471 [M+1].

[2383] **단계 2**: 4-[3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-6-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}피리도[3,2-d]피리미딘-7-올:

[2384] L-Selectride(686 mg, 2.67 mmol)를 r.t에서 THF(20 mL) 중의 4-[3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-7-메톡시-N-[(4-메톡시페닐)메틸]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(840 mg, 1.78 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:EA = 25:1을 사용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(550 mg, 수율: 63.5%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.887 min, LCMS: m/z = 457 [M+1].

[2385] **단계 3**: 7-(디플루오로메톡시)-4-[3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-N-[(4-메톡시페닐)메틸]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민:

[2386] 소듐 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트(166 mg, 1.09 mmol)를 r.t에서DMF(10 mL) 및 H_2O(2 mL) 중의 4-[3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-6-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}피리도[3,2-d]피리미딘-7-올(250 mg, 547 μmol) 및 K_2CO_3(113 mg, 820 μmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 80℃에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EA 50 mL로 희석하고, 염수 20 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 18:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(75 mg, 수율: 80 %)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.234 min, LCMS: m/z = 507 [M+1].

[2387] **단계 4**: 7-(디플루오로메톡시)-4-[3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민:

[2388] 7-(디플루오로메톡시)-4-[3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-N-[(4-메톡시페닐)메틸]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(75 mg, 148 μmol)을 r.t에서 TFA(5 mL)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 60℃에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EA(150 mL)로 희석하고, 염수(70 mL*2)로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 18:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(55 mg, 55.5%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.865 min, LCMS: m/z = 387[M+1].

[2389] **단계 5**: 메틸 3-아미노바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트:

[2390] TFA(5 mL)를 r.t에서 DCM(20 mL) 중의 메틸 3-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르

복실레이트(2 g, 8.1 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 r.t에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM 100 mL로 희석하고, 중탄산나트륨 수용액 50 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:EA = 25:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(1.2 g, 수율: 36%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.653 min, LCMS: m/z = 142 [M+1]

[2391] **단계 6**: 메틸 3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트:

[2392] HCHO(254 mg, 10.2 mmol)를 r.t에서 0.5 h 동안 MeOH(20 mL) 및 AcOH(2 mL) 중의 메틸 3-아미노바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트(1.2 g, 8.50 mmol)에 첨가하였다. 그 다음, $NaBH_3CN$(642 mg, 10.2 mmol)을 얼음 막대에서 혼합물에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 r.t에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EA 100 mL로 희석하고, 염수 50 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 PE:EA = 15:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(800 mg, 수율: 78%)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.569 min, LCMS: m/z = 170 [M+1].

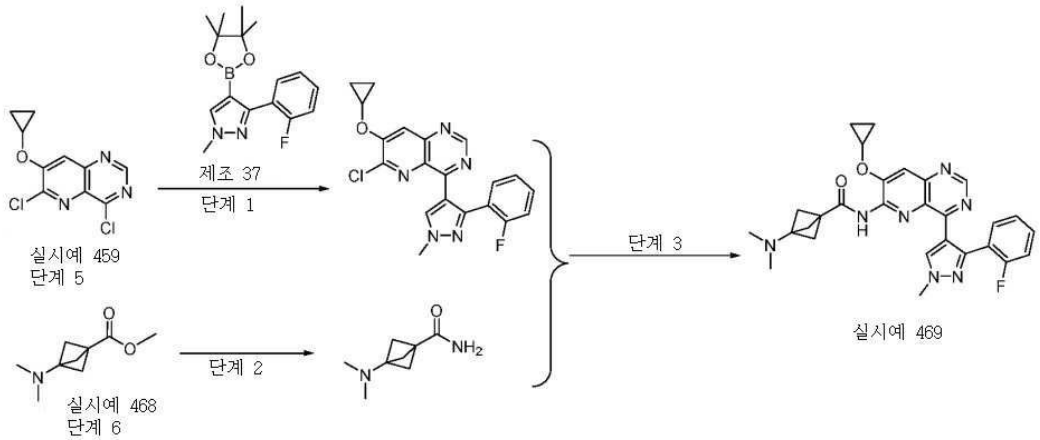
[2393] **단계 7**: 3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산:

[2394] LiOH(236 mg, 9.44 mmol)를 r.t에서 THF(16 mL) 및 H_2O(4 mL) 중의 메틸 3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트(800 mg, 4.72 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 40℃에서 10 h 동안 교반하였다. 혼합물에 PH 시험지가 알칼리성이 될 때까지 묽은 염산을 첨가하였다. 그 다음, EA 100 mL로 희석하고, 염수 50 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 18:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(300 mg, 42.5 %)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.767 min, LCMS: m/z = 156 [M+1].

[2395] **단계 8**: N-[7-(디플루오로메톡시)-4-[3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]-3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드:

[2396] THF(5 mL) 중의 Py(2 mL) 및 T_3P(2 mL), (3R)-1-메틸피롤리딘-3-카르복실산(81.6 mg, 632 μmol) 및 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-아민(70 mg, 211 μmol)의 혼합물을 50℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:EA = 18:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: Xbridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.05% NH_3H_2O), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내; 파장: 220nm nm로 prep-HPLC로 정제하였고; 이 결과로 표제 화합물(9.4 mg)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.662 min, LCMS: m/z = 524 [M+1]; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.59-7.50(m, 3H), 7.25(td, J = 7.5, 1.2Hz, 1H), 7.14(ddd, J = 10.5, 8.3, 1.2Hz, 1H), 4.03(s, 3H), 2.16(s, 6H), 2.09(s, 6H).

[2397] **실시예 469**: N-{7-시클로프로폭시-4-[3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-일}-3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드

[2398] 

[2399] **단계 1**: 6-클로로-7-시클로프로폭시-4-(3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘

[2400] H_2O(4 mL) 및 디옥산(16 mL) 중의 Pd(dppf)cl_2(35.7 mg, 43.8 μmol), 5-브로모-N-[5-(2-시클로프로필-2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-4-플루오로-2-메틸페닐]피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드(**실시예 459, 단계 5의 생성물**, 200 mg, 438 μmol), 3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 37**, 184 mg, 657 μmol) 및 K_3PO_4(90.6 mg, 657 μmol)의 반응 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 DCM 100 mL로 희석하고, 물 50 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(120 mg, 수율: 90 %)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.898 min, LCMS: m/z = 396 [M+1].

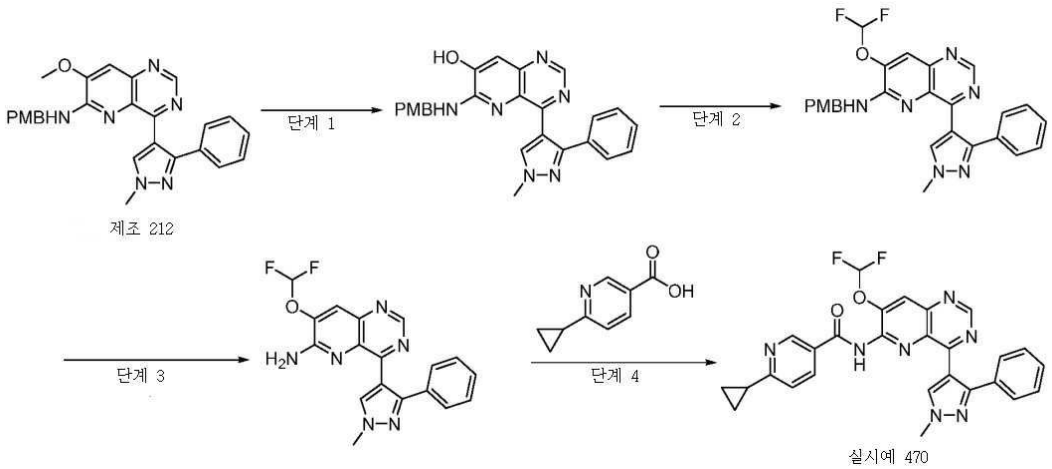
[2401] **단계 2**: 3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드:

[2402] $NH_3.H_2O$(15 mL)를 r.t에서 메틸 3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트(실시예 468, 단계 6, 4500 mg, 3.8 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 r.t에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 이 결과로 표제 화합물(500 mg, 수율: 91%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.736 min, LCMS: m/z = 155 [M+1].

[2403] **단계 3**: N-{7-시클로프로폭시-4-[3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-일}-3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드:

[2404] 디옥산(6 mL) 중의 4-{6-클로로-7-시클로프로폭시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일}-3-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸(60 mg, 151 μmol), 3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드(46.5 mg, 302 μmol), XantPhos(17.4 mg, 30.2 μmol), $Pd_2(dba)_3$(13.8 mg, 15.1 μmol) 및 K_2CO_3(302 μmol, 41.9 mg)의 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 3 h 동안 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하고, 다음 조건: 컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 40% B에서부터 55% B까지, 55% B; 파장: 254 nm로 Prep-HPLC로 추가로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(9.7 mg)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.049 min, LCMS: m/z = 514 [M+1]; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.76(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.52(td, *J* = 7.5, 1.9Hz, 1H), 7.48-7.38(m, 1H), 7.25(td, *J* = 7.5, 1.2Hz, 1H), 7.20-7.10(m, 1H), 4.28(dt, *J* = 6.0, 3.0Hz, 1H), 4.01(s, 3H), 2.16(s, 6H), 2.08(s, 6H), 0.95(t, *J* = 5.6Hz, 4H).

[2405] **실시예 470**: 6-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-7-올



[2406]

[2407] **단계 1**: 6-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-7-올:

[2408] L-Selectride(678 mg, 2.64 mmol)를 r.t에서 THF(20 mL) 중의 7-메톡시-N-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-(1-메틸-

3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 212**, 800 m`g, 1.76 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:EA = 25:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(550 mg, 수율: 67%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.997 min, LCMS: m/z = 439 [M+1].

[2409] **단계 2**: 7-(디플루오로메톡시)-N-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민:

[2410] 소듐 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트(362 mg, 2.38 mmol)를 r.t에서 DMF(20 mL) 및 H_2O(5 mL) 중의 6-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-7-올(700 mg, 1.59 mmol) 및 K_2CO_3(328 mg, 2.38 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EA 50 mL로 희석하고, 염수 30 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 18:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(300 mg, 수율: 60%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.120 min, LCMS: m/z = 489 [M+1].

[2411] **단계 3**: 7-(디플루오로메톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민:

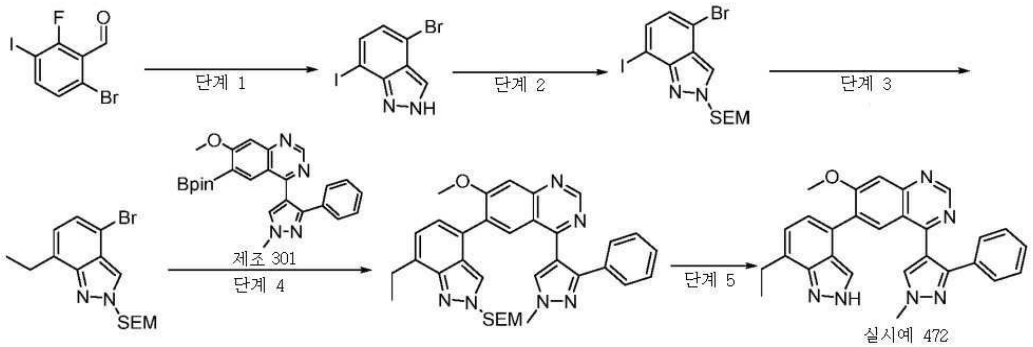
[2412] TFA(15 mL) 중의 7-(디플루오로메톡시)-N-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(300 mg, 614 μmol)의 반응 혼합물을 60℃에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 혼합물을 DCM 100 mL로 희석하고, 중탄산나트륨 수용액 50 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 18:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(200 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.903 min, LCMS: m/z = 369 [M+1].

[2413] **단계 4**: 6-시클로프로필-N-[7-(디플루오로메톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]피리딘-3-카르복스아미드:

[2414] 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드(58 mg, 151 μmol)를 1 h 동안 얼음 욕조에서 THF(10 mL) 중의 TEA(46.5 mg, 405 μmol) 및 6-시클로프로필피리딘-3-카르복실산(44.0 mg, 270 μmol)에 첨가하였다. 그 다음, 7-(디플루오로메톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(50 mg, 135 μmol)을 rt에서 혼합물에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 80℃에서 4 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EA 60 mL로 희석하고, 염수 30 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 PE:EA = 15:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 35% B에서부터 60% B까지; 파장: 220/254 nm로 prep-HPLC로 정제하였고; 이 결과로 표제 화합물(9.7 mg)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.826 min, LCMS: m/z = 514 [M+1]; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08(s, 1H), 9.01(s, 3H), 8.21(dd, J = 8.2, 2.3Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.58(s, 4H), 7.55-7.46(m, 3H), 7.34-7.28(m, 3H), 3.99(s, 3H), 2.24(ddd, J = 12.6, 8.1, 5.1Hz, 1H), 1.05(dtd, J = 10.1, 8.2, 5.3Hz, 4H).

[2415] **실시예 471** - 의도적으로 생략함

[2416] **실시예 472**: 6-(7-에틸-2H-인다졸-4-일)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[2417]

[2418] **단계 1**: 4-브로모-7-아이오도-2H-인다졸:

[2419] $N_2H_4.H_2O$(2.54 g, 21.2 mmol)를 rt에서 DMSO(16 mL) 중의 6-브로모-2-플루오로-3-아이오도벤즈알데히드(1 g, 3.04 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 120℃에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EA 100 mL로 희석하고, 염수 50 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 PE:EA = 15:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(850 mg, 83%)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.121 min, LCMS: m/z = 323 [M+1].

[2420] **단계 2**: 4-브로모-7-아이오도-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-2H-인다졸:

[2421] NaH(148 mg, 3.70 mmol)를 0℃에서 DMF(10 mL) 중의 4-브로모-7-아이오도-2H-인다졸(600 mg, 1.85 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 0℃에서 0.5 h 동안 교반하였다. 그 다음, SEM-Cl(462 mg, 2.77 mmol)을 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM 100 mL 및 물 50 mL*2로 희석하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:EA = 25:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(300 mg, 수율: 49%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.988 min, LCMS: m/z = 453 [M+1];

[2422] **단계 3**: 4-브로모-7-에틸-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-2H-인다졸:

[2423] 톨루엔(10 mL) 중의 4-브로모-7-아이오도-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-2H-인다졸(300 mg, 661 μmol), Et_2ZN(206 mg, 661 μmol) 및 Pd(dppf)cl_2(53.9 mg, 66.1 μmol)의 반응 혼합물을 N_2 하에 60℃에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EA 100 mL로 희석하고, 염수 50 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:EA = 15:1을 사용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(200 mg, 수율: 53%)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.795 min, LCMS: m/z = 355 [M+1].

[2424] **단계 4**: 6-(7-에틸-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-인다졸-4-일)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린:

[2425] 디옥산/H_2O(8 mL/2 mL) 중의 4-브로모-7-에틸-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-2H-인다졸(200 mg, 562 μmol), 7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린(**제조 301**, 248 mg, 562 μmol), Pd(dppf)Cl_2(41.1 mg, 56.2 μmol) 및 K_2CO_3(116 mg, 843 μmol)의 반응 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EA 50 mL로 희석하고, 염수 30 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(100 mg, 수율: 83 %)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.132 min, LCMS: m/z = 591 [M+1].

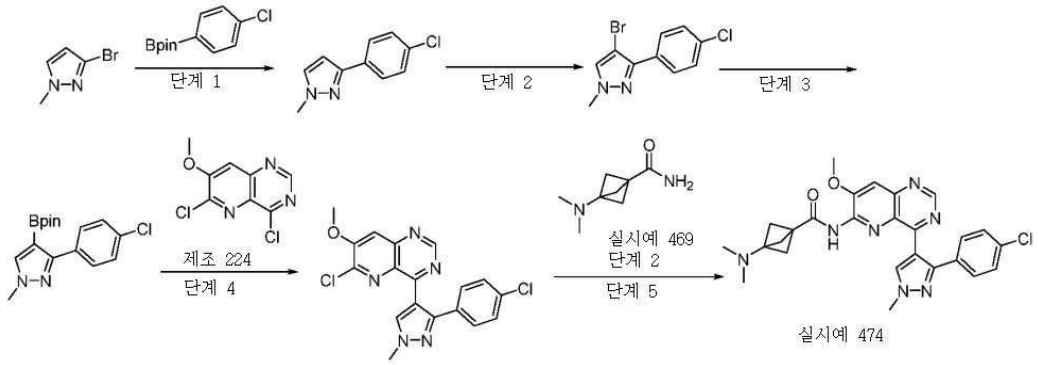
[2426] **단계 5**: 6-(7-에틸-2H-인다졸-4-일)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린:

[2427] TFA(2 mL)를 r.t에서 DCM(6 mL) 중의 6-(7-에틸-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-2H-인다졸-4-일)-7-메톡시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(100 mg, 169 μmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 r.t에

서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하고, DCM 100 mL로 희석하고, 중탄산나트륨 수용액 50 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:EA = 25:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 28% B에서부터 61% B까지; 파장: 254/220 nm로 prep-HPLC로 정제하였고; 이 결과로 표제 화합물(26.3 mg)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.840 min, LCMS: m/z = 461 [M+1]; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.17(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.61-7.51(m, 2H), 7.34-7.24(m, 5H), 7.10(d, *J* = 7.2Hz, 1H), 6.47(d, *J* = 7.1Hz, 1H), 3.94(d, *J* = 10.1Hz, 6H), 2.92(q, *J* = 7.5Hz, 2H), 1.30(t, *J* = 7.5Hz, 3H).

[2428] **실시예 473** - 의도적으로 생략함

[2429] **실시예 474**: N-{4-[3-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일}-3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드



[2430]

[2431] **단계 1**: 3-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸:

[2432] 디옥산/H_2O(40 mL/10 mL) 중의 Pd(pddf)Cl_2(1.01 g, 1.24 mmol), K_2CO_3(2.56 g, 18.6 mmol), 3-브로모-1-메틸-1H-피라졸(2 g, 12.4 mmol) 및 2-(4-클로로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(3.53 g, 14.8 mmol)의 반응 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 16 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고, 물(60 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 PE:EA = 3:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 표제 화합물(1.74 g)을 백색 고체로 수집하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.670 min, LCMS: m/z = 193 [M+1],

[2433] **단계 2**: 4-브로모-3-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸:

[2434] NBS(1.86 g, 10.5 mmol)를 rt에서 DMF(10 mL) 중의 3-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸(1.573 g, 8.14 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고, 물(60 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 PE:EA = 5:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 표제 화합물(2.10 g)을 백색 고체로 수집하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.918 min, LCMS: m/z = 273 [M+1].

[2435] **단계 3**: 3-(4-클로로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸:

[2436] DMSO(10 mL) 중의 Pd(pddf)Cl_2(600 mg, 736 μmol), AcOK(1.08 g, 11.0 mmol), 4-브로모-3-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸(2 g, 7.36 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(3.73 g, 14.7 mmol)의 반응 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고, 물(60 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 30:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 표제 화합물(943 mg)을 백색 고체로 수집하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.800 min, LCMS: m/z = 319 [M+1].

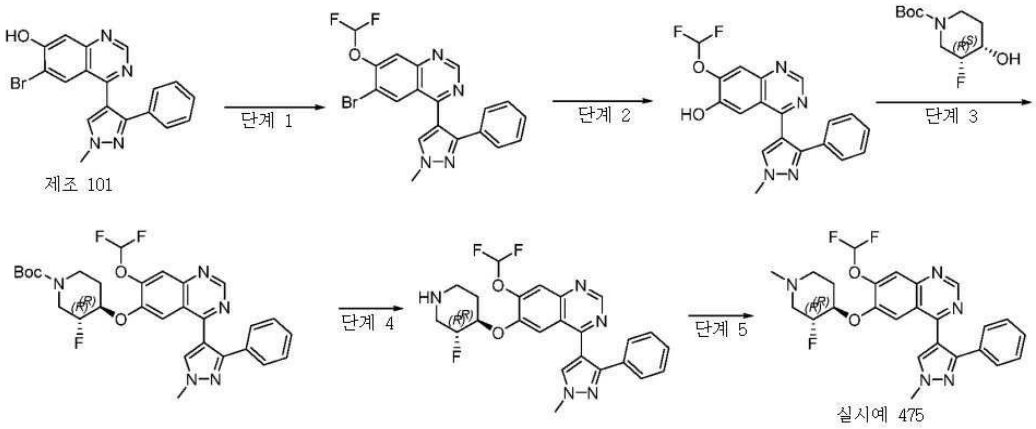
[2437] **단계 4**: 4-{6-클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일}-3-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸:

[2438] 디옥산/H_2O(9 mL/3 mL) 중의 Pd(pddf)Cl_2(264 mg, 324 μmol), K_3PO_4(724 mg, 3.40 mmol), 4,6-디클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘(**제조 224**, 746 mg, 3.24 mmol) 및 3-(4-클로로페닐)-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(927 mg, 2.91 mmol)의 반응 혼합물을 N_2 하에 60℃에서 16 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고, 물(60 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:EA = 1:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 표제 화합물(432mg)을 백색 고체로 수집하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.692 min, LCMS: m/z = 386 [M+1].

[2439] **단계 5**: N-{4-[3-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-일}-3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드:

[2440] 디옥산(10 mL) 중의 4-{6-클로로-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일}-3-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸(200 mg, 517 μmol), 3-(디메틸아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드(**실시예 469 단계 2의 생성물**, 158 mg, 1.03 mmol), XantPhos(59.3 mg, 103 μmol), $Pd_2(dba)_3$(53.5 mg, 51.7 μmol) 및 Cs_2CO_3(252 mg, 775 μmol)의 반응 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고, 물(60 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 제공하였다. 표제 화합물(32.1 mg)을 회백색 고체로 수집하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.640 min, LCMS: m/z = 504[M+1]; 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.55(s, 1H), 9.47(s, 1H), 8.85(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.60-7.52(m, 2H), 7.43-7.37(m, 2H), 4.09(s, 3H), 3.99(s, 3H), 2.15(s, 6H), 2.09(s, 6H).

[2441] **실시예 475**: 7-(디플루오로메톡시)-6-{[(3R,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일]옥시}-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[2442]

[2443] **단계 1**: 6-브로모-7-(디플루오로메톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

[2444] rt에서 MeCN(15 mL) 중의 KF(121 mg, 2.09 mmol), KI(260 mg, 1.57 mmol), 6-브로모-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-7-올(**제조 101**, 200 mg, 524 μmol) 및 디에틸(브로모디플루오로메틸)포스포네이트(419 mg, 1.57 mmol)의 반응 혼합물. 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA(50 mL)로 희석하고, 물(30 mL*3) 및 포화 염수(100 mL*1)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 10:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(40 mg, 수율: 50%)을 황색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.229 min, LCMS: m/z = 431 [M+1],

[2445] **단계 2**: 7-(디플루오로메톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올:

[2446] 디옥산/H_2O(4 mL/1 mL) 중의 BrettPhos Pd G3(33.5 mg, 37.0 μmol), 6-브로모-7-(디플루오로메톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(80 mg, 185 μmol) 및 Cs_2CO_3(241 mg, 740 μmol)의 반응 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 4 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EA(50 mL)로 희석하고, 물(20 mL*3) 및 포화 염수(20 mL*1)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을

DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(40 mg, 수율: 58.7%)을 갈색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.524 min, LCMS: m/z = 369 [M+1].

[2447] **단계 3**: tert-부틸 (3R,4R)-4-{[7-(디플루오로메톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일]옥시}-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트:

[2448] DIAD(43.6 mg, 216 μmol)를 0℃에서 THF(5 mL) 중의 PPh_3(84.8 mg, 324 μmol), 7-(디플루오로메톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-올(40 mg, 108 μmol) 및 tert-부틸 (3R,4S)-3-플루오로-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트(71.0 mg, 324 μmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA(50 mL)로 희석하고, 물(50 mL*3) 및 포화 염수(50 mL*1)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 10:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(30 mg, 수율: 48.7%)을 갈색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.392 min, LCMS: m/z = 570 [M+1].

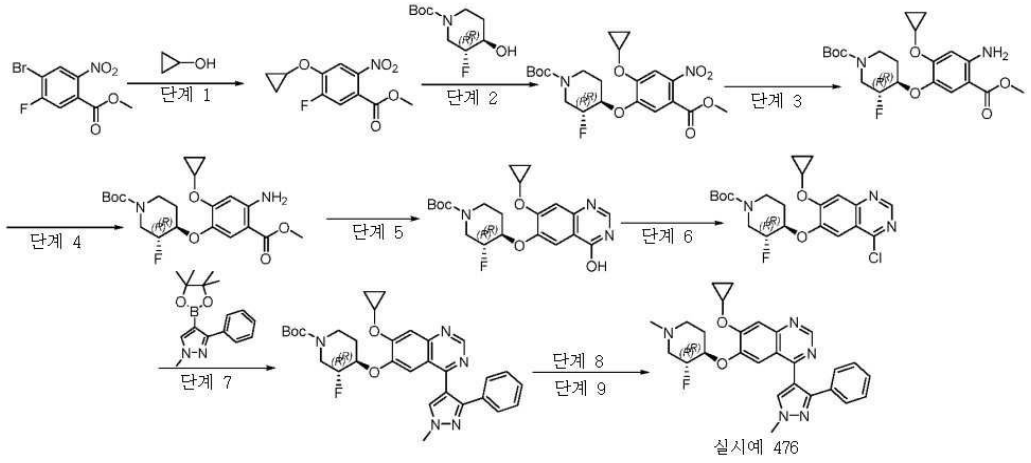
[2449] **단계 4**: 7-(디플루오로메톡시)-6-{[(3R,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일]옥시}-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린:

[2450] TFA(0.1 mL)를 rt에서 DCM(0.4 mL) 중의 tert-부틸 (3R,4R)-4-{[7-(디플루오로메톡시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일]옥시}-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(30 mg, 52.6 μmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 2 h 동안 실온으로 유지하였다. 반응 혼합물을 EA(50 mL)로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$(50 mL*3) 및 포화 염수(50 mL*1)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 20 mg의 조 생성물을 제공하였다. 이 조 생성물을 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.805 min, LCMS: m/z = 470 [M+1].

[2451] **단계 5**: 7-(디플루오로메톡시)-6-{[(3R,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일]옥시}-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린:

[2452] $NaCNBH_3$(5.35 mg, 85.2 μmol)를 0℃에서 MeOH/CH_3COOH(1 mL/0.1 mL) 중의 7-(디플루오로메톡시)-6-{[(3R,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일]옥시}-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(20 mg, 42.6 μmol) 및 HCHO(12.7 mg, 213 μmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA(50 mL)로 희석하고, 물(50 mL*3) 및 포화 염수(30 mL*1)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 24% B에서부터 57% B까지, 57% B; 파장: 254/220 nm로 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(2.2 mg, 수율: 10.7%)을 백색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.175 min, LCMS: m/z = 484 [M+1]; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.21(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.73(d, J = 10.6Hz, 1H), 7.70-7.50(m, 1H), 7.38-7.30(m, 2H), 7.29-7.24(m, 4H), 4.70-4.66(m, 1H), 4.07(s, 3H), 3.95(s, 1H), 3.01(s, 1H), 2.60(s, 1H), 2.31-2.08(m, 5H), 1.62(s, 1H), 1.41(d, J = 11.1Hz, 1H).

[2453] **실시예 476**: 7-시클로프로폭시-6-(((3R,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



실시예 476

[2454]

[2455] **단계 1**: 메틸 4-시클로프로폭시-5-플루오로-2-니트로벤조에이트:

[2456] rt에서 톨루엔(40 mL) 중의 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-니트로벤조에이트(4 g, 14.3 mmol), 시클로프로판올(4.15 g, 71.5 mmol), Rockphos Pd G_3(1.19 g, 1.43 mmol) 및 Cs_2CO_3(9.32 g, 28.6 mmol)의 반응 혼합물. 결과적으로 얻은 혼합물을 100℃에서 16 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EA(100 mL)로 희석하고, 물(100 mL*3) 및 포화 염수(100 mL*1)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 PE:EA = 4:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(600 mg, 수율: 16.4%)을 갈색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.139 min, LCMS: m/z = 256 [M+1],

[2457] **단계 2**: tert-부틸 (3R,4R)-4-[2-시클로프로폭시-5-(메톡시카르보닐)-4-니트로페녹시]-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트:

[2458] NaH(94.0 mg, 2.35 mmol)를 0℃에서 DMF(20 mL) 중의 메틸 4-시클로프로폭시-5-플루오로-2-니트로벤조에이트(600 mg, 2.35 mmol) 및 tert-부틸 (3R,4R)-3-플루오로-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트(618 mg, 2.82 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 2 h 동안 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 EA(150 mL)로 희석하고, 물(150 mL*3) 및 포화 염수(150 mL*1)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 300 mg의 조 생성물을 갈색 고체로 제공하였다. 이 조 생성물을 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.271 min, LCMS: m/z = 399.2 [M-56].

[2459] **단계 3**: tert-부틸 (3R,4R)-4-[4-아미노-2-시클로프로폭시-5-(메톡시카르보닐)페녹시]-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트:

[2460] rt에서 EtOH/H_2O(8 mL/2 mL) 중의 Fe(324 mg, 5.80 mmol), NH_4Cl(313 mg, 5.80 mmol) 및 tert-부틸 (3R,4R)-4-[2-시클로프로폭시-5-(메톡시카르보닐)-4-니트로페녹시]-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(330 mg, 726 μmol)의 반응 혼합물. 결과적으로 얻은 혼합물을 2 h 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(260 mg, 수율: 84.4%)을 황색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.243 min, LCMS: m/z = 369.2 [M-58],

[2461] **단계 4**: 2-아미노-5-{[(3R,4R)-1-[(tert-부톡시)카르보닐]-3-플루오로피페리딘-4-일]옥시}-4-시클로프로폭시벤조산:

[2462] LiOH(88.0 mg, 3.67 mmol)를 rt에서 MeOH/H_2O(8 mL/2 mL) 중의 tert-부틸 (3R,4R)-4-[4-아미노-2-시클로프로폭시-5-(메톡시카르보닐)페녹시]-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(260 mg, 612 μmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 4 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 PE: EA = 4:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(210 mg, 수율: 83.6%)을 황색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.104 min, LCMS: m/z = 355 [M-58].

[2463] **단계 5**: tert-부틸 (3R,4R)-4-[(7-시클로프로폭시-4-히드록시퀴나졸린-6-일)옥시]-3-플루오로피페리딘-1-카르복

실레이트:

[2464] rt에서 EtOH (10 mL) 중의 2-아미노-5-{[(3R,4R)-1-[(tert-부톡시)카르보닐]-3-플루오로피페리딘-4-일]옥시}-4-시클로프로폭시벤조산 (210 mg, 511 μmol) 및 포름아미딘 아세트산염 (20.1 mg, 194 μmol)의 반응 혼합물. 결과적으로 얻은 혼합물을 16 h 동안 80℃로 가열하였다. 결과적으로 얻은 용액을 물 (200 mL*2)로 희석하고, 고체를 여과하여 수집하고, 표제 화합물(200 mg, 수율: 93.4 %)을 백색 고체로 수집하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.055 min, LCMS: m/z = 420 [M+1].

[2465] **단계 6**: tert-부틸 (3R,4R)-4-[(4-클로로-7-시클로프로폭시퀴나졸린-6-일)옥시]-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트:

[2466] $POCl_3$(383 mg, 2.50 mmol)을 rt에서 MeCN(10 mL) 중의 tert-부틸 (3R,4R)-4-[(7-시클로프로폭시-4-히드록시퀴나졸린-6-일)옥시]-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(210 mg, 500 μmol) 및 N,N-디에틸아닐린(525 mg, 3.50 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 2 h 동안 80℃로 가열하였다. 결과적으로 얻은 용액을 얼음-물에 첨가한 다음, pH = 8이 될 때까지 $NaHCO_3$(1.00 M)를 첨가하였다. 용액을 EA로 추출한 다음, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:EA = 3:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하여 표제 화합물(200 mg, 수율: 91.7 %)을 황색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.094 min, LCMS: m/z = 438.2 [M+1].

[2467] **단계 7**: tert-부틸 (3R,4R)-4-{[7-시클로프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일]옥시}-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트:

[2468] 디옥산/H_2O(8 mL/2 mL) 중의 $Pd(dppf)Cl_2$(33.3 mg, 45.6 μmol), K_2CO_3(94.3 mg, 684 μmol), tert-부틸 (3R,4R)-4-[(4-클로로-7-시클로프로폭시퀴나졸린-6-일)옥시]-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(200 mg, 456 μmol) 및 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(155 mg, 547 μmol) 의 반응 혼합물을 N_2 하에서 2 h 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 EA(100 mL)로 희석하고, 물(100 mL*3) 및 포화 염수(100 mL*1)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하여 표제 화합물(40 mg, 수율: 50%)을 갈색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.171 min, LCMS: m/z = 560.2 [M+1].

[2469] **단계 8**: 7-시클로프로폭시-6-{[(3R,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일]옥시}-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린:

[2470] TFA(1 mL)를 rt에서 DCM(4 mL) 중의 tert-부틸 (3R,4R)-4-{[7-시클로프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일]옥시}-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(150 mg, 268 μmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시킨 다음, EA(50 mL)로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$(50 mL*3) 및 포화 염수(50 mL*1)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 110 mg의 조 생성물을 제공하였다. 이 조 생성물을 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.797 min, LCMS: m/z = 460.2 [M+1].

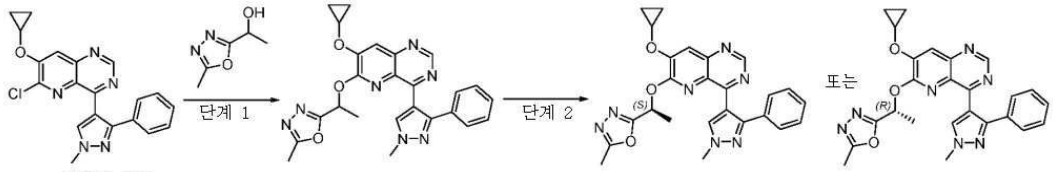
[2471] **단계 9**: 7-시클로프로폭시-6-(((3R,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린:

[2472] $NaCNBH_3$(27.3 mg, 434 μmol)를 0℃에서 MeOH(5 mL) 중의 HCHO(32.4 mg, 1.08 mmol) 및 7-시클로프로폭시-6-{[(3R,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일]옥시}-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(100 mg, 217 μmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA(50 mL)로 희석하고, 물(20 mL*3) 및 포화 염수(100 mL*1)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 잔류물을 다음 조건(컬럼: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 21% B에서부터 46% B까지; 파장: 220/254 nm)으로 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(6.8 mg, 수율: 12.8 %)을 백색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.980 min, LCMS: m/z = 474.2 [M+1]; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.08(s, 1H), 8.22(s, 1H),

7.66(s, 1H), 7.32-7.23(m, 5H), 7.04(s, 1H), 4.60-4.45(m, 1H), 4.08-3.91(m, 4H), 3.80-3.72(m, 1H), 3.31(m, 1H), 2.95-2.87(m, 1H), 2.22(s, 3H), 2.17-2.06(m, 1H), 1.98-1.92(m, 1H), 1.49(s, 1H), 1.35-1.21(m, 1H), 0.92(q, J = 6.6, 6.1 Hz, 2H), 0.76(s, 2H)

[2473] **실시예 477**: 2-[(1R)-1-{[7-시클로프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]옥시}에틸]-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸 **또는** 2-[(1S)-1-{[7-시클로프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]옥시}에틸]-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸

[2474] **실시예 478**: 2-[(1S)-1-{[7-시클로프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]옥시}에틸]-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸 **또는** 2-[(1R)-1-{[7-시클로프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]옥시}에틸]-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸

[2475] 

[2476] **단계** 1: 2-(1-{[7-시클로프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]옥시}에틸)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸:

[2477] t-BuOK(29.5 mg, 264 μmol)를 rt에서 THF (5 mL) 중의 4-{6-클로로-7-시클로프로폭시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-페닐-1H-피라졸(실시예 459, 단계 6의 생성물, 50.0 mg, 132 μmol) 및 1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에탄-1-올(33.8 mg, 264 μmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 80℃에서 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고, 물(20 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150mm, 5μm; 유속: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 35% B에서부터 45% B까지; 파장: 254/220 nm으로 Prep-HPLC로 정제하였다. 표제 화합물(56 mg)을 백색 고체로 수집하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.004 min, LCMS: m/z = 470[M+1].

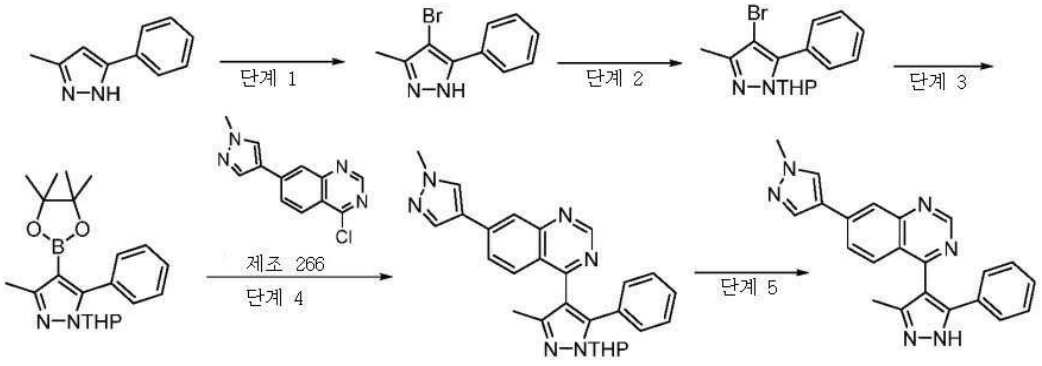
[2478] **단계 2**: 키랄 분리:

[2479] MeOH 중의 2-(1-{[7-시클로프로폭시-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일]옥시}에틸)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸(56 mg, 119 μmol)을 다음 조건: 컬럼: Lux 5μm Cellulose-4, 2.12*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/min; 구배: 23 min 이내에 50% B에서부터 50% B까지; 파장: 220/254 nm로 Prep-Chiral-HPLC로 정제하여 다음을 제공하였다:

[2480] **실시예 477**: (첫번째 용출 화합물, RT1(min): 15.46, 3 mg) LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.133 min, LCMS: m/z = 512 [M+1]; 키랄-HPLC(ES): RT = 2.46 min, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.94(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.44-7.37(m, 2H), 7.27(q, J = 2.9Hz, 3H), 6.13(q, J = 6.6Hz, 1H), 4.24(s, 1H), 4.04(s, 3H), 2.41(s, 3H), 1.66(d, J = 6.7Hz, 3H), 1.23(s, 1H), 0.95(d, J = 6.1Hz, 2H), 0.87-0.82(m, 2H).

[2481] **실시예 478**: (두번째 용출 화합물, RT2(min): 19.486, 5.1 mg) LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.133 min, LCMS: m/z = 512[M+1]; 키랄-HPLC(ES): RT = 3.21 min, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.94(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.40(dt, J = 6.3, 3.7Hz, 2H), 7.27(p, J = 3.9, 3.4Hz, 3H), 6.13(q, J = 6.7Hz, 1H), 4.18(dt, J = 6.1, 3.1Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 2.41(s, 3H), 1.66(d, J = 6.7Hz, 3H), 1.23(s, 1H), 0.95(d, J = 5.9Hz, 2H), 0.85(s, 2H).

[2482] **실시예 479**: 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린



[2483] 실시예 479

[2484] **단계 1**: 4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸:

[2485] DMF(30 mL) 중의 3-메틸-5-페닐-1H-피라졸(3 g, 18.9 mmol)의 혼합물에 N-브로모숙신이미드(4.02 g, 22.6 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. LCMS는 허용됨(ok)이다. 반응 혼합물을 얼음물에 첨가하고, EA(50 mL*3)로 추출하였다. 유기상을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 20% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(4 g, 수율: 88.8%)을 황색 오일로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.075 min, LCMS: m/z = 237 [M+1];

[2486] **단계 2**: 4-브로모-3-메틸-5-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸:

[2487] DCM (50 mL) 중의 4-브로모-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸(4 g, 16.8 mmol)의 혼합물에 디히드로피란(7.06 g, 84.0 mmol) 및 파라톨루엔 술포네이트(2.89 g, 16.8 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 4 h 동안 교반하였다. LCMS는 허용됨이다. 반응 혼합물을 얼음물에 첨가하고, EA(50 mL*3)로 추출하였다. 유기상을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(2.3 g, 수율: 42.6%)을 황색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.761 min, LCMS: m/z = 278 [M+1];

[2488] **단계 3**: 3-메틸-5-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸:

[2489] 건조 DMSO(20 mL) 중의 4-브로모-3-메틸-1-(옥산-2-일)-5-페닐-1H-피라졸(1.7 g, 5.29 mmol)의 용액에 질소 하에서 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(2.66 g, 10.5 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(611 mg, 529 μmol) 및 아세트산 칼륨(1.03 g, 10.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 6 hr 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 25 mL의 물로 희석하였다. 결과적으로 얻은 용액을 2x40 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 합쳤다. 결과적으로 얻은 혼합물을 20 mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 생성물을 DCM:MeOH(20:1)로 크로마토그래피로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(800 mg, 수율: 41.2%)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.958 min, LCMS: m/z = 369 [M+1];

[2490] **단계 4**: 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(3-메틸-5-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린:

[2491] 디옥산/H_2O(20 mL/5 mL) 중의 3-메틸-5-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 394 mg, 1.07 mmol), 4-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**제조 266**, 400 mg, 1.63 mmol), K_3PO_4(227 mg, 1.63 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(62.2 mg, 53.9 μmol)의 반응 혼합물을 80℃에서 2 H 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 rt으로 냉각시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 25 mL의 물로 희석하였다. 결과적으로 얻은 용액을 2x40 mL의 EA로 추출하고, 유기 층을 합쳤다. 결과적으로 얻은 혼합물을 20 mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 생성물을 DCM:MeOH(50:1)을 이용하여 크로마토그래피로 정제하였다. 이 결과로 4-[3-메틸-1-(옥산-2-일)-5-페닐-1H-피라졸-4-일]-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(200 mg,

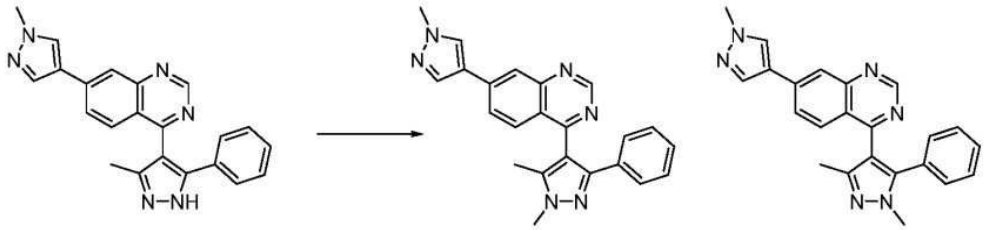
수율: 82.6%)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.695 min, LCMS: m/z = 451 [M+1];

[2492] **단계 5**: 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린:

[2493] TFA(0.5 mL)를 rt에서 CH_2Cl_2(2 mL) 중의 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(3-메틸-5-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(20 mg, 44.3 μmol)에 적가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM/MeOH(20:1)를 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 조 생성물을 다음 조건(컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30*250, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 20% B에서부터 50% B까지; 254,220 nm)으로 Prep-Flash-HPLC로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(5 mg, 수율: 30.7%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.072 min, LCMS: m/z = 367 [M+1]; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.26(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.19-8.10(m, 2H), 7.72(dd, J = 8.8, 1.8Hz, 1H), 7.59(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.23(d, J = 4.8Hz, 3H), 7.18(s, 2H), 3.89(s, 3H), 2.54(s, 3H).

[2494] **실시예 480**: 4-(1,5-디메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

[2495] **실시예 481**: 4-(1,3-디메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린

[2496] 

실시예 479 실시예 480 실시예 481

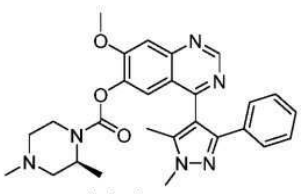
[2497] 메틸 아이오다이드(69.5 mg, 490 μmol)을 rt에서 DMF(2 mL) 중의 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(**실시예 479**, 90 mg, 245 μmol) 및 Cs_2CO_3(40 mg, 367.5 μmol)에 적가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM/MeOH(50:1)를 이용하여 Prep-TLC로 정제하였다. 조 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30×150 mm 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1%$NH_3.H_2O$), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 24B에서부터 39B까지; 254/220 nm으로 Prep-Flash-HPLC로 정제하여 다음을 제공하였다:

[2498] **실시예 481** 첫번째 용출 피크, 4-(1,3-디메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(16 mg, 수율: 17.8%), 백색 고체. LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.147 min, LCMS: *m/z* = 381 [M+1]; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.19(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.12-8.05(m, 2H), 7.71-7.57(m, 2H), 7.34-7.21(m, 6H), 3.86(d, J = 18.1Hz, 6H), 2.17(s, 3H).

[2499] **실시예 480**: 두번째 용출 피크, 4-(1,5-디메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린(20 mg, 22.2%), 백색 고체. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.156 min, LCMS: m/z = 381 [M+1]; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.27(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.19-8.09(m, 2H), 7.79-7.56(m, 2H), 7.24-7.06(m, 6H), 3.91(d, J = 20.3Hz, 6H), 2.22(s, 3H).

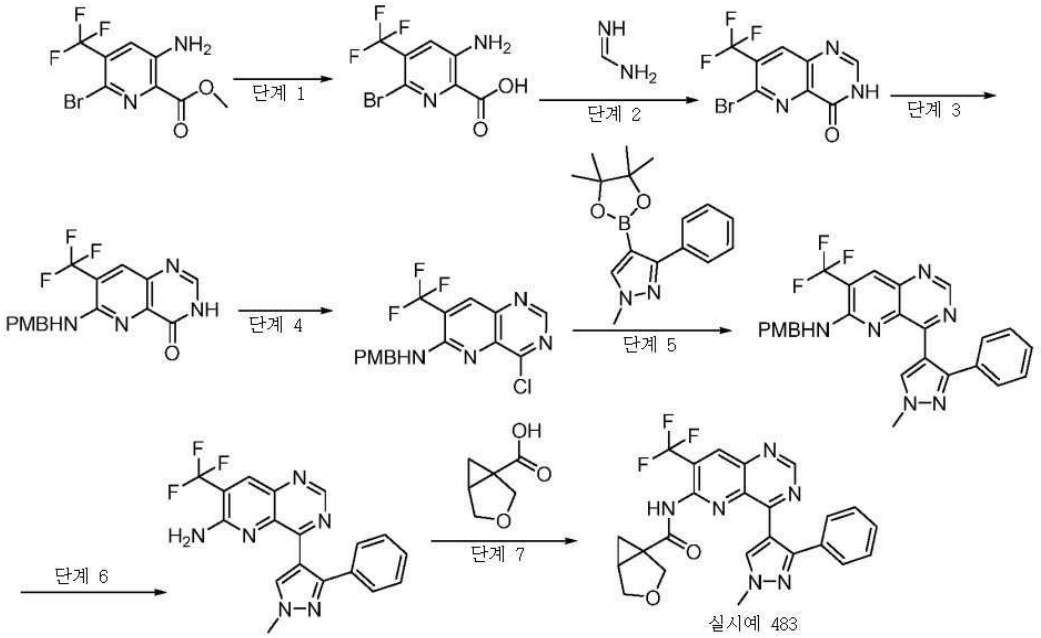
[2500] **실시예 482**: 4-(1,5-디메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 (S)-2,4-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[2501] 실시예 480 및 실시예 59와 유사한 화학을 사용하여 제조하였다.

[2502] 

실시예 482

[2503] **실시예 483**: N-(4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

[2504] 

[2505] 단계 1: 3-아미노-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실산 합성: LiOH(250 mg, 10.0 mmol)를 0℃에서 THF/H_2O(12 mL/3 mL) 중의 메틸 3-아미노-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(600 mg, 2.00 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 3x100 mL의 EA로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 이 결과로 표제 화합물(500 mg, 수율: 87%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 0.697 min, LCMS: *m/z* = 283 [M-1].

[2506] **단계 2**: 6-브로모-7-(트리플루오로메틸)-3H,4H-피리도[3,2-d]피리미딘-4-온의 합성:

[2507] EtOH(20 mL) 중의 3-아미노-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실산(480 mg, 1.68 mmol) 및 포름아미딘 아세테이트(529 mg, 5.04 mmol)의 반응 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 가열하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 EA(100 mL)로 희석하고, 3x100 mL의 EA로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 이 결과로 표제 화합물(400 mg, 수율: 81%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 0.533 min, LCMS: *m/z* = 294 [M+1].

[2508] **단계 3**: 6-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-7-(트리플루오로메틸)-3H,4H-피리도[3,2-d]피리미딘-4-온의 합성:

[2509] DMSO(6 mL) 중의 6-브로모-7-(트리플루오로메틸)-3H,4H-피리도[3,2-d]피리미딘-4-온(350 mg, 1.19 mmol) 및 1-(4-메톡시페닐)메탄아민(326 mg, 2.38 mmol)의 반응 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 가열하였다. 결과적으로 얻은 용액을 3x100 mL의 EA로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(350 mg, 수율: 84%)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 0.845 min, LCMS: *m/z* = 351 [M+1].

[2510] **단계 4**: 4-클로로-N-[(4-메톡시페닐)메틸]-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민의 합성:

[2511] N,N-디에틸아닐린(1.04 g, 6.99 mmol)을 0℃에서 ACN(15 mL) 중의 6-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-7-(트리플루오로메틸)-3H,4H-피리도[3,2-d]피리미딘-4-온(350 mg, 999 μmol) 및 $POCl_3$(763 mg, 4.99 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 가열하였다. 결과적으로 얻은 용액을 얼음-물에 첨가한 다음, Na_2CO_3(수성)으로 pH=8로 조정하였다. 용액을 EA로 추출하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:EA = 5:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(300 mg, 수율: 81%)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.295 min, LCMS: *m/z* = 369 [M+1].

[2512] **단계 5**: N-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민의 합성:

[2513] 디옥산/H_2O(10 mL/2 mL) 중의 4-클로로-N-[(4-메톡시페닐)메틸]-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(300 mg, 813 μmol), 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(231 mg, 813 μmol), $Pd(PPh_3)_4$(93.9 mg, 81.3 μmol) 및 K_3PO_4(257 mg, 1.21 mmol)의 반응 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 가열하였다. 결과적으로 얻은 용액을 3x30 mL의 EA로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(360 mg, 수율: 90%)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.258 min, LCMS: *m/z* = 491 [M+1]

[2514] **단계 6**: 4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민:

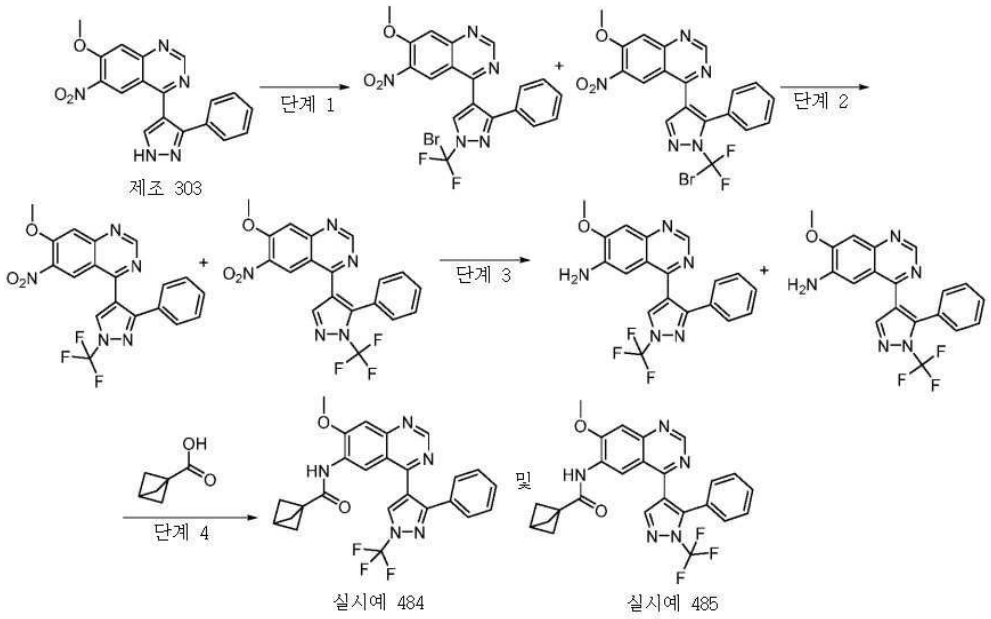
[2515] TFA(5 mL) 중의 N-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(360 mg, 733 μmol)의 반응 혼합물을 60℃에서 2 h 동안 가열하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 EA(30 mL)로 희석하고, 3x30 mL의 EA로 추출하였다. 유기 층을 (포화) $NaHCO_3$(수성)(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 이 결과로 표제 화합물(210 mg, 수율: 77%)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.115 min, LCMS: *m/z* = 371 [M+1]

[2516] **단계 7**: N-(4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드:

[2517] TEA(329 mg, 3.23 mmol)를 0℃에서 THF(8 mL) 중의 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산(206 mg, 1.61 mmol) 및 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드(392 mg, 1.61 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 그 다음, 4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(200 mg, 540 μmol)을 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 3x60 mL의 EA로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 19% B에서부터 59% B까지; 파장: 254/220 nm로 Prep-HPLC로 정제하였고; 이 결과로 표제 화합물(36.0 mg, 수율: 13%)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.351 min, LCMS: *m/z* = 481 [M+1]; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.87(d, J = 19.3Hz, 2H), 7.57-7.46(m, 2H), 7.38-7.28(m, 3H), 4.07-3.93(m, 5H), 3.86-3.72(m, 2H), 2.31(d, J = 6.2Hz, 1H), 1.52(dd, J = 8.3, 4.4Hz, 1H), 1.00(t, J = 5.0Hz, 1H).

[2518] **실시예 484**: N-(7-메톡시-4-(3-페닐-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드

[2519] **실시예 485**: N-(7-메톡시-4-(5-페닐-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-6-일)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드



[2520]

[2521] **단계 1**: 4-[1-(브로모디플루오로메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일]-7-메톡시-6-니트로퀴나졸린 및 4-[1-(브로모디플루오로메틸)-5-페닐-1H-피라졸-4-일]-7-메톡시-6-니트로퀴나졸린의 혼합물 합성:

[2522] NaH(92.0 mg, 2.30 mmol)를 0℃에서 DMF(10 mL) 중의 (**제조 303**, 400 mg, 1.15 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30 min 동안 교반한 다음, 0℃에서 CF_2Br_2(478 mg, 2.30 mmol)를 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 16 h 동안 rt으로 유지하였다. 반응 혼합물을 EA(100 mL)로 희석하고, 물(100 mL*3) 및 포화 염수(100 mL*1)로 세척하였다. 유기 층을 Na2SO4으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 Pre-TLC로 정제하여 표제 화합물(245 mg, 수율: 44.7%)을 황색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.454 min, LCMS: m/z = 476 [M+1],

[2523] **단계 2**: 7-메톡시-6-니트로-4-[3-페닐-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]퀴나졸린 및 7-메톡시-6-니트로-4-[5-페닐-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]퀴나졸린의 혼합물 합성:

[2524] AgBF4(198 mg, 1.02 mmol)를 N2 하에 -78℃에서 DCM(10 mL) 중의 4-[1-(브로모디플루오로메틸)-3-페닐-1H-피라졸-4-일]-7-메톡시-6-니트로퀴나졸린 및 4-[1-(브로모디플루오로메틸)-5-페닐-1H-피라졸-4-일]-7-메톡시-6-니트로퀴나졸린(244 mg, 514 μmol)의 혼합물에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 16 h 동안 실온으로 유지하였다. 고체를 여과하였다. 여과액을 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 Pre-TLC로 정제하여 표제 화합물(150 mg, 수율: 70.4%)을 회백색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.404 min, LCMS: m/z = 416 [M+1],

[2525] **단계 3**: 7-메톡시-4-[3-페닐-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]퀴나졸린-6-아민 및 7-메톡시-4-[5-페닐-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]퀴나졸린-6-아민의 혼합물 합성:

[2526] Fe(161 mg, 2.88 mmol) 및 NH4Cl(155 mg, 2.88 mmol)을 rt에서 EtOH/H2O(10 mL/2.5 mL) 중의 7-메톡시-6-니트로-4-[3-페닐-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]퀴나졸린 및 7-메톡시-6-니트로-4-[3-페닐-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]퀴나졸린(150 mg, 361 μmol)의 혼합물에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 2 h 동안 80℃로 가열하였다. 고체를 여과하였다. 여과액을 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하여 표제 화합물(120 mg, 수율: 86.3%)을 백색 고체로 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.307 min 및 0.902 min, LCMS: m/z = 386 [M+1].

[2527] 단계 4: N-{7-메톡시-4-[3-페닐-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]퀴나졸린-6-일}바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드 및 [[PH-BPM-B3116-100, X674333]] N-{7-메톡시-4-[5-페닐-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]퀴나졸린-6-일}바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드의 합성: T3P(2 mL) 및 Py(2 mL)를 rt에서 THF(5 mL) 중의 7-메톡시-4-[3-페닐-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]퀴나졸린-6-아민(120 mg, 311 μmol) 및 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (69.7 mg, 622 μmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 2 h 동안 60℃로 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 Pre-TLC로 정제

하였다. 잔류물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH4HCO3 + 0.1%NH3.H2O), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 9 min 이내에 29% B에서부터 70% B까지, 70% B; 파장: 254/220 nm로 Prep-HPLC로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물의 혼합물 80 mg을 얻었다.

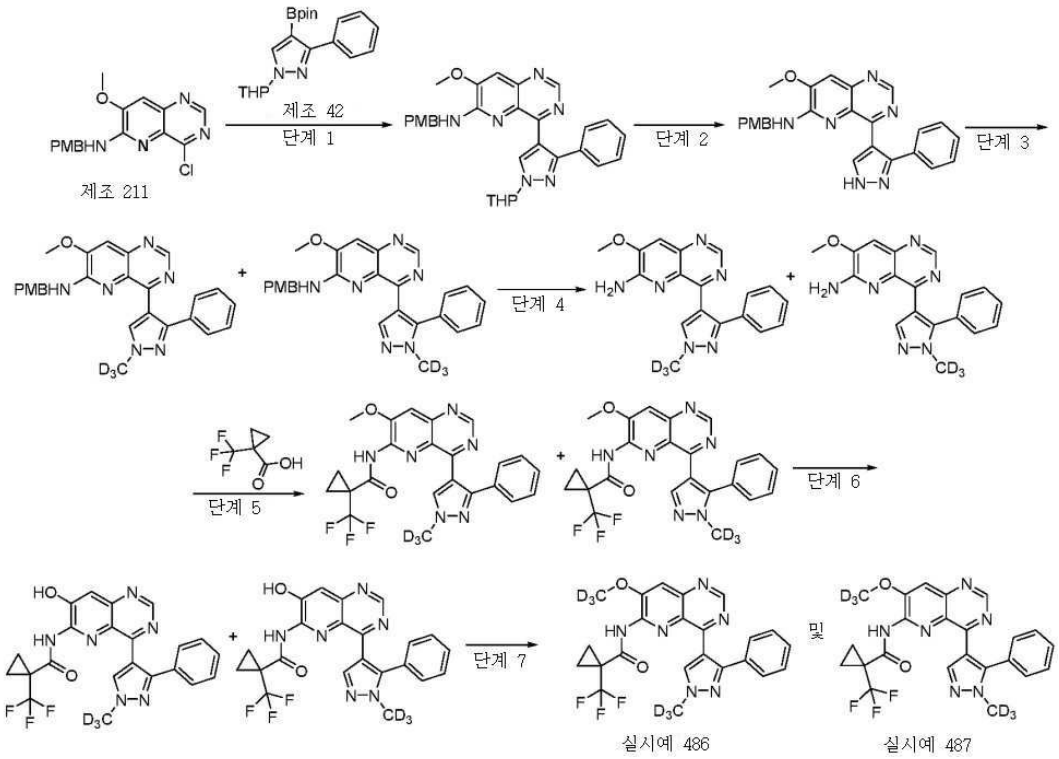
[2528] 혼합물을 MeOH에 용해시키고, 다음 조건: 컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20 mL/min; 구배: 27 min 이내에 15% B에서부터 15% B까지; 파장: 220/254 nm; RT1(min):16.656; RT2(min): 22.239; 샘플 용매: EtOH-HPLC로 Prep-Chiral-HPLC로 정제하여 다음을 제공하였다:

[2529] **실시예 484**: 첫번째 용출 피크(33.3 mg) LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.192 min, LCMS: m/z = 480[M+1]; 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.15(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.38-7.23(m, 5H), 4.10(s, 3H), 2.47(s, 1H), 2.09(s, 6H).

[2530] **실시예 484**: 두번째 용출 피크(14.8 mg) LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.213 min, LCMS: m/z = 480[M+1]; 1H NMR(300 MHz, DMSO-d6) δ 9.02(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.47-7.35(m, 6H), 4.06(s, 3H), 2.54(s, 1H), 2.14(s, 6H).

[2531] **실시예 486**: N-(7-(메톡시-d3)-4-(1-(메틸-d3)-3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드

[2532] **실시예 487**: N-(7-(메톡시-d3)-4-(1-(메틸-d3)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드

[2533] 

[2534] **단계 1**: 7-메톡시-N-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-[1-(옥산-2-일)-3-페닐-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민의 합성:

[2535] rt에서 H_2O(9 mL) 및 디옥산(36 mL) 중의 4-클로로-7-메톡시-N-[(4-메톡시페닐)메틸]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(**제조 211**, 3 g, 9.06 mmol), 3-페닐-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**제조 42**, 2.5 g, 9.06 mmol), Pd(dppf)Cl_2(739 mg, 906 μmol) 및 K_2CO_3(1.25 g, 9.06 mmol)의 반응 혼합물. 결과적으로 얻은 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM 200 mL로 희석하고, 물 100 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 20:1을 사용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(2.8 g, 수율: 59%)을 백

색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.052 min, LCMS: *m/z* = 523 [M+1].

[2536] **단계 2**: 7-메톡시-N-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-[1-($^2H_3$)메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민의 합성:

[2537] TFA(7 mL)를 r.t에서 DCM(20 mL) 중의 7-메톡시-N-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-[1-(옥산-2-일)-3-페닐-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(2.8 g, 5.35 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 r.t에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM 200 mL로 희석하고, 중탄산나트륨 수용액 100 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:EA = 25:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(2.0 g, 수율: 55%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.126 min, LCMS: *m/z* = 439 [M+1].

[2538] **단계 3**: 7-메톡시-N-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-[1-($^2H_3$)메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민 및 7-메톡시-N-(4-메톡시벤질)-4-(1-(메틸-d3)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민의 혼합물 합성:

[2539] DIAD(1.61 g, 8.55 mmol)를 N_2 하에 얼음 막대에서 THF(20 mL) 중의 7-메톡시-N-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-(3-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(2.5 g, 5.70 mmol), PPh_3(2.78 g, 8.55 mmol) 및 CD_3OD(342 mg, 5.70 mmol)의 용액에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 N_2 하에 10 h 동안 r.t에서 교반하였다. 혼합물을 EA 200 mL로 희석하고, 염수 70 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:EA = 15:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(1.5 g, 수율: 75%)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 0.897 min, LCMS: *m/z* = 456 [M+1].

[2540] **단계 4**: 7-메톡시-4-[1-($^2H_3$)메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민 및 7-메톡시-4-(1-(메틸-d3)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민의 혼합물 합성:

[2541] 7-메톡시-N-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-[1-($^2H_3$)메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(2 g, 4.39 mmol)을 rt에서 TFA(20 mL)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 60℃에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EA(150 mL)로 희석하고, 염수(70 mL*2)로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 18:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(1.2 g, 수율: 68%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 0.679 min, LCMS: *m/z* = 336[M+1].

[2542] **단계 5**: N-{7-히드록시-4-[1-($^2H_3$)메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-일}-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드 및 N-(7-메톡시-4-(1-(메틸-d3)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드의 혼합물 합성:

[2543] 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드(1.45 g, 5.96 mmol) 및 TEA(1.23 g, 8.94 mmol)를 0℃에서 1 h 동안 THF(20 mL) 중의 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복실산(918 mg, 5.96 mmol)에 첨가하였다. 그 다음, 4-[3-(2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(1.2 g, 4.87 mmol)을 rt에서 혼합물에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 4 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EA 150 mL로 희석하고, 염수 70 mL*2로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 PE:EA = 15:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(1 g, 수율: 71.4%)을 회백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.234 min, LCMS: *m/z* = 472 [M+1].

[2544] **단계 6**: N-{7-히드록시-4-[1-($^2H_3$)메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-일}-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드 및 N-(7-히드록시-4-(1-(메틸-d3)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드의 혼합물 합성:

[2545] L-Selectride(339 mg, 1.06 mmol)를 r.t에서 THF(10 mL) 중의 N-{7-메톡시-4-[1-($^2H_3$)메틸-3-페닐-1H-피라졸-

4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-일}-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드(500 mg, 1.06 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:EA = 25:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(150 mg, 수율: 31%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.116 min, LCMS: *m/z* = 458[M+1].

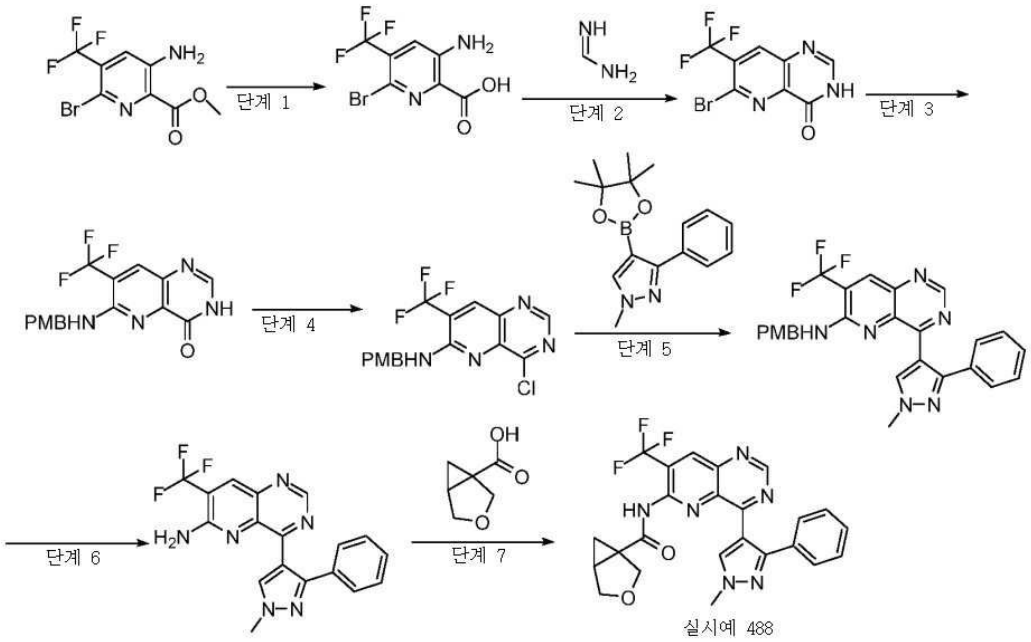
[2546] **단계 7**: **실시예 486 및 487**의 합성:

[2547] DIAD(83.5 mg, 261 μmol)를 N_2 하에 얼음 막대에서 THF(10 mL) 중의 N-{7-히드록시-4-[1-($^2H_3$)메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일]피리도[3,2-d]피리미딘-6-일}-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드(80 mg, 174 μmol) 및 PPh_3(31.3 mg, 522 μmol) 및 CD_3OD(31.3 mg, 522 μmol)의 용액에 적가하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 N_2 하에 10 h 동안 rt에서 교반하였다. 혼합물을 EA 100 mL로 희석하고, 염수 50 mL*2로 세척하고, 유기층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:EA = 15:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 잔류물을 컬럼: Xselect CSH F-Phenyl OBD Column, 19*250 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: MeOH--HPLC; 유속: 25 mL/min; 구배: 10 min 이내에 66% B에서부터 77% B까지; 파장: 254 220 nm로 정제하여 다음을 제공하였다:

[2548] **실시예 486**: 첫번째 용출 피크(9.9 mg) LC-MS(ES, *m/z*): RT = 1.313 min, LCMS: *m/z* = 475[M+1]. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.88(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.54-7.46(m, 2H), 7.32(dd, J = 5.1, 2.0Hz, 3H), 1.62(s, 2H), 1.53-1.42(m, 2H).

[2549] **실시예 487**: 두번째 용출 피크(5.3 mg) LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.288 min, LCMS: m/z = 475[M+1]; ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.73(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.49-7.36(m, 5H), 1.65(s, 2H), 1.38(s, 2H).

[2550] **실시예 488**: N-(4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드

[2551] 

[2552] **단계 1**: 3-아미노-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실산 합성:

[2553] LiOH(250 mg, 10.0 mmol)를 0℃에서 THF/H2O(12 mL/3 mL) 중의 메틸 3-아미노-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실레이트(600 mg, 2.00 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 3x100 mL의 EA로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 이 결과로 표제 화합물(500 mg, 수율: 87%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.697 min, LCMS: m/z

= 283 [M-1].

[2554] **단계 2**: 6-브로모-7-(트리플루오로메틸)-3H,4H-피리도[3,2-d]피리미딘-4-온의 합성:

[2555] EtOH(20 mL) 중의 3-아미노-6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실산(480 mg, 1.68 mmol) 및 포름아미딘 아세테이트(529 mg, 5.04 mmol)의 반응 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 가열하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 EA(100 mL)로 희석하고, 3x100 mL의 EA로 추출하였다. 유기 층을 Na2SO4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 이 결과로 표제 화합물(400 mg, 수율: 81%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.533 min, LCMS: m/z = 294 [M+1].

[2556] **단계 3**: 6-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-7-(트리플루오로메틸)-3H,4H-피리도[3,2-d]피리미딘-4-온의 합성:

[2557] DMSO(6 mL) 중의 6-브로모-7-(트리플루오로메틸)-3H,4H-피리도[3,2-d]피리미딘-4-온(350 mg, 1.19 mmol) 및 1-(4-메톡시페닐)메탄아민(326 mg, 2.38 mmol)의 반응 혼합물을 16 h 동안 80℃로 가열하였다. 결과적으로 얻은 용액을 3x100 mL의 EA로 추출하였다. 유기 층을 Na2SO4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 20:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(350 mg, 수율: 84%)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.845 min, LCMS: m/z = 351 [M+1].

[2558] **단계 4**: 4-클로로-N-[(4-메톡시페닐)메틸]-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민의 합성:

[2559] N,N-디에틸아닐린(1.04 g, 6.99 mmol)을 0℃에서 ACN(15 mL) 중의 6-{[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-7-(트리플루오로메틸)-3H,4H-피리도[3,2-d]피리미딘-4-온(350 mg, 999 μmol) 및 POCl3(763 mg, 4.99 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 가열하였다. 결과적으로 얻은 용액을 얼음-물에 첨가한 다음, Na2CO3(수성)으로 pH=8로 조정하였다. 용액을 EA로 추출하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:EA = 5:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(300 mg, 수율: 81%)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.295 min, LCMS: m/z = 369 [M+1].

[2560] **단계 5**: N-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민의 합성:

[2561] 디옥산/H2O(10 mL/2 mL) 중의 4-클로로-N-[(4-메톡시페닐)메틸]-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(300 mg, 813 μmol), 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(231 mg, 813 μmol), Pd(PPh3)4(93.9 mg, 81.3 μmol) 및 K3PO4(257 mg, 1.21 mmol)의 반응 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 가열하였다. 결과적으로 얻은 용액을 3x30 mL의 EA로 추출하였다. 유기 층을 Na2SO4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH = 25:1을 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하였다. 이 결과로 표제 화합물(360 mg, 수율: 90%)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.258 min, LCMS: m/z = 491 [M+1]

[2562] **단계 6**: 4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민의 합성:

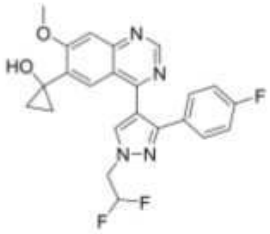
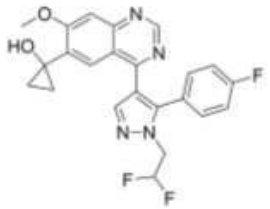
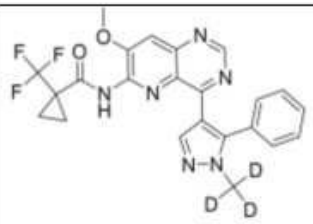
[2563] TFA(5 mL) 중의 N-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(360 mg, 733 μmol)의 반응 혼합물을 60℃에서 2 h 동안 가열하였다. 결과적으로 얻은 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 EA(30 mL)로 희석하고, 3x30 mL의 EA로 추출하였다. 유기 층을 (포화) NaHCO3(수성)(50 mL)로 세척하고, Na2SO4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 이 결과로 표제 화합물(210 mg, 수율: 77%)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.115 min, LCMS: m/z = 371 [M+1]

[2564] **단계 7**: [[PH-BPM-B3185-0,]] N-(4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)-3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복스아미드의 합성:

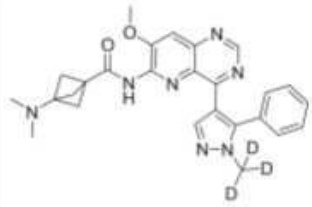
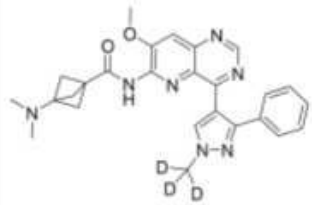
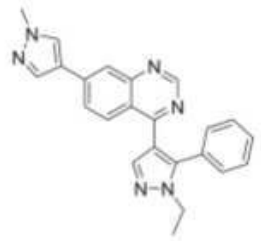
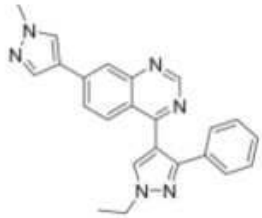
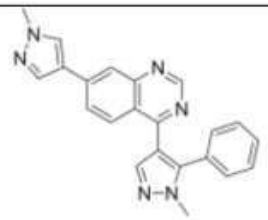
[2565] TEA(329 mg, 3.23 mmol)를 0℃에서 THF(8 mL) 중의 3-옥사바이시클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산(206 mg, 1.61 mmol) 및 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드(392 mg, 1.61 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 그 다음, 4-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-6-아민(200 mg, 540 μmol)을 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 교반하였다. 결과적으로 얻은 용액을 3x60 mL의 EA로 추출하였다. 유기 층을 Na2SO4으로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 19% B에서부터 59% B까지; 파장: 254/220 nm으로 Prep-HPLC로 정제하였고; 이 결과로 표제 화합물(36.0 mg, 수율: 13%)을 밝은 황색 고체로 얻었다. LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.351 min, LCMS: m/z = 481 [M+1]; 1H NMR(300 MHz, DMSO-d6) δ 10.13(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.87(d, J =

19.3Hz, 2H), 7.57-7.46(m, 2H), 7.38-7.28(m, 3H), 4.07-3.93(m, 5H), 3.86-3.72(m, 2H), 2.31(d, J = 6.2Hz, 1H), 1.52(dd, J = 8.3, 4.4Hz, 1H), 1.00(t, J = 5.0Hz, 1H).

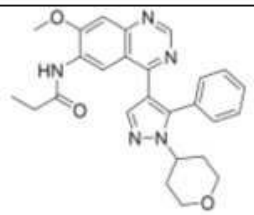
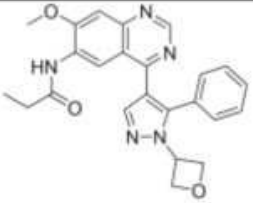
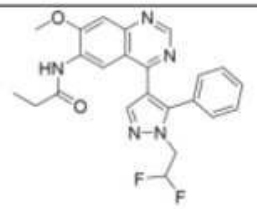
[2566] 다음 화합물을 적절한 출발 물질 및 위에 기술된 방법을 사용하여 제조하였다.

실시예	구조	데이터
489		LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 0.945 min, LCMS: *m/z* = 441 [M+1]; Chiral-HPLC RT = 1.549min. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.12 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 3H), 7.08 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.87 – 6.09 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.84 (td, J = 15.0, 3.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 0.90 – 0.80 (m, 2H), 0.64 – 0.54 (m, 2H).
490		LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.770 min, LCMS: *m/z* = 441 [M+1]; Chiral-HPLC RT = 2.018min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.99 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 6.46 (tt, J = 54.7, 3.8 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.61 (td, J = 14.6, 3.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 0.94 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 0.93 – 0.83 (m, 2H).
492 실시예 320의 추가 생성물		LC-MS: (ES, m/z): RT =1.197 min, LCMS: m/z = 472 [M+1], ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 3H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.60 (s, 2H), 1.55 – 1.43 (m, 2H), 1.23 (s, 1H).

[2567]

493		LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.400 min, LCMS: m/z = 473 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.59 (s, 1 H), 9.13 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.08 (s, 6H).
494		LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.095 min, LCMS: m/z = 473 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.56 (s, 1 H), 9.42 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 3H), 4.09 (s, 3 H), 2.16 (s, 6H), 2.09 (s, 6H).
495		LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 0.978 min, LCMS: m/z = 381 [M+1]; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.04 (s, 1 H), 8.44 (s, 1H), 8.16 – 8.07 (m, 2 H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 H z, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.44 – 7.29 (m, 5H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
496		LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.982 min, LCMS: m/z = 381 [M+1]; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.16 (s, 1 H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7. 91 – 7.66 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 6. 6, 3.1 Hz, 2H), 7.23 (dt, J = 4.6, 2. 8 Hz, 3H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.53 (t, J = 7.3 Hz, 3 H).
497		LC-MS: (ES, *m/z*): RT = 1.301 min, LCMS: *m/z* = 367 [M+1]; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 (s, 1 H), 8.45 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.7, 1. 8 Hz, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 5H), 3.9 0 (s, 6H).

[2568]

498		LC-MS: (ES, *m/z*): RT =1.087min, LCMS: *m/z* = 458[M+1], ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 6H), 4.07 – 3.90 (m, 6H), 3.37 (s, 2H), 2.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.20 (td, *J* = 12.2, 4.4 Hz, 2H), 1.87 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).
499		LC-MS: (ES, *m/z*): RT =1.022min, LCMS: *m/z* = 430[M+1], ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 7.24 (hept, *J* = 3.5 Hz, 3H), 5.77 (tt, *J* = 7.6, 6.2 Hz, 1H), 5.06 (p, *J* = 6.8 Hz, 4H), 4.07 (s, 3H), 2.43 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).
500		LC-MS: (ES, *m/z*): RT =1.154min, LCMS: *m/z* = 438[M+1], ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.41 – 7.25 (m, 6H), 6.46 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.59 (td, *J* = 14.5, 3.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

[2569]

[2570] **실험 데이터**

[2571] **생물학적 실시예 1. 생화학적 EGFR 억제 검정**

[2572] 본 개시물의 화합물의 억제 효과는 100 mM 2-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]에탄술폰산(HEPES), pH 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij-35, 1 mM 디티오트레이톨(DTT), 1.0% 디메틸술폭시드(DMSO)에서 아데노신-5'-트리포스페이트(ATP) 및 다양한 농도의 시험 화합물 존재 하에 2.5 마이크로몰 5-FAM-EEPLYWSFPAKKK-$CONH_2$ 펩티드 기질(ProfilerPro Kinase Peptide Substrate 22, PerkinElmer, Part #760366)을 포스포릴화하는 EGFR 효소의 포스포릴화 활성을 측정하는 생화학적 검정으로 측정하였다. 검정은 EGFR 효소의 1.0 mM ATP에서 또는 ATP Km에서 수행하였다. 반응은 총 펩티드의 10% 내지 20%가 실온(25℃)에서 포스포릴화될 때까지 진행되었고, 35 mM 2,2',2'',2'''-(에탄-1,2-디일디니트릴로)테트라아세트산(EDTA)으로 종결시켰다. 생성물을 캘리퍼 이동성 변화(Caliper mobility shift) 검출 방법을 사용하여 검출하였고, 여기서는 포스포릴화된 펩티드(생성물) 및 기질을 전기영동으로 분리하여 측정하였다. 활성 백분율을 화합물의 log 농도 및 포인트에 대해 플롯하여 겉보기 IC_{50}을 생성하였다. EGFR의 다음 효소 형태가 이들 검정에서 사용된 예였다.

[2573] EGFR WT(SignalChem, E10-112G)

[2574] EGFR L858R(SignalChem, E10-122BG)

[2575] EGFR(d746-750)(SignalChem, E10-122JG)

[2576] EGFR L858R C797S(SignalChem, E10-122ZG)

[2577] EGFR(d746-750) C797S(SignalChem, E10-122TG)

[2578] **생물학적 실시예 2. 세포 EGFR 억제 검정**

[2579] PC-9/A431 pEGFR AlphaLISA 검정

[2580] 화합물의 억제 효과를 AlphaLISA sureFire ultra p-EGFR(Tyr1068) 검정 키트(PerkinElmer, ALSU-PEGFR-A50K)를 사용하여 PC-9(ECACC, #90071810, Milipore/Sigma) 및 A431 세포주(ATCC, CRL-1555)에서의 EGFR의 세포내 포스포릴화 수준을 측정하는 세포 검정으로 평가하였다. PC-9 세포를 384 웰 플레이트(Corning, 3764)의 웰당 10%

FBS가 보충된 40 μL 페놀 무함유 DMEM에 3.125x10^5 세포/ mL로 시딩(seeding)하였고, 한편 A431을 0.5% FBS를 함유한 40 μL 페놀 무함유 DMEM에 3.125x10^5 세포/mL로 시딩하였다. 37℃/5% CO_2에서 밤새 세포들이 부착하도록 두었다. 다음 날, 액체 핸들러 Echo550을 사용하여 화합물 소스 플레이트로부터 세포 플레이트로 4-배, 10-포인트 연속 희석으로 화합물을 옮기고, 37℃/5% CO_2에서 4 시간 동안 인큐베이션하였다. A431 세포를 인큐베이터에서 30 ng/mL의 최종 농도로 EGF로 10 min 동안 수확 전에 자극하였다. 플레이트로부터 배지를 제거하고, 세포를 10 μL의 1x AlphaLISA 용해 완충액(1x 프로테아제/포스파타제 억제제 칵테일이 보충됨)으로 용해시킨 다음, 실온에서 30 분 동안 600 rpm으로 진탕시켰다. 용해물을 Optiplate(Apricot designs)로 옮기고, 5 ul의 1x 수용체 비드 믹스(사용 직전에 제조됨)를 각 웰에 첨가한 다음, 어두운 곳에서 실온에서 1.5-2 h 동안 인큐베이션하였다. 그 다음, 5 μL의 새로 제조된 공여체 비드 믹스를 차분한 조명 또는 녹색 필터 하에서 각 웰에 첨가하고, 진탕기에서 잘 혼합하고, 플레이트를 밀폐하고, 어두운 곳에서 실온에서 밤새 인큐베이션을 위해 두었다. 다음 날, 플레이트를 표준 AlphaLisa 설정을 사용하여 Envision으로 판독하였다. pEGFR 억제 백분율을 화합물의 log 농도에 대해 플롯하여 IC_{50} 값을 생성하였다.

[2581] 시험 화합물의 생물학적 검정 데이터를 아래 표 2에 제공한다. EGFR L858R C797S 및 EGFR(d746-750) C797S 돌연변이체에 대한 억제 활성에 대해서 및 세포에서의 돌연변이체 EGFR의 포스포릴화의 억제에 대해서 다음 표기가 사용된다. ≤ 10 nM = A; 10.1-50 nM = B; 및 > 50.1 nm = C.

표 2

[2582]

실시예 번호	Enz EGFR_L858R IC_{50} (nM)	Enz EGFR_엑손19-del746-750 IC_{50} (nM)	Ext pEGFR_PC-9 Ex19Del IC_{50} (nM)
1	4.2	1.8	4.2
2	4.3	1.9	4.9
3	2.4	1.5	0.3
4	4.1	2.4	8.5
5	3.0	2.0	4.6
6	2.3	1.7	3.5
7	3.2	1.6	5.5
8	4.8	3.4	4.5
9	13.1	6.4	9.8
10	3.5	1.9	2.8
11	2.9	2.4	5.1
12	2.8	1.3	5.6
13	4.0	1.9	6.2
14	3.6	2.0	5.0
15	1.5	0.8	1.5
16	1.8	1.2	2.1
17	1.8	1.1	2.4
18	3.1	1.8	4.3
19	1.6	0.8	1.3
20	1.2	0.5	0.9
21	7.4	3.0	10.5
22	1.7	1.2	4.8
23	1.9	0.9	0.8
24	1.3	0.8	2.6
25	1.4	0.9	2.1
26	2.9	1.6	8.0
27	5.5	3.0	8.1
28	1.2	0.9	0.7
29	4.8	1.9	11.3
30	1.4	1.0	1.1
31	1.0	0.8	1.1
32	1.1	0.8	1.2
33	1.1	0.7	0.8
34	6.1	1.6	2.5
35	2.3	1.9	2.7
36	9.7	3.2	14
37	5.3	2.0	4.6
38	5.9	6.7	25.6
39	3.5	2.1	5.3
40	4.2	2.9	1.5
41	8.3	4.1	9.2
42	9.6	2.9	43.9
43	1.4	0.8	1.9
44	3.9	2.4	14.6

45	9.4	3.6	14.3
46	4.4	1.9	11.7
47	2.6	1.4	2.1
48	1.8	1.4	1.1
49	1.3	0.6	1.2
50	0.5	0.3	0.3
51	6.9	5.3	30.6
52	12.3	2.7	6.3
53	12.8	1.1	2.7
54	10.6	1.0	1.6
55	5.0	2.0	3.6
56	3.4	2.1	3.0
57	2.3	1.7	2.2
58	4.5	2.5	5.1
59	3.3	2.0	4.2
60	5.1	3.6	3.6
61	4.5	2.3	7.9
62	4.2	2.5	8.7
63	4.8	2.4	2.5
64	6.1	2.1	13.7
65	6.1	2.5	2.5
66	2.9	2.2	5.2
67	8.3	2.8	12.4
68	6.3	2.7	3.0
69	7.1	3.1	5.8
70	2.7	1.7	1.6
71	4.5	2.5	6.8
72	3.8	1.7	5.1
73	2.9	1.6	11.1
74	829.1	661.9	4.5
75	3.6	2.2	3.6
76	2.1	0.9	1.4
77	7.2	3.5	9.7
78	7.0	2.4	8.1
79	6.5	3.1	9.60
80	6.0	3.1	9.6
81	6.1	2.2	5.2
82	5.3	3.3	3.9
83	3.0	2.2	4.9
84	4.9	3.3	6.5
85	3.9	2.7	13.3
86	5.0	2.5	5.8
87	4.9	2.1	5.7
88	3.2	1.9	7.5
89	5.4	1.9	5.7
90	14.0	8.5	31.6
91	9.3	5.6	9.5
92	9.3	3.4	13.4
93	4.3	2.5	4.3
94	6.4	3.2	11.3
95	3.0	1.7	2.4
96	1.6	1.1	1.9

[2583]

97	7.8	4.9	12.4
98	6.8	3.4	9.3
99	2.0	1.1	4.2
100	2.9	2.0	7.6
101	3.2	1.9	5.7
102	2.0	1.2	4.1
103	1.7	0.6	2.7
104	2.1	1.3	5.2
105	3.3	1.3	6.5
106	3.4	1.8	10.9
107	1.3	0.6	3.3
108	1.3	0.9	2.7
109	3.8	2.2	4.7
110	1.8	1.4	2.5
111	1.4	0.7	2.5
112	1.9	1.2	3.8
113	5.5	2.4	11.2
114	2.9	2.3	28.9
115	2.3	1.2	10.6
116	1.2	1.1	11.5
117	1.9	0.6	3.4
118	3.9	2.4	6.0
119	3.9	2.1	13.6
120	2.9	0.8	7.3
121	7.6	2.7	13.8
122	1.9	1.3	2.8
123	1.6	1.0	3.0
124	1.3	0.9	3.0
125	1.4	0.9	2.1
126	1.9	0.9	3.2
127	2.6	1.4	2.6
128	3.6	2.5	12.5
129	4.3	1.1	2.7
130	21.5	5.2	16.1
131	1.6	1.9	3.3
132	1.4	0.9	0.6
133	1.1	0.5	2.4
134	4.0	2.1	11.6
135	1.2	0.7	3.1
136	0.8	0.4	1.3
137	3.9	2.2	3.6
138	5.6	2.1	4.6
139			5.1
140	4.5	1.9	6.7
141	7.1	1.9	7.6
142	3.2	2.8	7.1
143	4.5	1.7	3.2
144			8.3
145			5.9
146	8.2	4.0	10.8
147	13.7	1.2	2.3
148	7.0	3.0	8.3

[2584]

149	4.9	2.1	12.8
150	2.2	1.2	1.5
151	8.2	1.9	8.7
152	2.0	1.0	1.9
153	1.0	0.5	0.9
154	3.8	1.1	13
155	7.3	2.0	5.1
156	3.2		2.4
157	1.0	0.6	1.0
158	1.7	1.4	0.2
159	3.0	1.5	3.8
160	20.0	2.9	8.3
161	4.6	2.5	8.1
162	7.0	2.6	6.0
163	3.6	1.4	5.5
164	2.9	1.7	6.4
165	3.4	1.7	10.2
166	1.7	0.7	3.2
167	1.9	1.1	1.7
168	1.5	1.0	0.8
169	1.7	0.9	1.9
170	2.0	0.9	1.2
171	5.2	2.9	4.8
172	6.7	2.2	11.7
173	9.0	3.6	13.8
174	2.8	2.3	3.4
175	1.6	1.0	1.2
176	5.4	3.0	11
177	4.3	2.1	6.1
178	6.2	3.3	5.4
179	5.5	2.8	4.0
180	3.8	2.2	4.0
181	4.3	2.7	4.5
182	4.1	1.8	5.2
183	8.0	3.6	10.7
184	3.5	1.8	7.9
185	2.1	1.3	3.1
186	3.2	2.3	4.0
187	2.6	1.5	4.0
188	2.0	0.8	1.3
189	4.0	1.9	4.3
190	1.1	0.8	1.5
191	3.8	1.8	6.4
192	1.1	0.7	1.6
193	1.5	0.7	2.9
194	1.4	0.7	1.7
195	3.8	1.6	5.9
196	1.7	0.9	1.5
197	1.8	0.8	2.5
198	1.3	0.8	1.1
199	1.6	1.1	1.9
200	5.7	2.4	8.4

[2585]

201	2.0	1.4	3.8
202	0.9	0.6	0.6
203	2.1	1.1	4.9
204	2.1	1.3	1.4
205	1.2	0.8	0.8
206	0.8	0.4	0.5
207	1.4	0.8	1.0
208	1.1	0.7	1.8
209	1.5	0.8	0.9
210	1.1	0.6	1.7
211	2.8	1.5	3.3
212	0.4	0.2	1.0
213	0.9	0.6	0.6
214	1.6	0.9	1.2
215	2.7	1.6	1.1
216	2.1	0.9	3.8
217	1.7	0.9	1.2
218	2.1	1.0	2.7
219	1.9	1.1	1.7
220	5.0	1.7	4.7
221	1.8	1.0	2.3
222	1.5	0.9	1.5
223	2.9	2.1	3.2
224	5.1	3.0	3.9
225	14.0	9.0	5.1
226	1.6	1.0	1.4
227	15.2	2.7	6.7
228	2.8	1.7	5.6
229	3.5	1.7	3.7
230	1.5	0.9	2.3
231	1.5	1.0	2.4
232	2.7	1.5	4.1
233	2.9	1.7	2.5
234	1.9	1.1	2.8
235	1.6	0.9	1.5
236	3.8	1.4	3.9
237	5.4	2.0	6.6
238	12.0	8.2	26
239	4.1	1.7	4.0
240	1.8	0.8	1.4
241	3.0	1.5	2
242	7.0	2.1	6.6
243	4.9	2.4	4.4
244	2.2	1.3	2.3
245	1.9	1.0	2.6
246	5.6	2.5	7.8
247	1.0	0.7	0.8
248	2.0	1.5	1.3
249	2.2	1.4	2.1
250	1.4	1.0	0.9
251			3.5
252			3.2

[2586]

253	2.4	1.9	3.9
254	2.1	0.8	2.5
255	2.7	1.8	3.8
256	0.8	0.4	2.0
257	1.5	0.9	4.8
258	3.8	0.9	4.2
259	2.6	1.1	4.2
260	6.8	1.2	3.2
261	2.8	1.3	6.1
262	1.1	0.6	1.1
263	1.7	0.7	2.7
264	0.6	0.4	0.3
265	3.2	1.8	2.3
266	1.5	1.0	4.9
267	108.7	9.8	12.1
268	1.8	1.1	0.8
269	1.3	0.9	0.9
270	2.1	1.4	1.4
271	1.3	0.8	1.0
272	1.2	1.0	0.5
273	1.5	1.0	0.6
274	1.5	0.9	0.6
275	1.9	1.3	1.9
276	2.0	1.6	1.3
277	3.7	1.9	6.0
278	4.5	2.3	7.8
279	3.3	1.8	6.5
280	2.4	1.7	2.5
281	2.2	1.4	2.3
282	2.2	1.6	0.7
283	1.7	0.9	1.1
284	8.7	4.7	18.7
285	1.3	0.8	0.5
286	3.5	1.6	4.3
287	4.5	1.2	13
288	1.9	1.2	2.0
289	1.5	0.8	1.5
290	1.3	0.9	1.5
291	1.6	1.0	1.7
292	145.0	3.2	9.6
293	277.0	3.4	8.9
294	1.0	0.5	1.1
295	4.6	2.1	5.3
296	1.4	0.7	1.1
297	0.9	0.5	0.9
298	1.6	0.9	1.0
299	15.3	5.4	7.1
300	5.0	1.7	3.5
301	2.7	2.0	0.8
302	1.4	0.7	1.6
303	11.0	2.9	8.8
304	1.8	1.0	1.2

[2587]

305	5.1	3.3	3.5
306	1.4	1.1	0.6
307	1.7	0.9	1.4
308	7.3	3.5	6.1
309	3.1	1.9	2.8
310	3.4	1.3	3.1
311	3.4	1.9	2.1
312	6.9	3.2	8.8
313	2.7	0.8	3.8
314	1.4	0.8	1.1
315	1.7	1.1	0.6
316	3.5	0.8	3.1
317	2.7	1.2	1.5
318	0.7	0.4	0.7
319	1.1	0.7	0.4
320	2.0	0.6	1.1
321	5.2	2.7	5.3
322	2.1	1.7	1.6
323	3.3	1.6	3.9
324	3.8	2.0	2.6
325	1.7	1.0	2.0
326	1.2	0.8	1.0
327	10.4	5.1	10.4
328	2.3	1.1	4.5
329	1.4	0.9	1.3
330	1.0	0.7	0.8
331	1.7	1.0	1.5
332	2.3	1.6	2.1
333	1.3	0.8	1.7
334	2.4	1.5	2.2
335	2.9	1.6	3.0
336			4.0
337			5.9
338	1.9	1.2	2.3
339	1.7	1.0	0.8
340	3.3	1.6	2.5
341	6.4	3.0	8.3
342	6.7	3.5	11.2
343			4.5
344	1.6	1.0	0.8
345	4.7	1.9	7.8
346	2.1	1.3	0.9
347	2.4	1.2	0.6
348	3.2	1.7	3.4
349	2.0	1.0	3.5
350	3.1	1.5	4.4
351	3.1	1.7	4.6
352	3.6	1.7	4.9
353	2.3	1.3	1.6
354	2.6	1.2	0.8
355	1.7	1.0	0.8
356	1.9	1.1	1.2

[2588]

357	2.2	1.1	4.4
358	1.8	1.1	1.0
359	1.6	0.7	1.6
360	1.8	1.0	2.7
361	1.6	0.9	1.2
362	1.1	0.5	0.7
363	5.4	1.7	3.5
364	2.1	1.0	4.0
365	1.8	0.9	2.0
366	1.4	0.8	1.4
367	1.6	0.9	0.5
368	3.9	1.5	4.6
369	1.3	0.7	0.9
370	1.1	0.7	0.4
371	1.4	0.9	0.8
372	1.6	0.7	1.5
373	2.2	0.8	2.3
374	4.3	1.4	3.6
375	2.4	0.9	2.5
376	1.3	0.4	2.7
377	2.2	1.3	2.8
378	1.3	0.7	1.2
379	2.5	0.7	0.8
380	2.5	0.7	1.4
381	1.9	0.7	1.4
382	2.4	0.6	1.6
383	4.5	1.7	5.7
384	1.1	0.3	1.1
385	1.7	0.4	0.7
386	2.1	1.1	1.7
387	2.0	0.9	1.5
388	4.8	0.5	0.4
389	6.4	0.7	0.4
390	9.3	3.9	8.7
391	2.5	1.3	0.7
392	6.1	2.2	5.9
393	2.1	0.9	3.5
394	6.9	2.7	9.3
395	3.1	1.2	5.3
396	1.7	1.1	0.5
397	2.3	1.0	1.6
398	2.6	1.4	1.3
399	1.2	0.9	1.3
400	141.0	1.6	2.0
401	53.0	1.2	2.3
402	3.1	1.3	3.8
403	4.2	1.2	5
404	5.9	0.7	3.6
405	2.0	0.8	1.7
406	1.2	0.7	0.9
407	2.1	0.7	1.4
408	1.5	0.7	0.7

[2589]

409	1.0	0.6	0.8
410	2.9	1.1	2.5
411	2.6	1.3	2.3
412	26.0		6.7
413	10.0		23.2
414	2.1	1.3	1.2
415	3.0	1.5	7.8
416	1.8	1.0	0.8
417	1.5	0.8	0.9
418	1.8	0.6	1.8
419	1.6	1.0	0.4
420	30.4	1.7	5.9
421	1.3	1.8	1.9
422	6.7	1.0	4.1
423	4.1	1.6	3.8
424	2.3	1.2	1.5
425	2.8	1.0	0.8
426	2.8	1.1	1.3
427	2.0	0.7	2.1
428	3.9	1.2	7.7
429	5.9	2.7	11.4
430	19.0	3.7	16
431	1.4	0.6	1.2
432	1.9	0.9	2.5
433	24.9	1.6	10.5
434	6.8	2.0	3.5
435	25.8	3.1	9.7
436	8.0	1.0	4.6
437	1.4	0.8	4.2
438	1.2	0.8	0.3
439	0.7	0.4	1.7
440	0.9		1.1
441	1.1	0.7	0.40
442	1.4	1.1	0.4
443	0.8	0.4	0.3
444	0.5	0.4	0.5
445	1.5	1.0	2.7
446	0.9	0.6	0.7
447	1.6	0.9	1.6
448			6.5
449	1.3	0.9	1.9
450	1.2	0.7	1.0
451	3.5	2.0	2.8
452	28.9	5.3	14.8
453	1.3	0.7	0.4
454	18.1	4.8	11
458			
459	3.8	1.0	1.2
460	5.7	1.5	3.2
461	12.7	2.9	7.2
463	3.9	0.8	1.7
464	0.9	0.3	1.4

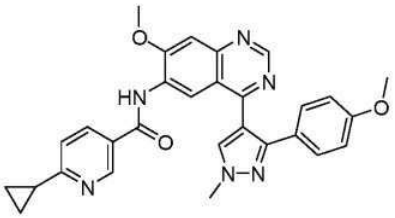
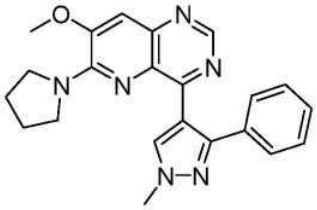
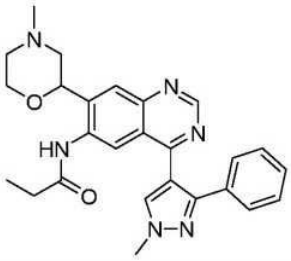
[2590]

465	4.9	0.8	3.5
466	39.0	7.3	31.2
467	5.5	1.3	5.3
468	60.4	7.4	22.0
469	11.1	2.4	2.7
470	26.0	4.5	23.8
472	7.6	1.9	2.7
474	5.6	2.0	3.6
475	65.5	21.0	71.6
476	5.4	1.3	
477	7.7	9.0	25.0
478	10.5	2.8	3.6
479	2.7	2.1	25.9
480	5.6	4.4	69.1
481	70.5	78	953
482	207.0	97.0	320.0
483	748.5	299.5	1706
484	48.7	13.4	184
485	121	76.3	1208
486	2.2	0.7	1.5
487	50.0	19.5	173.1
488	416.0	126	980.8
489	6.9	3.9	13.8
490	82	237	836
492	70.7	47.3	636
493	92.4	31.9	257.6
494	4.4	1.2	3.6
495	1.2	2.3	15.3
496	0.7	0.6	0.4
497	1.4	1.8	38.6
498	306	349	589
499	17	33	495
500	2.9	7.0	55.7
제조 190	1.3	0.8	5.4

[2591]

[2592] 추가 실시예 455-457 및 458A도 또한 제조해서 시험하였고, 생물학적 실시예 1 및 2에서 위에서 기술된 EGFR L858R, EGFR(d746-750) 및 EGFR PC9 생물학적 검정의 세 가지 모두에서 10 μM 초과의 억제 활성을 갖는 것으로 밝혀졌고, 아래 표 3을 참조한다.

표 3

실시예 번호	구조
455	
456	
457	
458A	

[2593]

[2594] 동등물

[2595] 청구범위에서 관사 예컨대 "a", "an" 및 "the"는 달리 지시되지 않거나 또는 다르게 문맥으로부터 명백하지 않은 한 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 어떤 군의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구항 또는 설명은 달리 지시되지 않거나 또는 다르게 문맥으로부터 명백하지 않은 한 그 군의 구성원 중 하나, 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 이용되거나, 또는 다른 방식으로 관련있으면 충족된 것으로 간주된다. 본 개시물은 그 군의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 이용되거나, 또는 다르게 관련있는 실시양태를 포함한다. 본 개시물은 그 군의 구성원 중 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 이용되거나, 또는 다르게 관련있는 실시양태를 포함한다.

[2596] 또한, 본 개시물은 나열된 청구항 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 절 및 서술 용어가 또 다른 청구항에 도입되는 모든 변화, 조합 및 순열을 포함한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 종속되는 임의의 청구항은 동일한 기본 청구항에 종속되는 임의의 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하도록 수정될 수 있다. 요소가 목록으로, 예를 들어 마르쿠쉬 그룹 포맷으로 제시되는 경우, 그 요소의 각 하위군도 또한 개시되고, 임의의 요소(들)는 그 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로 본 개시물, 또는 본 개시물의 측면이 특정 요소 및/또는 특징을 포함한다고 부르는 경우, 본 개시물 또는 본 개시물의 측면의 특정 실시양태는 이러한 요소 및/또는 특징으로 이루어지거나, 또는 그것으로 본질적으로 이루어진다는 것을 이해해야 한다. 단순화를 위해, 그 실시양태들은 본원에 이런 단어들로 구체적으로 제시되지 않는다. 범위가 주어지는 경우, 종료점이 포함된다. 또한, 달리 지시되지 않거나 또는 다르게 문맥 및 관련 분야의 통상의 기술자의 이해로부터 명백하지 않

는 한, 범위로 표현된 값은 문맥이 명백히 달리 지시하지 않는 한 본 개시물의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적인 값 또는 하위범위를 그 범위의 하한의 단위의 10분의 1까지 가정할 수 있다.

[2597] 관련 분야의 숙련자는 기술된 및 본원에 청구된 개시물의 구체적인 실시양태의 많은 동등물을 일상적인 실험만을 사용하여 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 동등물이 다음 청구범위에 포함되는 것을 의도한다.