



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0121851
(43) 공개일자 2024년08월09일

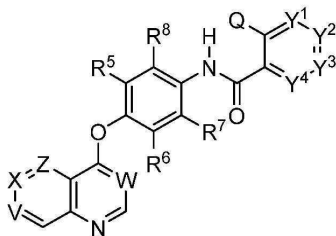
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/4709 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7023755
(22) 출원일자(국제) 2022년12월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/081504
(87) 국제공개번호 WO 2023/114809
국제공개일자 2023년06월22일
(30) 우선권주장
63/290,291 2021년12월16일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
킨네이트 바이오파마 인크.
미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 12830 엘 카
미노 리얼 스위트 150
(72) 발명자
오우양 시아오후 에스.
미국 92130 캘리포니아 샌디에이고 12830 엘 카미
노 리얼 스위트 150
가노우니 토우피케
미국 92130 캘리포니아 샌디에이고 12830 엘 카미
노 리얼 스위트 150
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 74 항

(54) 발명의 명칭 MET 키나제의 억제제

(57) 요약

MET 수용체 티로신 키나제의 억제제, 상기 억제 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 질환의 치료를 위한 상기 MET 키나제 억제 화합물의 사용 방법이 본원에서 제공된다.



(I)

(52) CPC특허분류

A61K 31/5377 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 405/14 (2013.01)

C07D 471/04 (2022.08)

(72) 발명자

티호나스 존 에스

미국 92130 캘리포니아 샌디에이고 12830 엘 카미
노 리얼 스위트 150

콕스 제이슨 엠

미국 92130 캘리포니아 샌디에이고 12830 엘 카미
노 리얼 스위트 150

카니아 로버트

미국 92130 캘리포니아 샌디에이고 12830 엘 카미
노 리얼 스위트 150

(30) 우선권주장

63/301,267 2022년01월20일 미국(US)

63/380,049 2022년10월18일 미국(US)

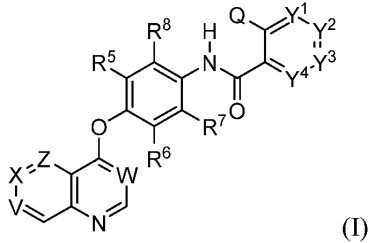
63/386,647 2022년12월08일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



상기 식에서,

V는 독립적으로 N 또는 C-L-R이고;

X는 독립적으로 N, 또는 C-L¹-R¹이고;

Z는 N 또는 C-R²이고; 단, V, X, 및 Z가 모두 N인 것은 아니고;

W는 C-H 또는 N이고;

Y¹은 독립적으로 N 또는 C-R³이고;

Y²는 독립적으로 N 또는 C-R⁴이고;

Y³은 독립적으로 N 또는 C-R³이고;

Y⁴는 독립적으로 N 또는 C-R³이고;

L은 결합, -O-, -NH-, -NHCO-, 또는 -CONH-이고;

L¹은 결합, -O-, -NH-, -NHCO-, 또는 -CONH-이고;

R은 H, 할로젠, -CN, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C1-C6 알케닐, 임의로 치환된 C1-C6 알키닐, 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹은 H, 할로젠, -CN, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C1-C6 알케닐, 임의로 치환된 C1-C6 알키닐, 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R²는 H, 할로젠, -CN, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, -NH(임의로 치환된 C1-C6 알킬), 또는 임의로 치환된 C1-C4 알콕시이고;

각각의 R³은 H, 할로젠, -CN, -NH₂, -NH(임의로 치환된 C1-C6 알킬), -N(임의로 치환된 C1-C6 알킬)₂, 임의로 치환된 C1-C4 알콕시, 또는 임의로 치환된 C1-C4 알킬로부터 선택되고;

R⁴는 독립적으로 H, 할로젠, -CN, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C1-C6 알콕시, 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이

클릴알킬, $-NH_2$, $-NH$ (임의로 치환된 C1-C6 알킬), 또는 $-N$ (임의로 치환된 C1-C6 알킬)₂로부터 선택되고;

R^5 는 플루오로이고;

R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 임의로 치환된 C1-C4 알킬, 임의로 치환된 C1-C4 알콕시, 또는 $-CN$ 으로부터 선택되고; 단, R^6 , R^7 또는 R^8 중 적어도 하나는 H가 아니고;

Q는 플루오로, 또는 $-L^2-R^9$ 이고;

L^2 는 $-O-$, 또는 임의로 치환된 C1-C5 알킬렌이고;

R^9 는 할로젠, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C1-C6 알킬닐, 임의로 치환된 C1-C6 알케닐, 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, V가 N인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 3

제1항에 있어서, V가 C-L-R인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 N인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 $C-L^1-R^1$ 인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 N인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 $C-R^2$ 인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, W가 C-H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, W가 N인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1 이 N인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1 이 $C-R^3$ 인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Y^2 가 N인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화물.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Y^2 가 $C-R^3$ 인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, Y^3 이 N인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화물.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, Y^3 이 $C-R^4$ 인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, Y^4 가 N인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화물.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, Y^4 가 $C-R^3$ 인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 플루오로인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화물.

청구항 19

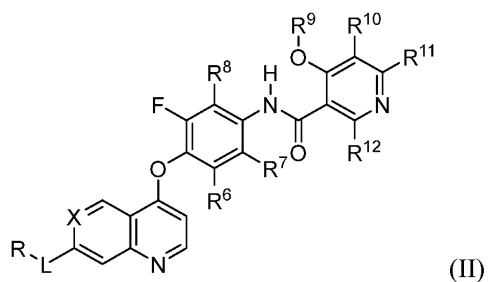
제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, L^2 가 -O-인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^9 가 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 또는 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화물.

청구항 21

제1항에 있어서, 하기 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



상기 식에서,

R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H 또는 할로젠으로부터 선택되고; 단, R^6 , R^7 또는 R^8 중 적어도 하나는 H가 아니고;

R^9 는 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 및 임의로 치환된 사이클로알킬알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} 은 H이고;

R^{11} 은 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C1-C6 알콕시, $-NH$ (임의로 치환된 C1-C6 알킬), 또는 $-N$ (임의로 치환된 C1-C6 알킬) $_2$ 이고;

R^{12} 은 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, 임의로 치환된 C1-C6 알킬 또는 임의로 치환된 C1-C6 알콕시이다.

청구항 22

제21항에 있어서, X가 $C-L^1-R^1$ 인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 23

제22항에 있어서, L^1 이 $-O-$ 인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 24

제22항에 있어서, L^1 이 결합인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 25

제24항에 있어서, R^1 이 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 C1-C6 알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 C1-C2 알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 28

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 C1 알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 29

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 이 결합이고, R^1 이 수소인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, L이 -O-인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R이 임의로 치환된 C1-C6 알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 32

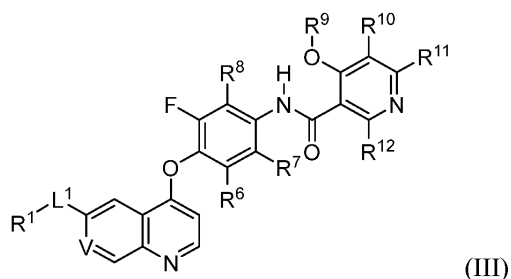
제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R이 임의로 치환된 C1-C4 알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 33

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R이 임의로 치환된 C1-C2 알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 34

제1항에 있어서, 하기 화학식 (III)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



상기 식에서,

R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H 또는 할로젠으로부터 선택되고; 단, R^6 , R^7 또는 R^8 중 적어도 하나는 H가 아니고;

R^9 는 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 및 임의로 치환된 사이클로알킬알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

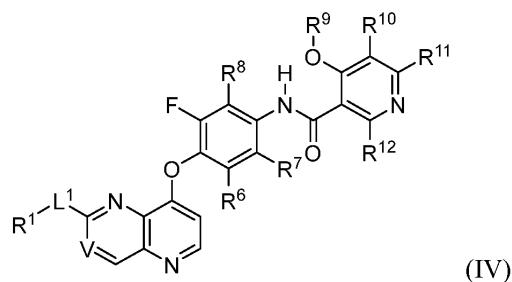
R^{10} 은 H이고;

R^{11} 은 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C1-C6 알콕시, $-NH$ (임의로 치환된 C1-C6 알킬), 또는 $-N$ (임의로 치환된 C1-C6 알킬)₂이고;

R^{12} 는 H, 할로젠, 임의로 치환된 C1-C6 알킬 또는 임의로 치환된 C1-C6 알콕시이다.

청구항 35

제1항에 있어서, 하기 화학식 (IV)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



상기 식에서,

R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H 또는 할로젠으로부터 선택되고; 단, R^6 , R^7 또는 R^8 중 적어도 하나는 H가 아니고;

R^9 는 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 및 임의로 치환된 사이클로알킬알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} 은 H이고;

R^{11} 은 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C1-C6 알콕시, $-NH$ (임의로 치환된 C1-C6 알킬), 또는 $-N$ (임의로 치환된 C1-C6 알킬) $_2$ 이고;

R^{12} 는 H, 할로젠, 임의로 치환된 C1-C6 알킬 또는 임의로 치환된 C1-C6 알콕시이다.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, V가 C-L-R인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 37

제36항에 있어서, L이 -O-인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 38

제36항에 있어서, L이 결합인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 39

제38항에 있어서, R이 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 40

제1항 내지 제20항 또는 제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R이 임의로 치환된 C1-C6 알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 41

제1항 내지 제20항 또는 제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R이 임의로 치환된 C1-C2 알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 42

제1항 내지 제20항 또는 제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R이 임의로 치환된 C1 알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 43

제1항 내지 제20항 또는 제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, L이 결합이고, R이 수소인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 44

제1항 내지 제20항 또는 제34항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, L¹이 -O-인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 45

제1항 내지 제20항 또는 제34항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 임의로 치환된 C1-C6 알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 46

제1항 내지 제20항 또는 제34항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 임의로 치환된 C1-C4 알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 47

제1항 내지 제20항 또는 제34항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 임의로 치환된 C1-C2 알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R⁹가 임의로 치환된 C1-C6 알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 49

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R⁹가 임의로 치환된 C1-C4 알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 50

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R⁹가 임의로 치환된 C1-C2 알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 51

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R⁹가 임의로 치환된 C1 알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 52

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R⁹가 CH₃인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 53

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R⁹가 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 54

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R^9 가 임의로 치환된 C3-C4 사이클로알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 55

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R^9 가 임의로 치환된 C5-C6 사이클로알킬인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 56

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R^9 가 임의로 치환된 사이클로프로필인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 57

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R^9 가 사이클로프로필인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 58

제21항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11} 이 수소인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 이 플루오로인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 60

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 이 수소인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 플루오로인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 62

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 수소인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 63

제1항 내지 제17항 또는 제19항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 수소인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 64

제1항 내지 제17항 또는 제19항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 플루오로인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, Q가 $-L^2-R^9$ 인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용

매화물.

청구항 66

표 1에 제공된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 67

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 68

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물의 제조 방법.

청구항 69

인간 또는 동물 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제65항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 70

암 또는 신생물 질환의 치료 방법에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제65항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 71

암 또는 신생물 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제65항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도.

청구항 72

암의 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자에게 제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법.

청구항 73

암의 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자에게 제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법.

청구항 74

MET 키나제 효소를 억제하는 방법으로서, 효소를 제1항 내지 제65항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하고, 여기서 MET 키나제는 시험관내 환경에서 접촉되는 것인, MET 키나제 효소를 억제하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 12월 16일에 출원된 미국 특허 출원 제63/290,291호; 2022년 1월 20일에 출원된 미국 특허 출원 제63/301,267호; 2022년 10월 18일에 출원된 미국 특허 출원 제63/380,049호; 및 2022년 12월 8일에 출원된 미국 특허 출원 제63/386,647호의 이득을 주장하고; 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

배경 기술

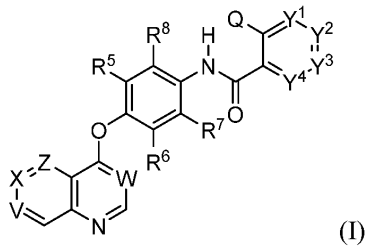
[0003] MET는 클래스 IV 수용체 티로신 키나제 패밀리의 일원이고, 간, 췌장, 전립선, 신장, 근육, 및 골수를 포함하여

다수의 장기의 상피 세포를 포함하는 다수의 상이한 세포 유형의 표면 상에서 배아형성 및 성인이 둘 다 동안 발현된다. 간세포 성장 인자의 결합은 수용체의 이합체화 및 활성화를 유도한다. MET는 세포 증식, 생존, 운동성, 및 형태형성을 포함하여 발달 및 상처 치유 동안 다수의 필수적인 세포 과정을 조절한다. 비정상적인 MET 활성이 다수의 상이한 인간 암에서 발견된다. 따라서, MET 키나제 활성을 표적으로 하는 요법은 비정상적인 MET 경로 신호전달을 특징으로 하는 암 및 기타 장애의 치료에서 사용하는데 바람직하다.

발명의 내용

[0004] MET 키나제의 억제제, 상기 억제 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 질환의 치료를 위한 상기 억제 화합물의 사용 방법이 본원에서 제공된다.

[0005] 하나의 실시양태는 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



[0006] 상기 식에서,

[0007] V는 독립적으로 N 또는 C-L-R이고;

[0008] X는 독립적으로 N, 또는 C-L¹-R¹이고;

[0009] Z는 N 또는 C-R²이고; 단, V, X, 및 Z가 모두 N인 것은 아니고;

[0010] W는 C-H 또는 N이고;

[0011] Y¹은 독립적으로 N 또는 C-R³이고;

[0012] Y²는 독립적으로 N 또는 C-R⁴이고;

[0013] Y³은 독립적으로 N 또는 C-R³이고;

[0014] Y⁴는 독립적으로 N 또는 C-R³이고;

[0015] L은 결합, -O-, -NH-, -NHCO-, 또는 -CONH-이고;

[0016] L¹은 결합, -O-, -NH-, -NHCO-, 또는 -CONH-이고;

[0017] R은 H, 할로젠, -CN, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C1-C6 알케닐, 임의로 치환된 C1-C6 알키닐, 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0018] R¹은 H, 할로젠, -CN, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C1-C6 알케닐, 임의로 치환된 C1-C6 알키닐, 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0019] R²는 H, 할로젠, -CN, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, -NH(임의로 치환된 C1-C6 알킬), 또는 임의로 치환된 C1-C4 알콕시이고;

- [0021] 각각의 R^3 은 H, 할로젠, $-CN$, $-NH_2$, $-NH$ (임의로 치환된 C1-C6 알킬), $-N$ (임의로 치환된 C1-C6 알킬)₂, 임의로 치환된 C1-C4 알콕시, 또는 임의로 치환된 C1-C4 알킬로부터 선택되고;
- [0022] R^4 는 독립적으로 H, 할로젠, $-CN$, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C1-C6 알콕시, 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, $-NH_2$, $-NH$ (임의로 치환된 C1-C6 알킬), 또는 $-N$ (임의로 치환된 C1-C6 알킬)₂로부터 선택되고;
- [0023] R^5 는 플루오로이고;
- [0024] R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 임의로 치환된 C1-C4 알킬, 임의로 치환된 C1-C4 알콕시, 또는 $-CN$ 으로부터 선택되고; 단, R^6 , R^7 또는 R^8 중 적어도 하나는 H가 아니고;
- [0025] Q는 F, 또는 $-L^2-R^9$ 이고;
- [0026] L^2 는 $-O-$, 또는 임의로 치환된 C1-C5 알킬렌이고;
- [0027] R^9 는 할로젠, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C1-C6 알킬닐, 임의로 치환된 C1-C6 알케닐, 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0028] 하나의 실시양태는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0029] 하나의 실시양태는 질환 또는 장애의 치료가 필요한 환자에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 환자에게 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 질환 또는 장애가 암인 방법을 제공한다.
- [0030] **참조 포함**
- [0031] 본 명세서에 언급된 모든 출판물, 특허, 및 특허 출원은 본원에서 확인된 특정한 목적을 위하여 본원에 참조로서 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0032] 본원 및 첨부된 청구범위에 사용되는 바와 같이, 단수 형태 "a", "and" 및 "the"는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "작용제"에 대한 언급은 복수의 이러한 작용제를 포함하고, "세포"에 대한 언급은 당업자 등에게 알려진 하나 이상의 세포(또는 복수의 세포) 및 이의 등가물에 대한 언급을 포함한다. 범위가 분자량과 같은 물리적 성질, 또는 화학식과 같은 화학적 성질에 대하여 본원에서 사용되는 경우, 범위 및 그 안의 특정 실시양태의 모든 조합 및 하위 조합이 포함되는 것으로 의도된다. 숫자 또는 수치 범위를 언급할 때 용어 "약"은 언급된 숫자 또는 수치 범위가 실험적 변동성 내(또는 통계적 실험 오차 내) 근사치임을 의미하며, 따라서 숫자 또는 수치 범위는, 몇몇 경우에, 명시된 숫자 또는 수치 범위의 1%와 15% 사이에서 변할 것이다. 용어 "포함하는(comprising)"(및 "포함하다" 또는 "포함하고" 또는 "갖는" 또는 "포함하는(including)"과 같은 관련 용어)은 다른 특정 실시양태에서, 예를 들면, 본원에 기재된 물질, 조성, 방법 또는 공정 등의 임의의 구성의 실시양태가 기재된 특징으로 "구성되다" 또는 "본질적으로 구성되다"는 것을 배제하도록 의도되지 않는다.
- [0033] **정의**
- [0034] 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용되는 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 하기 용어는 아래에 나타난 의미를 갖는다.
- [0035] "아미노"는 $-NH_2$ 라디칼을 지칭한다.
- [0036] "시아노"는 $-CN$ 라디칼을 지칭한다.
- [0037] "니트로"는 $-NO_2$ 라디칼을 지칭한다.

- [0038] "옥사"는 -O- 라디칼을 지칭한다.
- [0039] "옥소"는 =O 라디칼을 지칭한다.
- [0040] "티옥소"는 =S 라디칼을 지칭한다.
- [0041] "이미노"는 =N-H 라디칼을 지칭한다.
- [0042] "옥시모"는 =N-OH 라디칼을 지칭한다.
- [0043] "하이드라지노"는 =N-NH₂ 라디칼을 지칭한다.
- [0044] "알킬"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고 불포화를 포함하지 않고 1 내지 15개의 탄소 원자(예를 들면, C₁-C₁₅ 알킬)를 갖는, 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬은 1 내지 13개의 탄소 원자(예를 들면, C₁-C₁₃ 알킬)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 알킬은 1 내지 8개의 탄소 원자(예를 들면, C₁-C₈ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 5개의 탄소 원자(예를 들면, C₁-C₅ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자(예를 들면, C₁-C₄ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자(예를 들면, C₁-C₃ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 2개의 탄소 원자(예를 들면, C₁-C₂ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1 개의 탄소 원자(예를 들면, C₁ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 5 내지 15개의 탄소 원자(예를 들면, C₅-C₁₅ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 5 내지 8개의 탄소 원자(예를 들면, C₅-C₈ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 2 내지 5개의 탄소 원자(예를 들면, C₂-C₅ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 3 내지 5개의 탄소 원자(예를 들면, C₃-C₅ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬기는 메틸, 에틸, 1-프로필(*n*-프로필), 1-메틸에틸(*이소*-프로필), 1-부틸(*n*-부틸), 1-메틸프로필(*sec*-부틸), 2-메틸프로필(*이소*-부틸), 1,1-디메틸에틸(*tert*-부틸), 1-펜틸(*n*-펜틸)로부터 선택된다. 알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬기는 하기 치환기 중 하나 이상에 의해 임의로 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2이다), -S(O)_tOR^a(여기서, t는 1 또는 2이다), -S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2이다) 및 -S(O)_tN(R^a)₂(여기서, t는 1 또는 2이다), 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 카보사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 카보사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이다.
- [0045] "알콕시"는 화학식 -O-알킬의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하고, 여기서 알킬은 상기 정의된 바와 같은 알킬 사슬이다.
- [0046] "알케닐"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하고 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알케닐은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알케닐은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알케닐은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되며, 예를 들면, 에테닐(즉, 비닐), 프로프-1-에닐(즉, 알릴), 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 펜타-1,4-디에닐 등이 있다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알케닐기는 하기 치환기 중 하나 이상에 의해 임의로 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2이다), -S(O)_tOR^a(여기서, t는 1 또는 2이다), -S(O)_tR^a(여기

서, t 는 1 또는 2이다) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 카보사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 카보사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이다.

[0047]

"알킬닐"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하고 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬닐은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬닐은 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬닐은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬닐은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되며, 예를 들면, 에틸닐, 프로필닐, 부틸닐, 펜틸닐, 헥실닐 등이 있다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬닐기는 하기 치환기 중 하나 이상에 의해 임의로 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), $-S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), $-S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 카보사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 카보사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이다.

[0048]

"알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은 탄소와 수소만으로 이루어지고 불포화를 포함하지 않고 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬을 지칭하며, 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n -부틸렌 등이 있다. 알킬렌 사슬은 단일 결합을 통해 분자의 나머지에 부착되고 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지와 라디칼 기에 대한 알킬렌 사슬의 부착 지점은 알킬렌 사슬의 1개의 탄소 또는 사슬 내의 임의의 2개의 탄소를 통한 것이다. 특정 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 8개의 탄소 원자(예를 들면, C_1-C_8 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 5개의 탄소 원자(예를 들면, C_1-C_5 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 4개의 탄소 원자(예를 들면, C_1-C_4 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 3개의 탄소 원자(예를 들면, C_1-C_3 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 2개의 탄소 원자(예를 들면, C_1-C_2 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1개의 탄소 원자(예를 들면, C_1 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 5 내지 8개의 탄소 원자(예를 들면, C_5-C_8 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 2 내지 5개의 탄소 원자(예를 들면, C_2-C_5 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 3 내지 5개의 탄소 원자(예를 들면, C_3-C_5 알킬렌)를 포함한다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬렌 사슬은 하기 치환기 중 하나 이상에 의해 임의로 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), $-S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), $-S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드

록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 카보사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 카보사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이다.

[0049]

"알킬닐렌" 또는 "알킬닐렌 사슬"은 탄소와 수소만으로 이루어지고 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하고 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬을 지칭한다. 알킬닐렌 사슬은 단일 결합을 통해 분자의 나머지에 부착되고 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 특정 실시양태에서, 알킬닐렌은 2 내지 8개의 탄소 원자(예를 들면, C_2-C_8 알킬닐렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬닐렌은 2 내지 5개의 탄소 원자(예를 들면, C_2-C_5 알킬닐렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬닐렌은 2 내지 4개의 탄소 원자(예를 들면, C_2-C_4 알킬닐렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬닐렌은 2 내지 3개의 탄소 원자(예를 들면, C_2-C_3 알킬닐렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬닐렌은 2개의 탄소 원자(예를 들면, C_2 알킬닐렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬닐렌은 5 내지 8개의 탄소 원자(예를 들면, C_5-C_8 알킬닐렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬닐렌은 3 내지 5개의 탄소 원자(예를 들면, C_3-C_5 알킬닐렌)를 포함한다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬닐렌 사슬은 하기 치환기 중 하나 이상에 의해 임의로 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), $-S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), $-S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 카보사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 카보사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이다.

[0050]

"알킬닐렌" 또는 "알킬닐렌 사슬"은 탄소와 수소만으로 이루어지고 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하고 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬을 지칭한다. 알킬닐렌 사슬은 단일 결합을 통해 분자의 나머지에 부착되고 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 특정 실시양태에서, 알킬닐렌은 2 내지 8개의 탄소 원자(예를 들면, C_2-C_8 알킬닐렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬닐렌은 2 내지 5개의 탄소 원자(예를 들면, C_2-C_5 알킬닐렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬닐렌은 2 내지 4개의 탄소 원자(예를 들면, C_2-C_4 알킬닐렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬닐렌은 2 내지 3개의 탄소 원자(예를 들면, C_2-C_3 알킬닐렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬닐렌은 2개의 탄소 원자(예를 들면, C_2 알킬닐렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬닐렌은 5 내지 8개의 탄소 원자(예를 들면, C_5-C_8 알킬닐렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬닐렌은 3 내지 5개의 탄소 원자(예를 들면, C_3-C_5 알킬닐렌)를 포함한다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬닐렌 사슬은 하기 치환기 중 하나 이상에 의해 임의로 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), $-S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), $-S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드

록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 카보사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 카보사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이다.

[0051] "아릴"은 고리 탄소 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 방향족 단환식 또는 다환식 탄화수소 고리 시스템으로부터 유도된 라디칼을 지칭한다. 방향족 단환식 또는 다환식 탄화수소 고리 시스템은 수소와 5 내지 18개의 탄소 원자만을 포함하고, 여기서 고리 시스템에서 고리 중 적어도 하나는 완전히 불포화되고, 즉, 휘켈 이론에 따라 환형의 비편재화된 $(4n+2) \pi$ -전자 시스템을 포함한다. 아릴기가 유도되는 고리 시스템은 벤젠, 플루오렌, 인단, 인텐, 테트라린 및 나프탈렌과 같은 기를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "아릴" 또는 접두사 "아르-"(예를 들면, "아르알킬"에서)는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알킬닐, 할로, 시아노, 니트로, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2이다)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 사이클로알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 사이클로알킬알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, R^c 는 직쇄 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, 여기서 달리 기재되지 않는 한, 각각의 상기 치환기는 치환되지 않는다.

[0052] "아르알킬"은 화학식 $-R^c$ -아릴의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬, 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌 등이다. 아르알킬 라디칼의 알킬렌 사슬 부분은 알킬렌 사슬에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 아르알킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴기에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0053] "아르알케닐"은 화학식 $-R^d$ -아릴의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^d 는 상기 정의된 바와 같은 알케닐렌 사슬이다. 아르알케닐 라디칼의 아릴 부분은 아릴기에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 아르알케닐 라디칼의 알케닐렌 사슬 부분은 알케닐렌기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0054] "아르알킬닐"은 화학식 $-R^e$ -아릴의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^e 는 상기 정의된 바와 같은 알킬닐렌 사슬이다. 아르알킬닐 라디칼의 아릴 부분은 아릴기에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 아르알킬닐 라디칼의 알킬닐렌 사슬 부분은 알킬닐렌 사슬에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0055] "아르알콕시"는 화학식 $-O-R^f$ -아릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^f 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬, 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌 등이다. 아르알킬 라디칼의 알킬렌 사슬 부분은 알킬렌 사슬에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 아르알킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴기에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0056] "카보사이클릴"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고 융합 또는 브릿지형 고리 시스템을 포함하고 3 내지 15개의 탄소 원자를 갖는, 안정한 비방향족 단환식 또는 다환식 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서,

카보사이클릴은 3 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 카보사이클릴은 5 내지 7개의 탄소 원자를 포함한다. 카보사이클릴은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 카보사이클릴은 포화(즉, 단일 C-C 결합만을 포함함) 또는 불포화(즉, 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함함)이다. 완전 포화 카보사이클릴 라디칼은 "사이클로알킬"로도 지칭된다. 단환식 사이클로알킬의 예는, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 불포화 카보사이클릴은 "사이클로알케닐"로도 지칭된다. 단환식 사이클로알케닐의 예는, 예를 들면, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 및 사이클로옥테닐을 포함한다. 다환식 카보사이클릴 라디칼은, 예를 들면, 아다만틸, 노르보르닐(즉, 비사이클로[2.2.1]헵타닐), 노르보르네닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-비사이클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 용어 "카보사이클릴"은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알킬렌, 할로, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2이다), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2이다), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서, t는 1 또는 2이다) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t는 1 또는 2이다)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 카보사이클릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 사이클로알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 사이클로알킬알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, R^c 는 직쇄 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, 여기서 달리 기재되지 않는 한, 각각의 상기 치환기는 치환되지 않는다.

[0057] "카보사이클릴알킬"은 화학식 $-R^c$ -카보사이클릴의 라디칼을 지칭하고, 여기서, R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 알킬렌 사슬 및 카보사이클릴 라디칼은 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0058] "카보사이클릴알킬렌"은 화학식 $-R^c$ -카보사이클릴의 라디칼을 지칭하고, 여기서, R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 알킬렌 사슬 및 카보사이클릴 라디칼은 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0059] "카보사이클릴알콕시"는 화학식 $-O-R^c$ -카보사이클릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하고, 여기서, R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 알킬렌 사슬 및 카보사이클릴 라디칼은 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0060] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도 치환기를 지칭한다.

[0061] "플루오로알킬"은 하나 이상의 플루오로 라디칼에 의해 치환되는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭하고, 예를 들면, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등이 있다. 몇몇 실시양태에서, 플루오로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0062] "헤테로사이클릴"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는, 안정한 3 내지 18원 비방향족 고리 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릴 라디칼은 융합 또는 브릿지형 고리 시스템을 임의로 포함하는 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리 시스템이다. 헤테로사이클릴 라디칼에서의 헤테로원자는 임의로 산화된다. 존재하는 경우, 하나 이상의 질소 원자가 임의로 4차화된다. 헤테로사이클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화된다. 헤테로사이클릴은 고리(들)의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지에 부착된다. 이러한 헤테로사이클릴 라디칼의 예는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-

옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "헤테로사이클릴"은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2이다)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 사이클로알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 사이클로알킬알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, R^c 는 직쇄 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, 여기서 달리 기재되지 않는 한, 각각의 상기 치환기는 치환되지 않는다.

[0063] " N -헤테로사이클릴" 또는 " N -부착된 헤테로사이클릴"은 적어도 하나의 질소를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼을 지칭하고, 여기서 분자의 나머지에 대한 헤테로사이클릴 라디칼의 부착 지점은 헤테로사이클릴 라디칼에서의 질소 원자를 통해서 이루어진다. N -헤테로사이클릴 라디칼은 헤테로사이클릴 라디칼에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 이러한 N -헤테로사이클릴 라디칼의 예는 1-모르폴리닐, 1-피페리디닐, 1-피페라지닐, 1-피롤리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 및 이미다졸리디닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0064] " C -헤테로사이클릴" 또는 " C -부착된 헤테로사이클릴"은 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼을 지칭하고, 여기서, 분자의 나머지에 대한 헤테로사이클릴 라디칼의 부착 지점은 헤테로사이클릴 라디칼에서의 탄소 원자를 통해서 이루어진다. C -헤테로사이클릴 라디칼은 헤테로사이클릴 라디칼에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 이러한 C -헤테로사이클릴 라디칼의 예는 2-모르폴리닐, 2-또는 3- 또는 4-피페리디닐, 2-피페라지닐, 2- 또는 3-피롤리디닐 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0065] "헤테로사이클릴알킬"은 화학식 $-R^c$ -헤테로사이클릴의 라디칼을 지칭하고, 여기서, R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 헤테로사이클릴이 질소 함유 헤테로사이클릴인 경우, 헤테로사이클릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로사이클릴알킬 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로사이클릴알킬 라디칼의 헤테로사이클릴 부분은 헤테로사이클릴기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0066] "헤테로사이클릴알콕시"는 화학식 $-O-R^c$ -헤테로사이클릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하고, 여기서, R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 헤테로사이클릴이 질소-함유 헤테로사이클릴인 경우, 헤테로사이클릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로사이클릴알콕시 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로사이클릴알콕시 라디칼의 헤테로사이클릴 부분은 헤테로사이클릴기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0067] "헤테로아릴"은 2 내지 17개의 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 18원 방향족 고리 라디칼로부터 유도된 라디칼을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 헤테로아릴라디칼은 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리 시스템이고, 여기서, 고리 시스템에서 고리 중 적어도 하나는 완전히 불포화되고, 즉, 휘켈 이론에 따라 환형의 비편재화된 $(4n+2)$ π -전자 시스템을 포함한다. 헤테

로아틸은 융합 또는 브릿지형 고리 시스템을 포함한다. 헤테로아틸 라디칼의 헤테로원자(들)는 임의로 산화된다. 존재하는 경우, 하나 이상의 질소 원자가 임의로 4차화된다. 헤테로아틸은 고리(들)의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지에 부착된다. 헤테로아틸은 고리(들)의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지에 부착된다. 헤테로아틸의 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤조이미다졸릴, 벤조인돌릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 벤조[b][1,4]옥사지닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤조사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오펜), 벤조티에노[3,2-d]피리미디닐, 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 사이클로헵타[d]피리미디닐, 6,7-디하이드로-5H-사이클로헵타[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 5,6-디하이드로벤조[h]퀴나졸리닐, 5,6-디하이드로벤조[h]신놀리닐, 6,7-디하이드로-5H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-c]피리다지닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오펜, 푸라닐, 푸라노닐, 푸로[3,2-c]피리디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리미디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리다지닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리디닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 5,8-메타노-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸리닐, 나프티리디닐, 1,6-나프티리디노닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타하이드로벤조[h]퀴나졸리닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리딜, 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 피리디닐, 피리도[3,2-d]피리미디닐, 피리도[3,4-d]피리미디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,5-c]피리다지닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 티에노[3,2-d]피리미디닐, 티에노[2,3-c]피리디닐, 및 티오펜(즉, 티에닐)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "헤테로아틸"은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로, 임의로 치환된 플루오로알킬, 임의로 치환된 할로알케닐, 임의로 치환된 할로알키닐, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2이다), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2이다), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서, t는 1 또는 2이다) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t는 1 또는 2이다)로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아틸 라디칼을 포함하는 것을 의미하고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 사이클로알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 사이클로알킬알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아틸(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아틸알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, R^c 는 직쇄 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, 여기서 달리 기재되지 않는 한, 각각의 상기 치환기는 치환되지 않는다.

[0068] "N-헤테로아틸"은 적어도 하나의 질소를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아틸 라디칼을 지칭하고, 여기서 분자의 나머지에 대한 헤테로아틸 라디칼의 부착 지점은 헤테로아틸 라디칼에서의 질소 원자를 통해서 이루어진다. N-헤테로아틸 라디칼은 헤테로아틸 라디칼에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0069] "C-헤테로아틸"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아틸 라디칼을 지칭하고, 여기서, 분자의 나머지에 대한 헤테로아틸 라디칼의 부착 지점은 헤테로아틸 라디칼에서의 탄소 원자를 통해서 이루어진다. C-헤테로아틸 라디칼은 헤테로아틸 라디칼에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.

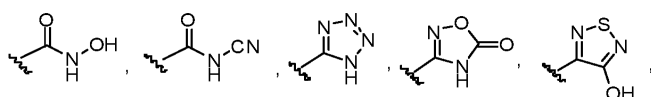
[0070] "헤테로아틸알킬"은 화학식 $-R^c$ -헤테로아틸의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 헤테로아틸이 질소 함유 헤테로아틸인 경우, 헤테로아틸은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된

다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

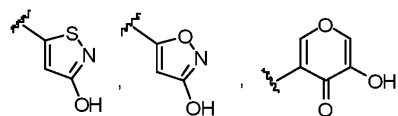
[0071] "헤테로아릴알콕시"는 화학식 $-O-R^c$ -헤테로아릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 헤테로아릴이 질소 함유 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0072] 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함하고, 따라서 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로 정의되는 에난티오머, 부분입체이성질체, 및 기타 입체이성질체 형태를 발생시킨다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에 개시된 화합물의 모든 입체이성질체 형태가 본 개시내용에 의해 고려되는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 화합물이 알켄 이중 결합을 포함하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 본 개시내용은 E 및 Z 기하 이성질체(예를 들면, 시스 또는 트랜스)를 둘 모두 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 가능한 이성질체 뿐만 아니라 이들의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태, 및 모든 토토머 형태도 포함되도록 의도된다. 용어 "기하 이성질체"는 알켄 이중 결합의 E 또는 Z 기하 이성질체(예를 들면, 시스 또는 트랜스)를 지칭한다. 용어 "위치 이성질체"는 벤젠 고리 주변의 오르토-, 메타- 및 파라-이성질체와 같이 중심 고리 주변의 구조 이성질체를 지칭한다.

[0073] 본원에서 사용되는 바와 같이, "카복실산 등배전자체(bioisostere)"는 카복실산 모이어티와 유사한 물리적, 생물학적 및/또는 화학적 성질을 나타내는 작용기 또는 모이어티를 지칭한다. 카복실산 등배전자체의 예는



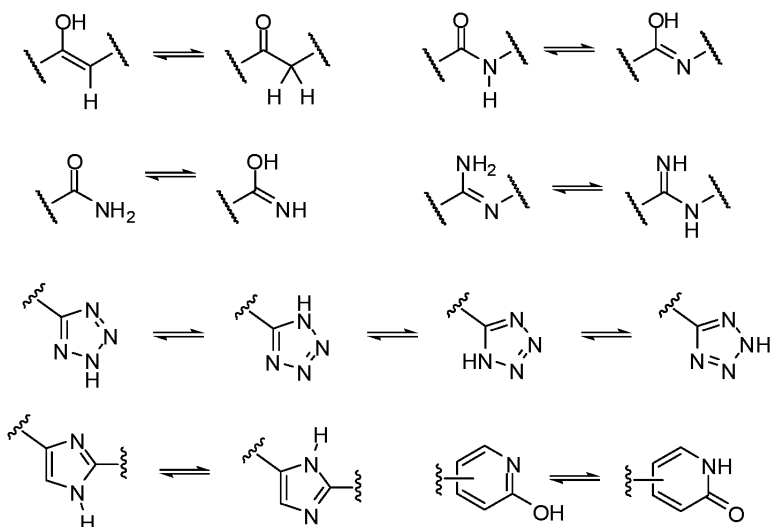
[0074]



[0075]

등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0076] "토토머"는 분자의 한 원자로부터 동일한 분자의 다른 원자로의 양성자 이동이 가능한 분자를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제시된 화합물은 토토머로서 존재한다. 토토머화가 가능한 상황에서, 토토머의 화학적 평형이 존재할 것이다. 토토머의 정확한 비는 물리적 상태, 온도, 용매 및 pH를 포함한 여러 인자에 따라 달라진다. 토토머 평형의 몇 가지 예는 다음을 포함한다:



[0077]

[0078] 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 상이한 농축된 동위원소 형태, 예를 들면, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C 및/또는 ^{14}C 의 함량이 풍부한 형태로 사용된다. 하나의 특정 실시양태에서, 화합물은 적어도 하나의 위치에서 중수소화된

다. 이러한 중수소화된 형태는 미국 특허 제5,846,514호 및 제6,334,997호에 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다. 미국 특허 제5,846,514호 및 제6,334,997호에 기재된 바와 같이, 중수소화는 대사 안정성 및/또는 효능을 개선하여 약물의 작용 지속기간을 증가시킬 수 있다.

[0079] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 하나 이상의 동위원소 농축 원자의 존재에서만 상이한 화합물을 포함하도록 의도된다. 예를 들면, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나 탄소가 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축된 탄소로 대체되는 것을 제외하고는 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범위 내에 있다.

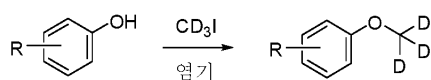
[0080] 본 개시내용의 화합물은 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 임의로 함유한다. 예를 들면, 화합물은, 예를 들면, 중수소(^2H), 삼중수소(^3H), 요오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C)와 같은 동위원소로 표지될 수 있다. ^2H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{12}N , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{14}F , ^{15}F , ^{16}F , ^{17}F , ^{18}F , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{125}I 로의 동위원소 치환이 모두 고려된다. 몇몇 실시양태에서, ^{18}F 로의 동위원소 치환이 고려된다. 방사성이든 아니든, 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0081] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 ^1H 원자의 일부 또는 전부가 ^2H 원자로 대체된 것을 갖는다. 중수소 함유 화합물에 대한 합성 방법은 당업계에 알려져 있으며, 단지 비제한적인 예로서 하기 합성 방법을 포함한다.

[0082] 중수소 치환된 화합물은 문헌[Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; and Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32]에 기재된 것과 같은 다양한 방법을 사용하여 합성된다.

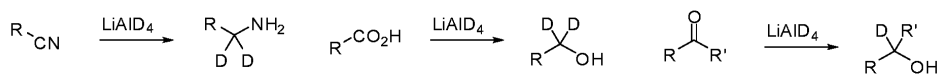
[0083] 중수소화된 출발 물질은 용이하게 입수 가능하며, 중수소 함유 화합물의 합성을 제공하기 위하여 본원에 기재된 합성 방법에 적용된다. 많은 수의 중수소 함유 시약 및 빌딩 블록이 알드리치 케미칼 코퍼레이션(Aldrich Chemical Co.)와 같은 화학 공급업체에서 상업적으로 입수 가능하다.

[0084] 요오도메탄- $\text{d}_3(\text{CD}_3\text{I})$ 과 같은 친핵성 치환 반응에 사용하기에 적합한 중수소 이동 시약은 쉽게 입수 가능하며 친핵성 치환 반응 조건하에 중수소 치환된 탄소 원자를 반응 기질로 전달하는데 사용될 수 있다. CD_3I 의 사용은 아래 반응식에서 단지 예로서 설명된다.



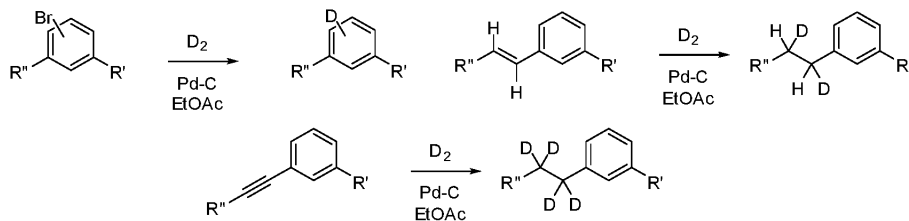
[0085]

[0086] 리튬 알루미늄 중수소화물(LiAlD_4)과 같은 중수소 이동 시약은 환원 조건하에 중수소를 반응 기질로 전달하는데 사용된다. LiAlD_4 의 사용은 단지 예로서 아래 반응식에 예시되어 있다.



[0087]

[0088] 중수소 가스 및 팔라듐 촉매를 사용하여 불포화 탄소-탄소 결합을 감소시키고 아래 반응식에서 단지 예로서 예시된 바와 같이 아릴 탄소-할로젠 결합의 환원적 치환을 수행한다.



[0089]

[0090]

하나의 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 1개의 중수소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 2개의 중수소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 3개의 중수소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 4개의 중수소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 5개의 중수소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 6개의 중수소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 6개 초과 중수소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 중수소 원자로 완전히 치환되고 교환 불가능한 ^1H 수소 원자를 함유하지 않는다. 하나의 실시양태에서, 중수소 혼입 수준은 중수소화 합성 빌딩 블록이 출발 물질로서 사용되는 합성 방법에 의해 결정된다.

[0091]

"약제학적으로 허용되는 염"은 산 및 염기 부가 염 둘 모두를 포함한다. 본원에 기재된 MET 키나제 억제 화합물 중 임의의 하나의 약제학적으로 허용되는 염은 임의의 그리고 모든 약제학적으로 적합한 염 형태를 포괄하는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 화합물의 바람직한 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 산 부가 염 및 약제학적으로 허용되는 염기 부가염이다.

[0092]

"약제학적으로 허용되는 산 부가염"은 유리 염기의 생물학적 유효성 및 성질을 유지하며 생물학적이 아니거나 달리 바람직하지 않으며 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 요오드화수소산, 플루오르화수소산, 아인산 등과 같은 무기산과 형성되는 염을 지칭한다. 또한 지방족 모노- 및 디카복실산, 페닐-치환된 알칸산, 하이드록시 알칸산, 알칸디오산, 방향족산, 지방족 및 방향족 설폰산 등과 같은 유기산과 형성되고 예를 들면, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함하는 염이 포함된다. 따라서, 예시적인 염은 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠포스페이트, 디하이드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 카프릴레이트, 이소부티레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레이이트, 만델레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 페닐아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말레이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트 등을 포함한다. 또한 아르기네이트, 글루코네이트 및 갈락투로네이트와 같은 아미노산의 염 또한 고려된다(예를 들면, 문헌[Berge SM et al, "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19(1997)] 참조). 몇몇 실시양태에서, 염기성 화합물의 산 부가염은 유리 염기 형태를 충분한 양의 원하는 산과 접촉시켜 당업자에게 친숙한 방법 및 기술에 따라 염을 생성함으로써 제조된다.

[0093]

"약제학적으로 허용되는 염기 부가염"은 생물학적이 아니거나 달리 바람직하지 않은, 유리 산의 생물학적 유효성 및 성질을 유지하는 염을 지칭한다. 이러한 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 첨가하여 제조된다. 몇몇 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염기 부가염은 알칼리 및 알칼리 토금속 또는 유기 아민과 같은 금속 또는 아민과 형성된다. 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 유기 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차 및 3차 아민, 천연 발생 치환된 아민을 포함한 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들면, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, N,N-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 에틸렌디아닐린, N-메틸글루카민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 상기 문헌(Berge et al)을 참조한다.

[0094]

"약제학적으로 허용되는 용매화물"은 용매 부가 형태인 물질의 조성물을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 용매화물은 용매의 화학량론적 또는 비화학량론적 양을 함유하고, 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매에 의한 제조 공정 동안 형성된다. 수화물은 용매가 물인 경우에 형성되고, 또는 알코올레이트는 용매가 알코올

인 경우에 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 공정 동안 편리하게 제조 또는 형성된다. 본원에서 제공된 화합물은 임의로 비용매화된 형태 뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재한다.

[0095] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유동물을 포함한다. 포유동물의 예는 포유류의 임의의 일원: 인간, 비인간 영장류, 예를 들면, 침팬지, 및 기타 유인원 및 원숭이 종; 농장 동물, 예를 들면, 소, 말, 양, 염소, 돼지; 가축 동물, 예를 들면, 토끼, 개, 및 고양이; 설치류를 포함하는 실험실 동물, 예를 들면, 래트, 마우스 및 기니 피그 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 하나의 측면에서, 포유동물은 인간이다.

[0096] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료" 또는 "치료하는" 또는 "완화시키는" 또는 "개선하는"은 상호교환적으로 사용된다. 이러한 용어는 치료적 이점 및/또는 예방적 이점을 포함하지만 이에 한정되지 않는 유익한 또는 원하는 결과를 얻기 위한 접근법을 지칭한다. "치료적 이점"이란 치료되는 기저 장애의 근절 또는 개선을 의미한다. 또한, 치료적 이점은 환자가 여전히 기저 장애를 앓고 있음에도 불구하고 환자에서 개선이 관찰되도록 기저 장애와 관련된 하나 이상의 생리학적 증상의 근절 또는 개선으로 달성된다. 예방적 이점을 위해, 몇몇 실시양태에서, 조성물은 특정 질환이 발병할 위험이 있는 환자, 또는 이 질환의 진단이 이루어지지 않았음에도 불구하고 질환의 생리학적 증상 중 하나 이상을 보고하는 환자에게 투여된다.

[0097] **MET 티로신 키나제**

[0098] MET 단백질은 클래스 IV 수용체 티로신 키나제 패밀리의 일원이고, 간, 췌장, 전립선, 신장, 근육, 및 골수를 포함하여 다수의 장기의 상피 세포를 포함하는 다수의 상이한 세포 유형의 표면 상에서 배아형성 및 성인기 둘 다 동안 발현된다. MET는 세포 증식, 생존, 운동성, 및 형태형성을 포함하여 발달 및 상처 치유 동안 다수의 필수적인 세포 과정을 조절한다. 비정상적인 MET 활성이 다수의 상이한 인간 암, 예를 들면, 비소세포 폐암, 수모 세포종, 림프종, 흑색종, 신경교종, 유방암, 췌장암, 직장결장암, 난소암 및 전립선암 뿐만 아니라 골조직 및 일부 연조직 육종에서 발견된다.

[0099] *c-MET* 원종양유전자는 염색체 7q21-31 상에 위치하고, 이의 전사는 Ets(E-twenty six), Pax3(paired box 3), AP2(activator protein-2) 및 Tcf-4(transcription factor 4)에 의해 조절된다. 이는 8, 7, 4.5, 3 및 1.5 킬로베이스의 다중 mRNA 전사체로서 발현된다. 이 유전자의 단백질 생성물은 MET 수용체 티로신 키나제이다.

[0100] 구조적으로, MET는 세포외 도메인, 막횡단 소수성 서열 및 티로신 키나제 도메인을 포함하는 세포내 단백질을 갖는 단일 패스 막횡단 단백질이다. MET의 세포외 도메인은 3종의 도메인 유형으로 구성된다: 세마포린(Sema) 도메인, PSI 도메인, 및 4개의 면역글로불린-플렉신-전사(IPT) 도메인. N-말단 500개 잔기는 폴딩되어 큰 Sema 도메인을 형성하고, 이는 세마포린 및 플렉신 패밀리에서 발견된 도메인과 서열 상동성을 공유한다. PSI 도메인(플렉신, 세마포린 및 인테그린에서 발견됨)은 Sema 도메인에 뒤따르고, 대략 50개의 잔기에 걸쳐 있으며, Sema 도메인을 IPT 도메인에 연결한다. 4개의 IPT 도메인은 면역글로불린-유사 도메인과 관련이 있고, 인테그린, 플렉신 및 전사 인자에서 발견된다. 결국, c-말단 측의 IPT 도메인은 단일 막횡단 나선에 연결되고, 이는 세포외 도메인을 세포내 도메인과 연결한다. MET 수용체의 세포내 도메인은 수용체의 하향조절에 관련된 Y1003 잔기를 함유하는 죽스타멤브레인(juxtamembrane) 도메인; 신호 전달에 관련된 Y1234 및 Y1235 잔기를 함유하는 티로신 키나제 촉매 도메인; 및 Y1349 및 Y1356 잔기를 함유하는 어댑터 단백질을 위한 도킹 부위를 함유한다.

[0101] MET의 세포외 부분은 이의 동족 리간드, 간세포 성장 인자(HGF) 및 이의 천연 이소형, NK1에 결합하여, 2개의 MET 단백질의 이합체화를 야기한다. 이합체화는 세포내 부분의 티로신 키나제 도메인의 촉매 루프 내에 위치한 2개의 티로신 잔기(Y1234 및 Y1235)의 트랜스-자가인산화(trans-autophosphorylation)를 야기한다. 후속적으로, 카복시-말단 테일의 티로신 잔기 1349 및 1356은 인산화되고, 이로써 고유한 탠덤 SH2 인식 모티프를 형성하고, 다운스트림 신호전달의 원인인 신호 이펙터 단백질(예를 들면, GAB1, GRB2, SHC, CRK, PI3K, PLC γ 1, SHP2 및 STAT3)의 동원을 야기한다.

[0102] MET의 1차 리간드인 HGF는 분비된 단일 사슬 83 kDa 전구체 단백질이다. 전장 HGF는 N-말단(N) 도메인, 4개의 연속 크링글(K1-K4) 도메인, 및 세린 프로테아제 상동성(SPH) 도메인을 함유한다. HGF의 Arg494와 Val495 사이의 단백질분해 절단은 57 kDa α 서브유닛 및 26 kDa β 서브유닛을 생성하고, 이는 α -서브유닛의 Cys487과 β -서브유닛의 Cys604 사이의 이황화물 결합에 의해 공유 결합된다. pro-HGF 및 절단된 HGF는 둘 다 MET에 높은 친화력으로 결합할 수 있지만, 오직 절단된 성숙 HGF만이 MET 신호전달을 활성화시킬 수 있다. HGF의 천연 이소형인 NK1은 또한 MET에 결합하고 이를 활성화시킬 수 있다.

[0103] 악성 고형 종양에서, HGF가 주로 발현되고 주변 간질 세포에 의해 방출되어, 종양 및 간질 세포가 HGF를 통해서 소통할 수 있게 하고, 암 진행에 기여하는 미세환경을 생성한다. 예를 들면, 종양 간질로부터의 HGF는 종

양 세포에 작용하여, 증식 및 전이 뿐만 아니라 HGF-유도인자의 생성을 자극한다. bFGF, IL-1 β , TGF- α , PDGF 및 프로스타글란딘 E2(PGE2)를 포함하는 이러한 HGF-유도인자는 간질 섬유아세포에 작용하여 추가의 HGF 발현을 유도한다. 이는 종양에서 증가된 MET 활성화를 촉진하는 피드백 루프를 생성한다. 이러한 방식으로, 종양과 간질 세포 사이의 상호 작용은 종양 성장, 침습, 및 전이를 지속적으로 촉진한다. 추가로, HGF는 또한 종양 그 자체에 의해 생성될 수 있고, 이러한 현상은 신세포 암종, 직장결장암, 유방암, 신경교종, 다발성 골수종, 및 활막육종, 골육종 및 섬유육종에서 검출되었다.

[0104] 암에서 MET 경로의 조절장애는 유전자 돌연변이, 증폭, 재배열, 및 단백질 과발현을 포함하는 다양한 메커니즘을 통해 발생한다. 전이된 골육종 세포주에서 발견된 *c-MET*와 *TPR*(전위된 프로모터 영역 핵 바스켓 단백질 유전자) 사이의 융합, 및 폐선암 환자에서 검출된 *c-MET-KIF5B*(키네신 패밀리 일원 5B 유전자) 사이의 융합을 포함하는 몇몇 MET 융합이 확인되었다. 추가로, 엑손 14의 스킵핑을 야기하는 MET의 스플라이스 부위에서의 돌연변이는 비소세포 폐암(NSCLC)에서 중요한 분자 유발요인이다. 이러한 엑손-스킵핑 돌연변이는 최근 NSCLC 선암의 3% 내지 4%, 편평상피세포암의 2%, 및 다른 하위유형의 폐암의 1% 내지 8%에서 발생하는 것으로 나타났다. 이러한 엑손-스킵핑 돌연변이는 종종 지속적인 MET 활성화를 야기하여, 다운스트림 신호전달 경로를 통해 종양형성을 촉진한다.

[0105] MET 활성화 및 세포내 신호전달 경로

[0106] MET의 활성화는 PI3K/AKT, Ras/MAPK, JAK/STAT, SRC, Wnt/ β -카테닌을 포함하는 일련의 세포내 신호전달 경로 및 기타 신호전달 경로를 개시하고, 이로써 증식, 운동성, 이동, 및 침습을 조절한다. 정상적인 생리학적인 조건 하에, MET는 조직 항상성의 조절 및 상처 치유에서 중요하지만, 암에서, 비정상적인 MET 활성화는 종양 증식, 강화된 전이, 및 이들 경로를 통한 약물 내성을 촉진한다.

[0107] Ras/MAPK/ERK 신호전달 경로는 MET를 포함하는 세포 표면 수용체로부터의 신호와 유전자 발현의 돌연변이가 발생하는 세포의 핵의 DNA를 소통시킨다. 신호전달 캐스케이드가 단백질 인산화를 통하여 신호를 전파하는 다수의 상이한 단백질을 포함하고 있음에도 불구하고, 경로는 일반적으로 3개의 단계로 구분될 수 있다: (i) Ras 활성화, (ii) 키나제 신호 전달 캐스케이드, 및 (iii) 번역 및 전사의 조절. 간단하게, MET 활성화는 Ras 활성화를 야기하고, 이는 RAF 키나제의 단백질 키나제 활성을 인산화 및 활성화시킨다. 결국, RAF 키나제는 MEK(MEK1 및 MEK2)를 인산화 및 활성화시키고, 이는 MAPK(또한 ERK로 공지됨) 단백질을 인산화 및 활성화시킨다. MAPK 활성화는 몇몇 전사 인자의 활성을 조절하고, 단백질 발현을 조절한다. 전사 인자의 수준 및 활성을 변경함으로써, MAPK는 세포 주기에 있어서 중요한 유전자의 변경된 전사를 야기한다. 자극 및 세포 유형에 따라, 이 경로는 아포토시스 또는 세포 주기 진행의 방지 또는 유도를 야기하는 신호를 전달할 수 있다. 암에서, 비정상적인 Ras 활성화는 종양 성장, 아포토시스의 회피, 국소 조직 침습, 및 전이를 야기할 수 있다.

[0108] 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K)/단백질 키나제 B(PKB/AKT) 신호전달 경로는 대사, 증식, 세포 생존, 성장 및 혈관형성을 포함하는 다수의 세포 생리학적인 과정의 조절과 관련이 있다. PI3K는 지질 키나제 패밀리의 일원이고, 원형질 막에서 포스파티딜이노시톨 지질의 3-하이드록실기의 인산화에 의해 활성화되어 포스파티딜이노시톨 (3,4,5)-트리포스페이트(PIP3)를 형성한다. PIP3은 원형질 막에서 PKB/Akt에 결합하여, 피루베이트 탈수소효소 키나제 1(PDK1)가 AKT의 "활성화 루프"에서 T308에 접근하고 이를 인산화하여 부분적인 PKB/Akt 활성화를 야기하도록 한다. mTOR 또는 DNA-PK에 의한 카복시-말단 소수성 모티프에서 S473에서 Akt의 후속적인 인산화는 완전한 Akt 활성을 자극한다. Akt의 활성화는 세포질 및 핵 둘 다에서 추가의 기질-특이적 인산화 사건을 야기하고, 이는 CREB의 활성화, p27의 억제, 세포질에서 FOXO의 국소화, PtdIns-3ps의 활성화, 및 mTOR의 활성화를 포함한다. 이러한 다운스트림 이펙터를 통해, PI3K/Akt 경로는 혈관형성, 대사, 성장, 증식, 생존, 단백질 합성, 전사, 및 아포토시스를 포함하는 암 진행을 촉진하는 다수의 세포 작용을 매개한다.

[0109] JAK-STAT 경로는 광범위한 사이토킨 및 성장 인자에 필수적이며, 분화, 조혈, 및 면역계 발달과 같은 중요한 세포 사건을 야기한다. JAK/STAT 신호전달 경로는 또한 상이한 암 유형의 증식 및 생존에서 주요 역할을 한다. MET에 의한 야누스 키나제(JAK)의 활성화는 신호 변환기 및 전사의 활성제(STAT) 단백질의 인산화를 야기하고, 이는 후속적으로 이합체화되고 핵으로 전위되고, 여기서 이들은 유전자 발현을 조절하고 종양 증식을 촉진한다. 예를 들면, STAT3은 종양발생의 주요 동인이며, BCL-XL, c-MYC, McI1, Survivin, BEGF, HIF-1 α , HGF, IL-12, 및 MMP를 포함하는 많은 종양유전자의 발현을 조절한다. 이러한 방식으로, JAK/STAT 경로는 세포 증식, 혈관형성, 전이, 및 면역 회피를 강화함으로써 종양 진행을 촉진한다.

[0110] Wnt/ β -카테닌 신호전달 경로는 증식, 분화, 아포토시스, 이동, 침습, 및 조직 항상성과 같은 다양한 생리학적인 과정에 참여하는 보존된 신호전달 축이다. Wnt/ β -카테닌 신호전달 경로의 활성화는 β -카테닌의 세포핵 농도의

증가를 야기하고, 이는 핵으로 이동하고, T 세포-특이적 인자(TCF)/림프성 인핸서-결합 인자(LEF) 및 이의 보조 활성화제, 예를 들면, Pygopus 및 Bcl-9와 상호작용한다. 결국, 이는 c-Myc, 사이클린 D1 및 CDKN1A를 포함하는 표적 유전자의 발현을 강화하고, 이는 암 줄기 세포 재생, 세포 증식 및 분화를 촉진하고, 따라서 종양형성 및 치료 반응에서 중요한 역할을 수행한다. 따라서, 다양한 종양형성 신호전달 경로를 조절함으로써, MET는 종양 성장, 생존, 침습, 및 전이의 주요 동인이다.

[0111] **MET 키나제 억제제**

[0112] 소분자 억제제 및 단일클론 항체를 포함하여 MET 또는 HGF를 표적으로 하는 몇몇 제제가 개발되었다. 현재 FDA 승인되거나 임상 평가를 겪고 있는 단일클론 항체는 항-MET 항체(예를 들면, 오나르투주맙 및 에미베투주맙), 항-HGF 항체(예를 들면, 피클라투주맙 및 티로투주맙), 및 항-MET/EGFR 이중특이항체(예를 들면, 아미반타맙)를 포함한다. 이러한 치료법은 HGF가 MET에 결합하는 것을 방지하고, 이로써 MET 활성화를 차단한다. 추가로, 카프마티닙, 테포티닙, 크리조티닙, 카보잔티닙, MGCD265, AMG208, 알티라티닙, 및 골바티닙을 포함하는 많은 소분자 MET 억제제가 암의 치료에 대하여 FDA 승인을 받았다. 물론, 2 선택성 MET 억제제, 카프마티닙(Tabrecta®) 및 테포티닙(Tepmetko®)은 MET 엑손 14 스킵핑 돌연변이를 보유한 진행성 NSCLC를 가진 환자의 치료에 대하여 FDA 승인을 받았다. 카보잔티닙(Cabometyx®)은 국소 진행성 또는 전이성 분화 갑상선암의 치료에 대하여 FDA 승인을 받았다.

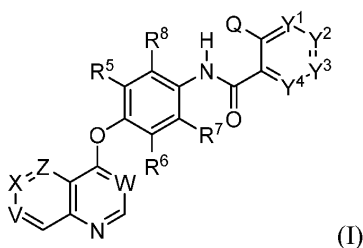
[0113] 소분자 MET-특이적 억제제는 2개의 작용적으로 구별되는 부류로 나뉜다: MET의 활성 형태에 우선적으로 결합하는 I형 억제제(예를 들면, 크리조티닙, 카프마티닙, 테포티닙, 및 사볼리티닙), 및 MET의 비활성 형태에 우선적으로 결합하는 II형 억제제(예를 들면, 카보잔티닙 및 글레사티닙). 추가로, 선택적 MET 억제제는 아데노신 트리포스페이트-경쟁적 제제 및 아데노신 트리포스페이트-비경쟁적 제제(예를 들면, 티반티닙)를 포함한다. I형 MET 억제제는 용매 프론트 G1163 잔기와 상호작용하는 Ia형(예를 들면, 크리조티닙), 및 키나제 도메인에 결합하는 Ib형(예를 들면, 카프마티닙, 테포티닙, 및 사볼리티닙)으로 추가로 하위분류된다.

[0114] I형 및 II형 억제제는 각각 MET 억제제에 내성을 부여하는 2차 MET 돌연변이에 대하여 고유한 효능 프로파일을 갖는다. 예를 들면, 키나제 도메인의 잔기 D1228 및 Y1230에서의 돌연변이는 약물과 MET 키나제 도메인 사이의 상호작용을 약화시킴으로써 시험관내 I형 MET 억제제에 내성을 부여한다. 모든 I형 MET 억제제에 대한 내성은 이러한 위치에서 2차 돌연변이를 갖는 환자에 의해 임상에서 확인되었다. 추가로, 용매 프론트 G1163R에서의 돌연변이는 시험관 내에서 테포티닙, 사볼리티닙, 또는 카프마티닙과 같은 Ib형 MET 억제제가 아닌 Ia형 MET 억제제, 크리조티닙에 내성을 부여한다. 그러나, II형 MET 억제제는 I형 억제제를 효과적이지 않게 만드는 이러한 돌연변이를 보유한 많은 암에 대한 다양한 정도의 효능을 유지한다. 돌연변이가 MET 억제제에 부여하는 상당한 내성을 고려하여, 이러한 돌연변이 및 다른 돌연변이를 보유한 종양에 대한 효능을 유지하는 MET 억제제에 대한 심각하고 충족되지 않은 임상적 요구가 존재한다.

[0115] **MET 키나제 억제 화합물**

[0116] 하나의 측면에서, MET 키나제 억제 화합물이 본원에서 제공된다.

[0117] 하나의 실시양태는 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



[0118]

[0119] 상기 식에서,

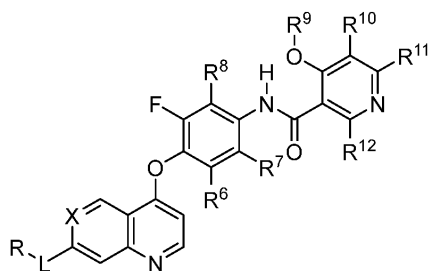
[0120] V는 독립적으로 N 또는 C-L-R이고;

[0121] X는 독립적으로 N, 또는 C-L¹-R¹이고;

- [0122] Z는 N 또는 C-R²이고; 단, V, X, 및 Z가 모두 N인 것은 아니고;
- [0123] W는 C-H 또는 N이고;
- [0124] Y¹은 독립적으로 N 또는 C-R³이고;
- [0125] Y²는 독립적으로 N 또는 C-R⁴이고;
- [0126] Y³은 독립적으로 N 또는 C-R³이고;
- [0127] Y⁴는 독립적으로 N 또는 C-R³이고;
- [0128] L은 결합, -O-, -NH-, -NHCO-, 또는 -CONH-이고;
- [0129] L¹은 결합, -O-, -NH-, -NHCO-, 또는 -CONH-이고;
- [0130] R은 H, 할로젠, -CN, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C1-C6 알케닐, 임의로 치환된 C1-C6 알키닐, 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0131] R¹은 H, 할로젠, -CN, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C1-C6 알케닐, 임의로 치환된 C1-C6 알키닐, 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0132] R²는 H, 할로젠, -CN, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, -NH(임의로 치환된 C1-C6 알킬), 또는 임의로 치환된 C1-C4 알콕시이고;
- [0133] 각각의 R³은 H, 할로젠, -CN, -NH₂, -NH(임의로 치환된 C1-C6 알킬), -N(임의로 치환된 C1-C6 알킬)₂, 임의로 치환된 C1-C4 알콕시, 또는 임의로 치환된 C1-C4 알킬로부터 선택되고;
- [0134] R⁴는 독립적으로 H, 할로젠, -CN, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C1-C6 알콕시, 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, -NH₂, -NH(임의로 치환된 C1-C6 알킬), 또는 -N(임의로 치환된 C1-C6 알킬)₂로부터 선택되고;
- [0135] R⁵는 플루오로이고;
- [0136] R⁶, R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 H, 할로젠, 임의로 치환된 C1-C4 알킬, 임의로 치환된 C1-C4 알콕시, 또는 -CN 으로부터 선택되고; 단, R⁶, R⁷ 또는 R⁸ 중 적어도 하나는 H가 아니고;
- [0137] Q는 F, 또는 -L²-R⁹이고;
- [0138] L²는 -O-, 또는 임의로 치환된 C1-C5 알킬렌이고;
- [0139] R⁹는 할로젠, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C1-C6 알키닐, 임의로 치환된 C1-C6 알케닐, 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0140] 또 다른 실시양태는 V가 N인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0141] 또 다른 실시양태는 V가 C-L-R인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0142] 또 다른 실시양태는 X가 N인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

한다.

- [0143] 또 다른 실시양태는 X가 $C-L^1-R^1$ 인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0144] 또 다른 실시양태는 Z가 N인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0145] 또 다른 실시양태는 Z가 $C-R^2$ 인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0146] 또 다른 실시양태는 W가 C-H인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0147] 또 다른 실시양태는 W가 N인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0148] 또 다른 실시양태는 Y^1 이 N인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0149] 또 다른 실시양태는 Y^1 이 $C-R^3$ 인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0150] 또 다른 실시양태는 Y^2 가 N인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0151] 또 다른 실시양태는 Y^2 가 $C-R^3$ 인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0152] 또 다른 실시양태는 Y^3 이 N인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0153] 또 다른 실시양태는 Y^3 이 $C-R^4$ 인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0154] 또 다른 실시양태는 Y^4 가 N인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0155] 또 다른 실시양태는 Y^4 가 $C-R^3$ 인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0156] 또 다른 실시양태는 R^6 이 플루오로인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 L^2 가 -O-인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^9 가 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 또는 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0157] 또 다른 실시양태는 하기 화학식 (II)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



(II)

[0158]

[0159]

상기 식에서,

[0160]

R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H 또는 할로젠으로부터 선택되고; 단, R^6 , R^7 또는 R^8 중 적어도 하나는 H가 아니고;

[0161]

R^9 는 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 및 임의로 치환된 사이클로알킬알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0162]

R^{10} 은 H이고;

[0163]

R^{11} 은 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C1-C6 알콕시, $-NH$ (임의로 치환된 C1-C6 알킬), 또는 $-N$ (임의로 치환된 C1-C6 알킬)₂이고;

[0164]

R^{12} 는 H, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, 임의로 치환된 C1-C6 알킬 또는 임의로 치환된 C1-C6 알콕시이다.

[0165]

또 다른 실시양태는 X가 $C-L^1-R^1$ 인 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0166]

또 다른 실시양태는 L^1 이 $-O-$ 인 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0167]

또 다른 실시양태는 L^1 이 결합인 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0168]

또 다른 실시양태는 R^1 이 H인 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0169]

또 다른 실시양태는 R^1 이 임의로 치환된 C1-C6 알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^1 이 임의로 치환된 C1-C2 알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^1 이 임의로 치환된 C1 알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0170]

또 다른 실시양태는 L^1 이 결합이고, R^1 이 수소인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

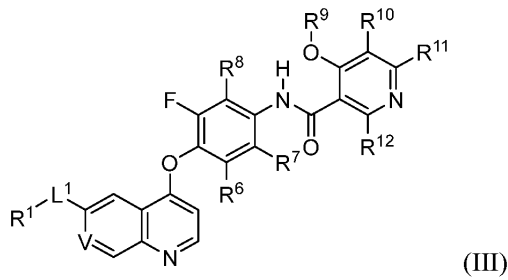
[0171]

또 다른 실시양태는 L이 $-O-$ 인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0172]

또 다른 실시양태는 R이 임의로 치환된 C1-C6 알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R이 임의로 치환된 C1-C4 알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R이 임의로 치환된 C1-C2 알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0173] 또 다른 실시양태는 하기 화학식 (III)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



[0174]

[0175] 상기 식에서,

[0176] R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H 또는 할로겐으로부터 선택되고; 단, R^6 , R^7 또는 R^8 중 적어도 하나는 H가 아니고;

[0177] R^9 는 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 및 임의로 치환된 사이클로알킬알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0178] R^{10} 은 H이고;

[0179] R^{11} 은 H, 할로겐, $-NH_2$, $-CN$, 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 임의로 치환된 C1-C6 알콕시, $-NH$ (임의로 치환된 C1-C6 알킬), 또는 $-N$ (임의로 치환된 C1-C6 알킬)₂이고;

[0180] R^{12} 는 H, 할로겐, 임의로 치환된 C1-C6 알킬 또는 임의로 치환된 C1-C6 알콕시이다.

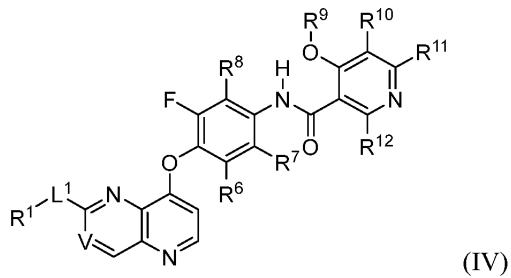
[0181] 또 다른 실시양태는 V가 C-L-R인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 L이 -O-인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 L이 결합인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R이 H인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0182] 또 다른 실시양태는 R이 임의로 치환된 C1-C6 알킬인 화학식 (I) 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R이 임의로 치환된 C1-C2 알킬인 화학식 (I) 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R이 임의로 치환된 C1 알킬인 화학식 (I) 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0183] 또 다른 실시양태는 L이 결합이고, R이 수소인 화학식 (I) 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 L¹이 -O-인 화학식 (I) 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0184] 또 다른 실시양태는 R¹이 임의로 치환된 C1-C6 알킬인 화학식 (I) 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R¹이 임의로 치환된 C1-C4 알킬인 화학식 (I) 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R¹이 임의로 치환된 C1-C2 알킬인 화학식 (I) 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0185] 또 다른 실시양태는 하기 화학식 (IV)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



[0186]

[0187]

[0188]

[0189]

[0190]

[0191]

[0192]

[0193]

[0194]

[0195]

[0196]

[0197]

물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^9 가 CH_3 인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0198] 또 다른 실시양태는 R^9 가 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^9 가 임의로 치환된 C3-C4 사이클로알킬인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^9 가 임의로 치환된 C5-C6 사이클로알킬인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^9 가 임의로 치환된 사이클로프로필인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^9 가 사이클로프로필인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0199] 또 다른 실시양태는 R^{11} 이 수소인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0200] 또 다른 실시양태는 R^8 이 플루오로인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^8 이 수소인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

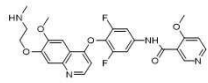
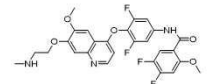
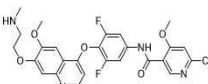
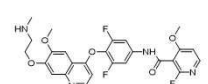
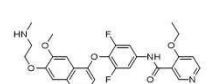
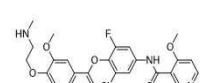
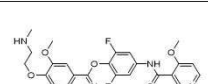
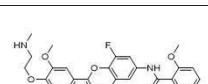
[0201] 또 다른 실시양태는 R^7 이 플루오로인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^7 이 수소인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0202] 또 다른 실시양태는 R^6 이 수소인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^6 이 플루오로인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

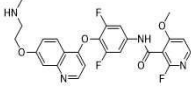
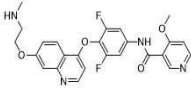
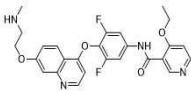
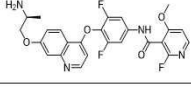
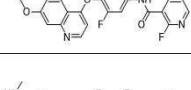
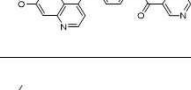
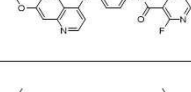
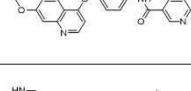
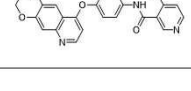
[0203] 또 다른 실시양태는 Q가 $-L^2-R^9$ 인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0204] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 MET 키나제 억제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 표 1에 제공된 구조를 갖는다.

표 1

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
1		<i>N</i> -[3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐)-4-메톡시피리딘-3-일)카복사미드	511.17
2		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐)-4,5-디플루오로-2-메톡시벤즈아미드	546.16
3		6-클로로- <i>N</i> -[3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐)-4-메톡시피리딘-3-일)카복사미드	545.13
4		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐)-2-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복사미드 포르메이트	529.16
5		<i>N</i> -[3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐)-4-메톡시피리딘-3-일)카복사미드	525.19
6		<i>N</i> -(3-클로로-5-플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐)-4-메톡시피리딘-3-일)카복사미드	527.14
7		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐)-4-메톡시피리딘-3-일)카복사미드	530.16
8		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐)-4-메톡시피리딘-3-일)카복사미드	512.17

[0205]

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
9		N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-2-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	499.15
10		N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	481.16
11		N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	495.18
12		(S)-N-(4-((7-(2-아미노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)-2-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	499.15
13		(R)-N-(4-((7-(2-아미노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)-2-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	499.15
14		N-[2,3-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	511.17
15		N-[2,3-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐]-2-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	529.16
16		N-[2,3-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	525.19
17		N-(2,3-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(메틸아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	539.20

[0206]

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
18		<i>N</i> -(2,3-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3- (메틸아미노)프로폭시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3- 카복사미드	525.19
19		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3- (메틸아미노)프로폭시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3- 카복사미드	525.19
20		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3- (메틸아미노)프로폭시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-2-플루오로-4- 메톡시피리딘-3-카복사미드	543.18
21		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3- (메틸아미노)프로폭시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3- 카복사미드	539.20
22		<i>N</i> -(2,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3- (메틸아미노)프로폭시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3- 카복사미드	525.19
23		<i>N</i> -(4-((7-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-6- 메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-2,5- 디플루오로페닐)-4-메톡시피리딘-3- 카복사미드	553.22
24		<i>N</i> -[2,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2- (메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4- 일)옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3- 카복사미드	511.17
25		<i>N</i> -(2,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-2-플루오로-4- 메톡시피리딘-3-카복사미드	529.16

[0207]

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
26		6-클로로-N-[2,5-디플루오로-4-(6-메톡시-7-[2-(디메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	545.13
27		N-[2,5-디플루오로-4-(6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	581.21
28		N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	595.23
29		N-[3,5-디플루오로-4-(6-메톡시-7-[2-(모르폴린-4-일)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	567.20
30		N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	581.21
31		6-아미노-N-[2,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	596.22
32		6-아미노-N-[2,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	610.24
33		6-아미노-N-[2,3-디플루오로-4-(6-메톡시-7-[2-(디메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	526.18

[0208]

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
34		<i>N</i> -(4-((6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	468.13
35		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	438.12
36		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((7-메톡시-1,6-나프티리딘-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	439.11
37		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	522.10
38		<i>N</i> -(4-((7-(디플루오로메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	504.11
39		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	526.17
40		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	496.16
41		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	468.13
42		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	482.14
43		<i>N</i> -(4-((6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	556.18

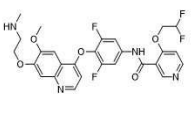
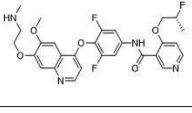
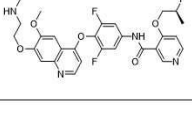
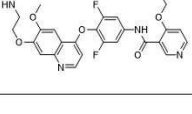
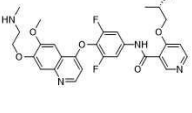
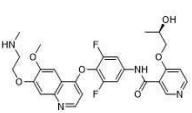
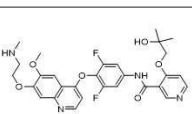
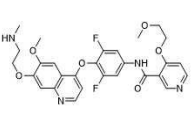
[0209]

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
44		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-6-플루오로-4- 메톡시피리딘-3-카복사미드	529.16
45		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-메톡시-6-메틸피리딘-3- 카복사미드	525.19
46		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-메톡시-6-((2- 메톡시에틸)아미노)피리딘-3- 카복사미드	584.22
47		<i>N</i> -[3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2- (메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4- 일}옥시)페닐]-4- (디플루오로메톡시)피리딘-3- 카복사미드	547.15
48		<i>N</i> -(2,3-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4- (디플루오로메톡시)피리딘-3- 카복사미드	547.15
49		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-에틸피리딘-3- 카복사미드	509.19
50		4-메톡시- <i>N</i> -[2,3,5-트리플루오로-4-((6- 메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린- 4-일}옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드	529.16
51		4-메톡시- <i>N</i> -(2,3,5-트리플루오로-4-((6- 메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린- 4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	543.18

[0210]

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
52		<i>N</i> -[2,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐]-4-프로폭시피리딘-3-카복사미드	539.20
53		4-사이클로프로폭시- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	607.23
54		4-사이클로프로폭시- <i>N</i> -[3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드	537.19
55		4-사이클로부톡시- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	551.20
56		<i>N</i> -[3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐]-4-프로폭시피리딘-3-카복사미드	539.20
57		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-(3,3-디플루오로사이클로부톡시)피리딘-3-카복사미드	587.18
58		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-(3-플루오로프로폭시)피리딘-3-카복사미드	557.19
59		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-이소프로폭시피리딘-3-카복사미드	539.20

[0211]

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
60		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-(2,2- 디플루오로에톡시)피리딘-3-카복사미드	561.17
61		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-(2- 플루오로프로폭시)피리딘-3-카복사미드	557.19
62		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-(2- 플루오로프로폭시)피리딘-3-카복사미드	557.19
63		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-(2- 하이드록시에톡시)피리딘-3-카복사미드	541.18
64		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-(2- 하이드록시프로폭시)피리딘-3- 카복사미드	555.20
65		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-(2- 하이드록시프로폭시)피리딘-3- 카복사미드	555.20
66		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-(2-하이드록시-2- 메틸프로폭시)피리딘-3-카복사미드	569.21
67		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-(2- 메톡시에톡시)피리딘-3-카복사미드	555.20

[0212]

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
68		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-(옥세탄-3- 일옥시)피리딘-3-카복사미드	553.18
69		4-부톡시- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6- 메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린- 4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	553.22
70		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-((테트라하이드로푸란- 3-일)옥시)피리딘-3-카복사미드	567.20
71		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-((테트라하이드로푸란- 3-일)옥시)피리딘-3-카복사미드	567.20
72		4-(사이클로프로필메톡시)- <i>N</i> -(3,5- 디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	551.20
73		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-(프로프-2-인-1- 일옥시)피리딘-3-카복사미드	535.17
74		<i>N</i> -(4-((7-(아제티딘-3-일옥시)-6- 메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3,5- 디플루오로페닐)-4- 사이클로프로폭시피리딘-3-카복사미드	535.17
75		4-사이클로프로폭시- <i>N</i> -(4-((7-(2- (메틸아미노)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4- 일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)피리딘-3- 카복사미드	551.20
76		4-사이클로프로폭시- <i>N</i> -(3,5-디플루오로- 4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)피리미딘-5-카복사미드	538.18

[0213]

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
77		3-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피롤리딘아미드	537.19
78		2-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	537.19
79		2-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	507.18
80		3-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피롤리딘아미드	507.18
81		3-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)이소니코틴아미드	507.18
82		N-[2,3-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐]-4-프로폭시피리딘-3-카복사미드	539.20
83		4-사이클로프로폭시-N-(2,3-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	537.19
84		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(메틸아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	551.20
85		4-사이클로부톡시-N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(메틸아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	565.22

[0214]

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
86		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3- (메틸아미노)프로폭시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)-4-(옥세탄-3- 일옥시)피리딘-3-카복사미드	567.20
87		4-사이클로프로폭시- <i>N</i> -(3,5-디플루오로- 4-((7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	507.18
88		<i>N</i> -(4-((7-((1- 아미노사이클로프로필)메톡시)퀴놀린- 4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)-4- 사이클로프로폭시피리딘-3-카복사미드	519.18
89		<i>N</i> -(4-((7-(아제티딘-3-일옥시)퀴놀린-4- 일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)-4- 사이클로프로폭시피리딘-3-카복사미드	505.16
90		4-사이클로프로폭시- <i>N</i> -(3,5-디플루오로- 4-((7-메톡시퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	464.13
91		4-사이클로프로폭시- <i>N</i> -(4-((6,7- 디메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3,5- 디플루오로페닐)피리딘-3-카복사미드	494.14
92		4-사이클로프로폭시- <i>N</i> -(4-((6,7- 디메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-2,3,5- 트리플루오로페닐)피리딘-3-카복사미드	512.14
93		4-사이클로프로폭시- <i>N</i> -(2,3,5- 트리플루오로-4-((6-메톡시-7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	555.18
94		4-사이클로프로폭시- <i>N</i> -(2,3,5- 트리플루오로-4-((7-(2- (메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4- 일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	525.17
95		<i>N</i> -(4-((6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시)- 3,5-디플루오로페닐)-4-(2- 하이드록시에톡시)피리딘-3-카복사미드	498.14

[0215]

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
96		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-(4-(4-사이클로프로폭시-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	465.13
97		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	524.16
98		(S)-4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	538.17
99		(R)-4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	538.17
100		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	494.14
101		(R)-4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	508.16
102		(S)-4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	508.16
103		(R)-4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(3-하이드록시부톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	552.19
104		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	522.18

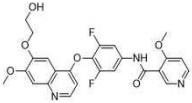
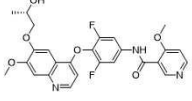
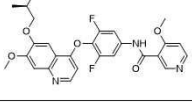
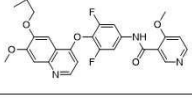
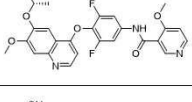
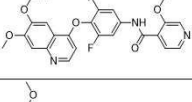
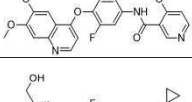
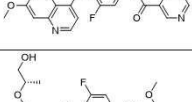
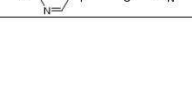
[0216]

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
105		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	508.16
106		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	538.17
107		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((6-(2-하이드록시에톡시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	524.16
108		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	522.18
109		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-6-플루오로피리딘-3-카복사미드	525.17
110		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-6-플루오로피리딘-3-카복사미드	555.18
111		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-6-메톡시피리딘-3-카복사미드	554.17
112		6-클로로-4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	571.15
113		6-클로로-4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	541.14

[0217]

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
114		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-2-메틸피리미딘-5-카복사미드	552.20
115		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-6-메틸피리딘-3-카복사미드	521.19
116		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-6-메틸피리딘-3-카복사미드	538.17
117		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-6-메틸피리딘-3-카복사미드	551.20
118		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-2-플루오로피리딘-3-카복사미드	542.15
119		N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(메틸아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-에톡시-2-플루오로피리딘-3-카복사미드	557.19
120		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리다진-3-카복사미드	509.16
121		N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	498.14

[0218]

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
122		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-{{6-(2-하이드록시에톡시)-7-메톡시퀴놀린-4-일}옥시}-2-메톡시피리딘-3-카복사미드	498.14
123		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-{{6-(2-하이드록시프로폭시)-7-메톡시퀴놀린-4-일}옥시}-2-메톡시피리딘-3-카복사미드	512.16
124		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-{{6-(2-하이드록시프로폭시)-7-메톡시퀴놀린-4-일}옥시}-2-메톡시피리딘-3-카복사미드	512.16
125		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-{{6-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-7-메톡시퀴놀린-4-일}옥시}-2-메톡시피리딘-3-카복사미드	526.17
126		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-{{6-((1-하이드록시프로판-2-일)옥시)-7-메톡시퀴놀린-4-일}옥시}-2-메톡시피리딘-3-카복사미드	512.16
127		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-{{6-((1-하이드록시프로판-2-일)옥시)-7-메톡시퀴놀린-4-일}옥시}-2-메톡시피리딘-3-카복사미드	512.16
128		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-{{6-((1-하이드록시프로판-2-일)옥시)-7-메톡시퀴놀린-4-일}옥시}-2-메톡시피리딘-3-카복사미드	526.17
129		(<i>S</i>)-4-사이클로프로폭시- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-{{6-((1-하이드록시프로판-2-일)옥시)-7-메톡시퀴놀린-4-일}옥시}-2-메톡시피리딘-3-카복사미드	538.17
130		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-{{6-((1-하이드록시프로판-2-일)옥시)-7-메톡시퀴놀린-4-일}옥시}-2-메톡시피리딘-3-카복사미드	482.14

[0219]

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
131		(R)-N-(3,5-디플루오로-4-[[6-((1-하이드록시프로판-2-일)옥시)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시]페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	512.16
132		N-(3,5-디플루오로-4-((6-((1-하이드록시메틸)사이클로프로폭시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시니코틴아미드	524.16
133		(S)-4-메톡시-N-(2,3,5-트리플루오로-4-((6-((1-하이드록시프로판-2-일)옥시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)니코틴아미드	530.15
134		N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-2-플루오로벤즈아미드	485.12
135		N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-(2,2-디플루오로에톡시)피리딘-3-카복사미드	548.14
136		4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드	539.17
137		N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	513.15
138		N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	499.14
139		N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드	483.14

[0220]

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
140		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((7-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)페닐)-2-플루오로벤즈아미드	470.12
141		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-(2,2-디플루오로에톡시)-2-플루오로피리딘-3-카복사미드	566.13
142		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-(2-하이드록시에톡시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-(2,2-디플루오로에톡시)-2-플루오로피리딘-3-카복사미드	566.13
143		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-(2-하이드록시에톡시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-(2,2-디플루오로에톡시)피리딘-3-카복사미드	548.14
144		4-사이클로프로폭시- <i>N</i> -(4-((6,7-디메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)-2-플루오로피리딘-3-카복사미드	513.13
145		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-((1-하이드록시프로판-2-일)옥시)-7-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시니코틴아미드	513.15
146		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((7-메톡시-6-((1-메톡시프로판-2-일)옥시)-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시니코틴아미드	527.17
147		<i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((6-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로폭시)-7-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시니코틴아미드	525.15

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
148		4-사이클로프로폭시- <i>N</i> -(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리다진-3-카복사미드	525.15
149		4-사이클로프로폭시- <i>N</i> -(4-((6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)피리다진-3-카복사미드	495.14

화합물의 제조

본원에 기재된 합성 화학 반응에서 사용되는 화합물은 상업적으로 이용 가능한 화학물질 및/또는 화학 문헌에 기재된 화합물로부터 출발하여 당업자에게 알려진 유기 합성 기술에 따라 제조된다. "상업적으로 이용 가능한 화학물질"은 아크로스 오가닉스(Acros Organics, 미국 펜실베이니아주 피츠버그 소재), 알드리치 케미칼(Aldrich Chemical, 미국 위스콘신주 밀워키 소재, 시그마 케미칼 앤드 플루카(Sigma Chemical and Fluka) 포함), 아핀 케미칼 엘티디(Apin Chemicals Ltd, 영국 밀턴 파크 소재), 아보카도 리서치(Avocado Research, 영국 랭커셔 소재), 비디에이치 인크(BDH Inc., 캐나다 토론토 소재), 바이오넷(Bionet, 영국 콘월 소재), 챔서비스 인크(Chemservice Inc., 펜실베이니아주 웨스트 체스트 소재), 크레센트 케미칼 코퍼레이션(Crescent Chemical Co., 미국 뉴욕주 하우파지 소재), 이스트맨 오가닉 케미칼스(Eastman Organic Chemicals), 이스트맨 코닥 컴퍼니

(Eastman Kodak Company, 미국 뉴욕주 로체스터 소재), 피셔 사이언티픽 코퍼레이션(Fisher Scientific Co., 미국 펜실베이니아주 피츠버그 소재), 피슨스 케미칼스(Fisons Chemicals, 영국 레스터셔 소재), 프론티어 사이언티픽(Frontier Scientific, 미국 유타주 로건 소재), 아이씨엔 바이오메디칼스 인크(ICN Biomedicals, Inc., 미국 캘리포니아주 코스타 메사 소재), 키 오가닉스(Key Organics, 영국 콘월 소재), 랭카스터 신테시스(Lancaster Synthesis, 미국 뉴햄프셔주 윈드햄 소재), 메이브릿지 케미칼 코퍼레이션 엘티디(Maybridge Chemical Co Ltd, 영국 콘월 소재), 파리쉬 케미칼 코퍼레이션(Parish Chemical Co., 미국 유타주 오렘 소재), 팔츠 앤드 바우어 인크(Pfaltz & Bauer, Inc., 미국 코네티컷주 워터베리 소재), 폴리오가닉스(Polyorganix, 미국 텍사스주 휴스턴 소재), 피어스 케미칼 코퍼레이션(Pierce Chemical Co., 미국 일리노이주 록포드 소재), 리델 데 하엔 아게(Riedel de Haen AG, 독일 하노버 소재), 스펙트럼 퀄리티 프로덕트 인크(Spectrum Quality Product, Inc., 미국 뉴저지주 뉴 브런즈윅 소재), 티씨아이 아메리카(TCI America, 미국 오리건주 포틀랜드 소재), 트랜스 월드 케미칼스 인크(Trans World Chemicals, Inc., 미국 메릴랜드주 록빌 소재), 및 와코 케미칼스 유에스에이 인크(Wako Chemicals USA, Inc., 미국 버지니아주 리치먼드 소재)를 포함하는 표준 상업적 공급원으로부터 입수하였다.

[0225]

본원에 기재된 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성을 상세히 설명하거나 제조를 설명하는 논문에 대한 참조를 제공하는 적합한 참조 서적 및 논문은, 예를 들면, 문헌["Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992]을 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성을 상세히 설명하거나 제조를 설명하는 논문에 대한 참조를 제공하는 추가의 적합한 참고 서적 및 논문은, 예를 들면, 문헌[Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition(1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text"(1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition(1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition(1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J.(editor) "Modern Carbonyl Chemistry"(2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups"(1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition(2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia"(1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions"(1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; and "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes]을 포함한다.

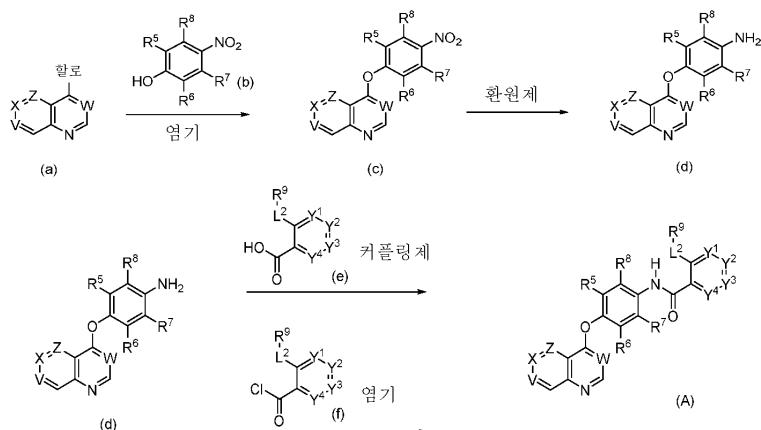
[0226]

특정 및 유사 반응물은 대부분의 공공 도서관과 대학 도서관에서 이용 가능한 미국 화학 학회의 화학 초록 서비스(Cheical Abstract Service of the American Chemical Society)에 의해 준비된 알려진 화학물질 및 반응의 색인과 온라인 데이터베이스를 통해 식별될 수 있다(자세한 내용에 대해서는 워싱턴 DC에 소재한 미국 화학 학회에 문의함). 알려져 있지만 카탈로그에서 상업적으로 입수할 수 없는 화학물질은 맞춤형 화학 합성 업체에 의해 임의로 준비되며, 여기서, 많은 표준 화학물질 공급 업체(예를 들면, 상기 나열된 업체)가 맞춤형 합성 서비스를 제공한다. 본원에 기재된 헤테로사이클릭 RBP4 억제 화합물의 약제학적 염의 제조 및 선택에 대한 참조문헌은 문헌[P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002]이다.

[0227]

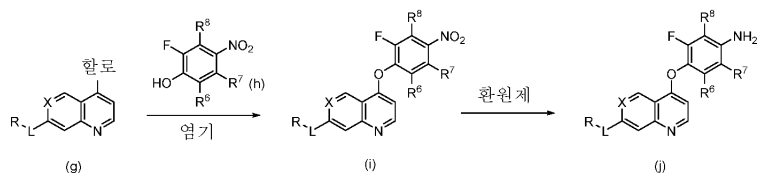
일반적인 합성 방법 1(하기)을 사용하여 실시예 1-51, 121-134, 137-140, 145-147을 제조하였다. 염기, 예를 들면, DIEA(N,N-디이소프로필에틸아민)의 존재하에 할로-헤테로사이클(a)을 니트로페놀(b)과 반응시켜 니트로 화합물(c)을 수득하였다. 화합물(c)을 환원제, 예를 들면, Pd/C의 존재하에 수소 기체로 환원시켜 아민 화합물(d)을 수득하였다. 후속적으로, 커플링제, 예를 들면, HATU를 사용하여 아민(d)을 산(e)과 커플링시켜 하기 화합식 (A)의 화합물을 제공하였다. 대안적으로, 염기, 예를 들면, DIEA의 존재하에 아민(d)을 산 클로라이드(f)와 반응시켜 화합식 (A)의 화합물을 제공하였다.

[0228] 일반적인 합성 방법 1



[0229]

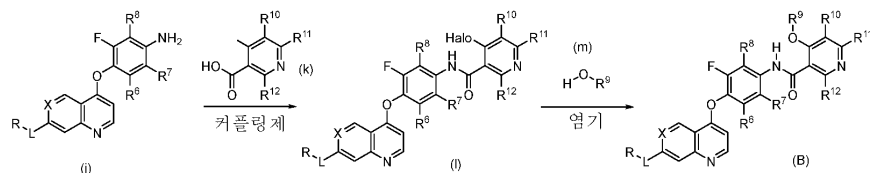
[0230] 할로-헤테로사이클(g)을 2-플루오로-4-니트로페놀(h)과 반응시켜 에테르(i)를 제공하고, 일반적인 합성 방법 1에 기재된 동일한 방법을 사용하여 이를 아민(j)으로 환원시켰다.



[0231]

[0232] 일반적인 합성 방법 2(하기)를 사용하여 실시예 52-108, 135-136, 및 143을 제조하였다. 커플링제, 예를 들면, HATU를 사용하여 아민(j)을 산(k)과 커플링시켜 (l)을 수득하였다. 그 다음, 염기, 예를 들면, DBU를 사용하여 화합물(l)을 알코올(m)과 반응시켜 하기 화학식 (B)의 화합물을 수득하였다.

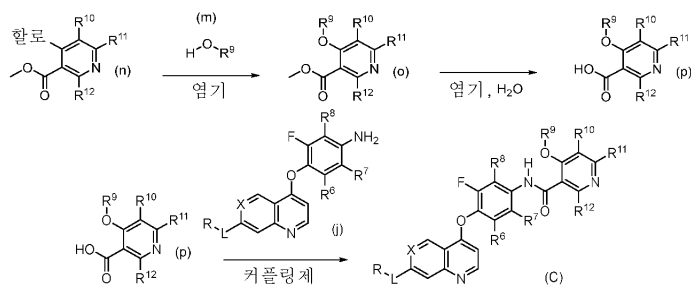
[0233] 일반적인 합성 방법 2



[0234]

[0235] 일반적인 합성 방법 3(하기)을 사용하여 실시예 109-120, 141-142, 144, 148-149를 제조하였다. 염기, 예를 들면, DBU를 사용하여 에스테르(n)를 알코올(m)과 반응시켜 중간체(o)를 제공한 다음, 물 중에서 염기, 예를 들면, 수산화리튬에 의해 이를 산(p)으로 비누화시켰다. 후속적으로, 커플링제, 예를 들면, HATU를 사용하여 산(p)을 아민(j)과 커플링시켜 하기 화학식 (C)의 화합물을 수득하였다.

[0236] 일반적인 합성 방법 3



[0237]

[0238] 적절한 출발 물질을 사용하여, 화학식 (A), (B), 또는 (C)의 화합물의 합성을 위하여 상기 기재된 일반적인 합성 방법 1, 2, 또는 3을 사용하여, 표 1, 또는 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)로 본원에 기재된 MET 키나제 억제 화합물을 합성하였다.

[0239] **약제학적 조성물**

- [0240] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 MET 키나제 억제 화합물은 순수한 화학물질로서 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 MET 키나제 억제 화합물은 선택된 투여 경로 및, 예를 들면, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA(2005))]에 기재된 바와 같은 표준 약학적 관행에 기반하여 선택된 약제학적으로 적합하거나 허용되는 담체(또한 본원에서 약제학적으로 적합한(또는 허용되는) 부형제, 생리학적으로 적합한(또는 허용되는) 부형제, 또는 생리학적으로 적합한(또는 허용되는) 담체로 지칭됨)와 조합될 수 있다.
- [0241] 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 MET 키나제 억제 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에서 제공된다. 담체(들)(또는 부형제(들))는 담체가 조성물의 다른 성분과 상용성이고 조성물의 수용자(즉, 대상체 또는 환자)에게 유해하지 않은 경우 허용되거나 적합하다.
- [0242] 하나의 실시양태는 약제학적으로 허용되는 부형제 및 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0243] 하나의 실시양태는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하는 단계를 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [0244] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)로 기재된 바와 같은 MET 키나제 억제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은, 예를 들면, 합성 방법의 하나 이상의 단계에서 생성되는 미반응 중간체 또는 합성 부산물과 같은 기타 유기 소분자를 약 5% 미만, 또는 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만, 또는 약 0.5% 미만, 또는 약 0.1% 미만으로 함유한다는 점에서 실질적으로 순수하다.
- [0245] 하나의 실시양태는 약제학적으로 허용되는 부형제 및 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0246] 하나의 실시양태는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하는 단계를 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [0247] 특정 실시양태에서, 화학식 (II)로 기재된 바와 같은 MET 키나제 억제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은, 예를 들면, 합성 방법의 하나 이상의 단계에서 생성되는 미반응 중간체 또는 합성 부산물과 같은 기타 유기 소분자를 약 5% 미만, 또는 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만, 또는 약 0.5% 미만, 또는 약 0.1% 미만으로 함유한다는 점에서 실질적으로 순수하다.
- [0248] 하나의 실시양태는 약제학적으로 허용되는 부형제 및 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0249] 하나의 실시양태는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하는 단계를 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [0250] 특정 실시양태에서, 화학식 (III)으로 기재된 바와 같은 MET 키나제 억제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은, 예를 들면, 합성 방법의 하나 이상의 단계에서 생성되는 미반응 중간체 또는 합성 부산물과 같은 기타 유기 소분자를 약 5% 미만, 또는 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만, 또는 약 0.5% 미만, 또는 약 0.1% 미만으로 함유한다는 점에서 실질적으로 순수하다.
- [0251] 하나의 실시양태는 약제학적으로 허용되는 부형제 및 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0252] 하나의 실시양태는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하는 단계를 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [0253] 특정 실시양태에서, 화학식 (IV)로 기재된 바와 같은 MET 키나제 억제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은, 예를 들면, 합성 방법의 하나 이상의 단계에서 생성되는 미반응 중간체 또는 합성 부산물과 같은 기타 유기 소분자를 약 5% 미만, 또는 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만, 또는 약 0.5% 미만, 또는 약 0.1% 미만으로 함유한다는 점에서 실질적으로 순수하다.
- [0254] 하나의 실시양태는 약제학적으로 허용되는 부형제 및 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는

용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

- [0255] 하나의 실시양태는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하는 단계를 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [0256] 특정 실시양태에서, 표 1에 기재된 바와 같은 MET 키나제 억제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은, 예를 들면, 합성 방법의 하나 이상의 단계에서 생성되는 미반응 중간체 또는 합성 부산물과 같은 기타 유기 소분자를 약 5% 미만, 또는 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만, 또는 약 0.5% 미만, 또는 약 0.1% 미만으로 함유한다는 점에서 실질적으로 순수하다.
- [0257] 적합한 투여 형태는, 예를 들면, 정제, 환제, 과립 또는 경질 또는 연질 젤라틴, 메틸셀룰로오스 또는 소화관에 쉽게 용해되는 또 다른 적합한 물질의 캡슐을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 예를 들면, 약학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 나트륨 사카린, 활석, 셀룰로스, 글루코스, 수크로스, 탄산마그네슘 등을 포함하는 적합한 무독성 고체 담체가 사용된다(예를 들면, 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*(Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA(2005))] 참조).
- [0258] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV), 또는 표 1로 기재된 바와 같은 MET 키나제 억제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 주사에 의한 투여를 위하여 제제화된다. 몇몇 경우에, 주사 제제는 수성 제제이다. 몇몇 경우에, 주사 제제는 비수성 제제이다. 몇몇 경우에, 주사 제제는 참기름 등과 같은 오일 기반의 제제이다.
- [0259] 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 MET 키나제 억제 화합물을 포함하는 조성물의 용량은 대상체 또는 환자(예를 들면, 인간)의 상태에 따라 상이하다. 몇몇 실시양태에서, 이러한 인자는 일반적인 건강 상태, 연령, 및 기타 인자를 포함한다.
- [0260] 약제학적 조성물은 치료 (또는 예방)될 질환에 적절한 방식으로 투여된다. 적절한 용량 및 적합한 투여 기간 및 빈도는 환자의 상태, 환자의 질환의 유형 및 중증도, 활성 성분의 특정 형태 및 투여 방법과 같은 인자에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 적절한 용량 및 치료 용법은 치료적 및/또는 예방적 이점(예를 들면, 개선된 임상 결과)을 제공하거나 증상 중증도를 감소시키기에 충분한 양으로 조성물(들)을 제공한다. 최적 용량은 일반적으로 실험 모델 및/또는 임상 시험을 사용하여 결정된다. 최적 용량은 환자의 체질량, 체중, 또는 혈액량에 따라 달라진다.
- [0261] 경구 용량은 전형적으로 약 1.0 mg 내지 약 1000 mg, 1일당 1 내지 4회, 또는 그 이상의 범위이다.
- [0262] **치료 방법**
- [0263] 하나의 실시양태는 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0264] 하나의 실시양태는 암 또는 신생물 질환의 치료 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0265] 하나의 실시양태는 암 또는 신생물 질환의 치료 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0266] 하나의 실시양태는 암 또는 신생물 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0267] 몇몇 실시양태에서, 암의 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자에게 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 암의 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자에게 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0268] 하나의 실시양태는 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0269] 하나의 실시양태는 암 또는 신생물 질환의 치료 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약

제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

- [0270] 하나의 실시양태는 암 또는 신생물 질환의 치료 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0271] 하나의 실시양태는 암 또는 신생물 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0272] 몇몇 실시양태에서, 암의 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자에게 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 암의 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자에게 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0273] 하나의 실시양태는 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0274] 하나의 실시양태는 암 또는 신생물 질환의 치료 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0275] 하나의 실시양태는 암 또는 신생물 질환의 치료 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0276] 하나의 실시양태는 암 또는 신생물 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0277] 몇몇 실시양태에서, 암의 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자에게 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 암의 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자에게 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0278] 하나의 실시양태는 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0279] 하나의 실시양태는 암 또는 신생물 질환의 치료 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0280] 하나의 실시양태는 암 또는 신생물 질환의 치료 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0281] 하나의 실시양태는 암 또는 신생물 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0282] 몇몇 실시양태에서, 암의 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자에게 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 암의 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자에게 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0283] 하나의 실시양태는 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한, 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0284] 하나의 실시양태는 암 또는 신생물 질환의 치료 방법에서 사용하기 위한, 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0285] 하나의 실시양태는 암 또는 신생물 질환의 치료 방법에서 사용하기 위한, 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로

로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0286] 하나의 실시양태는 암 또는 신생물 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

[0287] 몇몇 실시양태에서, 암의 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자에게 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 암의 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자에게 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0288] 약제학적 조성물이 경구로 투여되는 것인 방법이 본원에서 제공된다. 약제학적 조성물이 주사에 의해 투여되는 것인 방법이 본원에서 제공된다.

[0289] 하나의 실시양태는 MET 키나제를 억제하는 방법으로서, MET 키나제를 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV), 또는 표 1의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 MET 키나제가 생체내 환경에서 접촉되는 것인 MET 키나제의 억제 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 MET 키나제가 시험관내 환경에서 접촉되는 것인 MET 키나제의 억제 방법을 제공한다.

[0290] 다른 실시양태 및 용도는 본 개시내용을 고려하여 당업자에게 명백할 것이다. 하기 실시예는 단지 다양한 실시양태의 예시로서 제공되고, 본 발명을 어떠한 방식으로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0291] 실시예

[0292] I. 화학적 합성

[0293] 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 MET 키나제 억제 화합물은 하기 실시예에 따라 합성된다. 하기 및 본 발명의 설명 전체에서 사용되는 바와 같이, 달리 기재되지 않는 한, 하기 약어가 하기 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다:

[0294] °C 섭씨 온도

[0295] δ_H 테트라메틸실란으로부터 다운필드로 백만분의 일의 화학적 이동

[0296] DCM 디클로로메탄(CH_2Cl_2)

[0297] DMF 디메틸포름아미드

[0298] DMSO 디메틸설폭사이드

[0299] EA 에틸 아세테이트

[0300] ESI 전기분무 이온화

[0301] Et 에틸

[0302] g 그램(들)

[0303] h 시간(들)

[0304] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0305] Hz 헤르츠

[0306] J 결합 상수(NMR 분광법에서)

[0307] LCMS 액체 크로마토그래피 질량 분광법

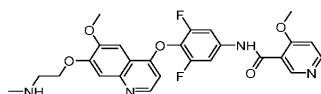
[0308] μ 마이크로

[0309] m 다중항(스펙트럼); 미터(들); 밀리

[0310] M 몰

[0311] M^+ 모체 분자 이온

[0312]	Me	메틸
[0313]	MHz	메가헤르츠
[0314]	min	분(들)
[0315]	mol	몰(들); 분자(분자량의 경우와 같이)
[0316]	mL	밀리리터
[0317]	MS	질량 분광법
[0318]	nm	나노미터(들)
[0319]	NMR	핵 자기 공명
[0320]	pH	수소의 전위; 수성 용액의 산성 또는 염기성의 척도
[0321]	PE	페트롤륨 에테르
[0322]	RT	실온
[0323]	s	단일항(스펙트럼)
[0324]	t	삼중항(스펙트럼)
[0325]	T	온도
[0326]	TFA	트리플루오로아세트산
[0327]	THF	테트라하이드로푸란
[0328]	<u>실시예 1: <i>N</i>-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드</u>	



[0329]		
[0330]	<u>단계 1: <i>tert</i>-부틸 <i>N</i>-(2-[(4-클로로-6-메톡시퀴놀린-7-일)옥시]에틸)-<i>N</i>-메틸카바메이트</u>	
[0331]	테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 <i>tert</i> -부틸 <i>N</i> -(2-하이드록시에틸)- <i>N</i> -메틸카바메이트(627 mg, 3.578 mmol) 및 4-클로로-6-메톡시퀴놀린-7-올(500 mg, 2.385 mmol)의 교반된 용액에 트리페닐포스핀(1.25 g, 4.770 mmol) 및 디이소프로필 아조디카복실레이트(965 mg, 4.772 mmol)를 0℃에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 질소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 반응을 물(100 mL)로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(3 x 50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 원하는 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 <i>tert</i> -부틸 <i>N</i> -(2-[(4-클로로-6-메톡시퀴놀린-7-일)옥시]에틸)- <i>N</i> -메틸카바메이트(850 mg, 97%)를 황갈색 오일로서 수득하였다. C ₁₈ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H] ⁺ , 367.13, 369.13 실측치 367.10, 369.10. ¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.59(d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.43(d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 7.38(d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.31(s, 2H), 4.05(s, 3H), 3.75(q, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.07(s, 3H), 1.48(d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 9H).	
[0332]	<u>단계 2: <i>tert</i>-부틸 <i>N</i>-(2-[(4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일)옥시]에틸)-<i>N</i>-메틸카바메이트</u>	
[0333]	1-메틸-2-피롤리디논(5 mL) 중의 <i>tert</i> -부틸 <i>N</i> -(2-[(4-클로로-6-메톡시퀴놀린-7-일)옥시]에틸)- <i>N</i> -메틸카바메이트(500 mg, 1.363 mmol) 및 2,6-디플루오로-4-니트로페놀(286 mg, 1.636 mmol)의 교반된 혼합물에 <i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민(528 mg, 4.089 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 140℃에서 질소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물(100 mL)의 첨가로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(3 x 60 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세	

테이트(3/7)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하고 *tert*-부틸 *N*-(2-([4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시)에틸)-*N*-메틸-카바메이트(370 mg, 54%)를 담황색 고체로서 수득하였다. $C_{24}H_{25}F_2N_3O_7$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 506.17 실측치 506.20; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.11-8.04(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.48(s, 1H), 6.42(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.42-4.29(m, 2H), 4.06(s, 3H), 3.82-3.71(m, 2H), 3.08(s, 3H), 1.48(s, 9H). ^{19}F NMR(376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.85(2F).

[0334] 단계 3: *tert*-부틸 *N*-(2-([4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시)에틸)-*N*-메틸카바메이트

[0335] 테트라하이드로푸란(5 mL) 및 물(2.5 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(2-([4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시)에틸)-*N*-메틸카바메이트(380 mg, 0.752 mmol)의 교반된 혼합물에 철 분말(210 mg, 3.760 mmol) 및 염화암모늄(80 mg, 1.504 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물(50 mL)의 첨가로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(3 x 50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트/에틸 알코올(2/3/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 *tert*-부틸 *N*-(2-([4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시)에틸)-*N*-메틸-카바메이트(280 mg, 73%)를 황색 고체로서 수득하였다. $C_{24}H_{27}F_2N_3O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 476.19 실측치 476.15; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.45(s, 1H), 6.48(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.41-6.32(m, 2H), 4.39-4.27(m, 2H), 4.05(s, 3H), 3.81-3.71(m, 2H), 3.07(s, 3H), 1.48(s, 9H). ^{19}F NMR(377 MHz, $CDCl_3$) δ -126.68(2F).

[0336] 단계 4: *tert*-부틸 *N*-(2-([4-[2,6-디플루오로-4-(4-메톡시피리딘-3-아미도)페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시)에틸)-*N*-메틸카바메이트

[0337] *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL) 중의 4-메톡시피리딘-3-카복실산(39 mg, 0.252 mmol) 및 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N'*,*N'*-테트라메틸우로늄 핵사플루오로포스페이트(120 mg, 0.315 mmol)의 교반된 혼합물에 *tert*-부틸 *N*-(2-([4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시)에틸)-*N*-메틸카바메이트(100 mg, 0.210 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(81 mg, 0.630 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물(50 mL)로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(3 x 50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트/에틸 알코올(1/6/2)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 *tert*-부틸 *N*-(2-([4-[2,6-디플루오로-4-(4-메톡시피리딘-3-아미도)페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시)에틸)-*N*-메틸카바메이트(100 mg, 78%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{31}H_{32}F_2N_4O_7$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 611.22 실측치 611.20; ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.69(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.62(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.51(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.80-7.71(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.28(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.62(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.35-4.24(m, 2H), 4.01-3.92(m, 6H), 3.68-3.60(m, 2H), 2.92(s, 3H), 1.44-1.30(m, 9H). ^{19}F NMR(377 MHz, $DMSO-d_6$) δ -126.60(2F).

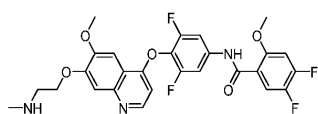
[0338] 단계 5: *N*-[3,5-디플루오로-4-([6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일]옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드

[0339] 디클로로메탄(2 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(2-([4-[2,6-디플루오로-4-(4-메톡시피리딘-3-아미도)페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시)에틸)-*N*-메틸카바메이트(100 mg, 0.164 mmol)의 교반된 혼합물에 트리플루오로아세트산(0.4 mL)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물(100 mg)을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였다(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30

x 150 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 22% $\rightarrow$ 32% B; 검출기: UV 254/220 nm). 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 *N*-[3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(32.6 mg, 39%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{26}H_{24}F_2N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 511.17 실측치 511.20; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70(s, 1H), 8.67-8.57(m, 2H), 8.50(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80-7.70(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.28(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.61(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.02-3.94(m, 6H), 2.94(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39(s, 3H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.58(2F).

[0340]

실시예 2: *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4,5-디플루오로-2-메톡시벤즈아미드



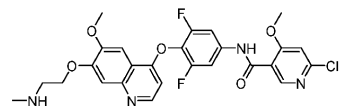
[0341]

[0342]

실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 상기 기재된 유사한 과정을 따랐다. 미백색 고체. $C_{27}H_{23}F_4N_3O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60(s, 1H), 8.50(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80-7.70(m, 3H), 7.56(s, 1H), 7.50-7.38(m, 2H), 6.60(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 3.93(s, 3H), 2.95(d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39(s, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.63(2F), -131.31(1F), -148.45(1F).

[0343]

실시예 3: 6-클로로-N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



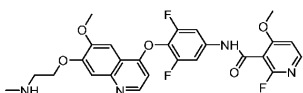
[0344]

[0345]

실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체를 수득하였다. $C_{26}H_{23}ClF_2N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 545.13, 547.13 실측치 545.20, 547.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75(s, 1H), 8.3-8.65(m, 2H), 7.7-7.76(m, 2H), 7.55(s, 1H), 7.46-7.42(m, 2H), 6.61(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.01(s, 3H), 3.98(s, 3H), 2.94(m, t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.38(s, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.44(2F).

[0346]

실시예 4: *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-2-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0347]

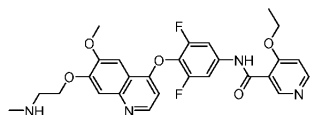
[0348]

실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{26}H_{23}F_3N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 529.16 실측치 529.15; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20-11.12(m, 1H), 8.55-8.45(m, 1H), 8.33-8.21(m, 2H), 7.71-7.63(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.28(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.66(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.33-4.23(m, 2H), 4.00-3.94(m, 6H), 3.11-3.00(m, 2H), 2.47-2.41(m, 2H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -72.53(1F), -126.11(2F).

[0349]

실시예 5: *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-에톡시피리딘-

3-카복사미드



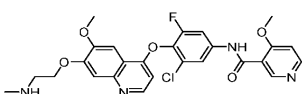
[0350]

[0351]

실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{27}H_{26}F_2N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 525.19
실측치 525.20. ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.64(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.59(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.51(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.69-7.79(m, 2H), 7.45(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.25(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.62(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.18-4.32(m, 4H), 3.98(s, 3H), 2.94(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 1.41(t, $J = 6.8$ Hz, 3H).
 ^{19}F NMR(376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -126.51(2F).

[0352]

실시예 6: N-(3-클로로-5-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



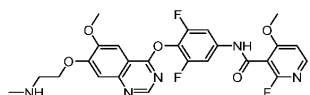
[0353]

[0354]

실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 미백색 고체. $C_{26}H_{24}ClFN_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$,
527.00, 529.00 실측치 527.20, 529.20. ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.66(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.62(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.49(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.99-7.92(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.28(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.50(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98(s, 6H), 2.94(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39(s, 3H). ^{19}F NMR(377 MHz, $DMSO-d_6$) δ -125.17(1F).

[0355]

실시예 7: N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴나졸린-4-일)옥시)페닐)-2-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



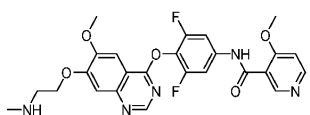
[0356]

[0357]

실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{25}H_{22}F_3N_5O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$,
530.16, 실측치 530.30; ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.09(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.29(d, $J = 6.0$ Hz, 1H),
7.64(s, 1H), 7.62-7.59(m, 2H), 7.47(s, 1H), 7.28(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.28(t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.01(s, 3H), 3.99(s, 3H), 2.96(t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.39(s, 3H); ^{19}F NMR(376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -72.56(1F),
-125.40(1F), -125.83(1F).

[0358]

실시예 8: N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴나졸린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



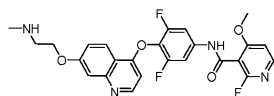
[0359]

[0360]

실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{25}H_{23}F_2N_5O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$,
512.17, 실측치 512.30; ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.65(s, 1H), 8.64-8.59(m, 3H), 7.71-7.69(m, 2H),
7.60-7.46(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.30-7.26(m, 1H), 4.27(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.01(s, 3H),

3.97(s, 3H), 2.94(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.37(s, 3H); ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -125.90(2F).

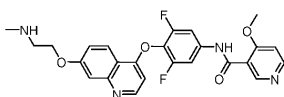
[0361] 실시예 9: *N*-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-2-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0362]

[0363] 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 499.15 실측치 499.10. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.16(s, 1H), 8.63(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.30(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.26(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.71-7.64(m, 2H), 7.45(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35(dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.28(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.67(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 2.93(d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38(s, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.56(1F), -126.28(2F).

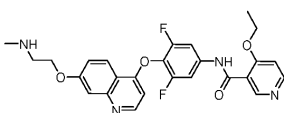
[0364] 실시예 10: *N*-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0365]

[0366] 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 481.16, 실측치 481.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72(s, 1H), 8.67-8.59(m, 3H), 8.27(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.79-7.71(m, 2H), 7.45(s, 1H), 7.35(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.64(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.97(s, 3H), 3.27-3.21(m, 1H), 2.94(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38(s, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.76(2F).

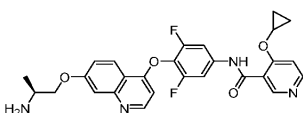
[0367] 실시예 11: *N*-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-에톡시피리딘-3-카복사미드



[0368]

[0369] 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 495.18, 실측치 495.30. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.66(s, 1H), 8.66-8.62(m, 2H), 8.59(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.26(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.80-7.70(m, 2H), 7.45(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35(dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.26(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.64(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.27(q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.22(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.92(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 1.40(t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO) δ -126.68(2F).

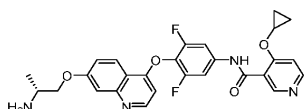
[0370] 실시예 12: (*S*)-*N*-(4-((7-(2-아미노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)-4-사이클로프로폭시피리딘-3-카복사미드



[0371]

[0372] 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{27}H_{24}F_2N_4O_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 507.18
 실측치 507.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65(s, 1H), 8.66-8.60(m, 3H), 8.27(d, J = 9.2 Hz, 1H),
 7.74-7.68(m, 2H), 7.51(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.44(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37(dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H),
 6.64(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.13-3.90(m, 3H), 3.30-3.22(m, 1H), 1.14(dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 3H), 0.92-
 0.78(m, 4H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.67(2F).

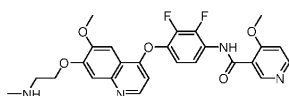
[0373] 실시예 13: (R)-N-(4-((7-(2-아미노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)-4-사이클로프로폭시피리딘-3-카복사미드



[0374]

[0375] 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 미백색 고체. $C_{27}H_{24}F_2N_4O_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$,
 507.18, 실측치 507.10. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64(s, 1H), 8.67-8.59(m, 3H), 8.27(d, J = 9.2 Hz,
 1H), 7.76-7.67(m, 2H), 7.51(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.43(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36(dd, J = 9.2, 2.4 Hz,
 1H), 6.64(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.12-4.09(m, 1H), 4.00-3.88(m, 2H), 3.29-3.19(m, 1H), 1.26-1.22(m, 2H),
 1.12(d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98-0.76(m, 4H).

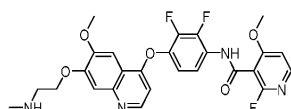
[0376] 실시예 14: N-(2,3-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0377]

[0378] 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{26}H_{24}F_2N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 511.17
 실측치 511.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.52(d,
 J = 5.2 Hz, 1H), 7.99-7.92(m, 1H), 7.55(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.40-7.27(m, 2H), 6.62(d, J = 5.2 Hz,
 1H), 4.22(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.03(s, 3H), 3.97(s, 3H), 2.94(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39(s, 3H). ^{19}F
 NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -144.18(1F), -152.75(1F).

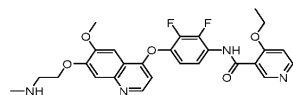
[0379] 실시예 15: N-(2,3-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-2-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0380]

[0381] 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{26}H_{23}F_3N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 529.16
 실측치 529.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.78(s, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26(d, J = 6.0 Hz,
 1H), 7.90-7.88(m, 1H), 7.54(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.37-7.35(m, 1H), 7.24(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.66(d, J
 = 5.2 Hz, 1H), 4.22(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.01-3.92(m, 6H), 2.94(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39(s, 3H). ^{19}F
 NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.71(1F), -143.54(1F), -152.46(1F).

[0382] 실시예 16: N-(2,3-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-에톡시피리딘-3-카복사미드



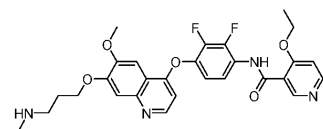
[0383]

[0384]

실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{27}H_{26}F_2N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M - H]^-$, 523.19
 실측치 523.20. ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.25(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.61(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.51(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.20-8.07(m, 1H), 7.54(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.39-7.37(m, 1H), 7.29(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.62(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.42-4.16(m, 4H), 3.96(s, 3H), 2.93(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 1.48(t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -146.26(1F), -152.68(1F).

[0385]

실시예 17: N-[2,3-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[3-(메틸아미노)프로폭시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐]-4-에톡시피리딘-3-카복사미드



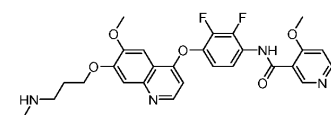
[0386]

[0387]

실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{28}H_{28}F_2N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 539.20
 실측치 539.35. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.07(s, 1H), 8.60(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.48(d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.38-8.33(m, 1H), 7.67(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.32(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.31-7.28(m, 1H), 6.67-6.61(m, 1H), 4.47-4.43(m, 2H), 4.31(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 2.91(t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.50(s, 3H), 2.17-2.13(m, 2H), 1.65(t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, CD_3OD) δ -150.01(1F), -154.42(1F).

[0388]

실시예 18: N-[2,3-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[3-(메틸아미노)프로폭시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



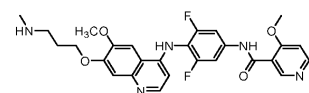
[0389]

[0390]

실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{27}H_{26}F_2N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 525.20
 실측치 525.15. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.01(s, 1H), 8.66-8.60(m, 1H), 8.51-8.49(m, 1H), 8.17-8.15(m, 1H), 7.67(dd, $J = 4.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.43-7.38(m, 1H), 7.38-7.33(m, 1H), 7.28(t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.64(s, 1H), 4.31(s, 2H), 4.19(d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 4.05(dd, $J = 3.4, 1.6$ Hz, 3H), 2.93(d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.52(dd, $J = 8.4, 3.4$ Hz, 3H), 2.21-2.14(m, 2H). ^{19}F NMR(376 MHz, CD_3OD) δ -148.81(1F), -154.31(1F).

[0391]

실시예 19: N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(메틸아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



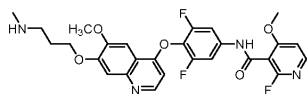
[0392]

[0393]

실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. TFA 염으로서 담갈색 고체. ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 14.27(brs, 1H), 10.85(s, 1H), 10.26(s, 1H), 8.68(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.46(brs, 3H), 8.04(s, 1H), 7.78(d, $J = 10$ Hz, 2H), 7.41(s, 1H), 7.36(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.57(d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.29(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.01(s, 3H), 3.99(s, 3H), 3.12(brs, 2H), 2.65(t, $J = 5.6$ Hz, 3H), 2.18(brs, 2H) ppm;

¹⁹F NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ -117.104. LCMS *m/z*: 524.59 [M+H]⁺

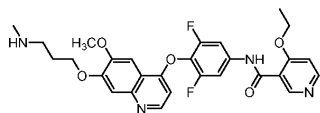
[0394] 실시예 20: *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(메틸아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-2-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0395]

[0396] 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 담갈색 고체. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.21(s, 1H), 8.69(brs, 1H), 8.59(brs, 2H), 8.29(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.28(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.99(brs, 1H), 4.32(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.03(s, 3H), 3.98(s, 3H), 3.15-3.08(m, 2H), 2.63(t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.21-2.16(m, 2H), 1.24(brs, 1H) ppm; LCMS *m/z*: 543[M + H]⁺.

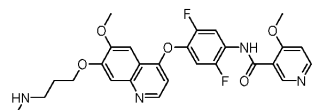
[0397] 실시예 21: *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(메틸아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-에톡시피리딘-3-카복사미드



[0398]

[0399] 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 미백색 고체. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.79-8.70(m, 4H), 7.79(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.52(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.07(brs, 1H), 4.40-4.31(m, 4H), 4.04(s, 3H), 3.55-3.38(m, 2H), 3.11(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.61(t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.22(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.41(t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.23(brs, 1H) ppm; LCMS *m/z*: 539 [M + H]⁺.

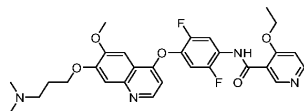
[0400] 실시예 22: *N*-[2,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[3-(메틸아미노)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0401]

[0402] 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 미백색 고체. C₂₇H₂₆F₂N₄O₅에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 525.19 실측치 525.35. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.29(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.65(d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.52(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.30(dd, *J* = 12.4, 6.8 Hz, 1H), 7.73(dd, *J* = 10.8, 7.4 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.32(d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.59(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.23(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 3.97(s, 3H), 2.67(t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.32(s, 3H), 2.00-1.96(m, 2H), 1.24(s, 1H). ¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-d₆) δ -126.89(1F), -132.81(1F).

[0403] 실시예 23: *N*-(4-((7-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-4-에톡시피리딘-3-카복사미드

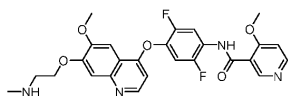


[0404]

[0405] 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 담갈색 고체. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26(brs, 1H), 8.86(s, 1H), 8.59(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.50-8.43(m, 2H), 7.67(brs, 1H), 7.52(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.26(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.57(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.33(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19(t, *J* = 6.4 Hz, 2H),

3.96(s, 3H), 2.40(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.17(s, 6H), 1.99-1.91(m, 2H), 1.47(t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; LCMS m/z : $[M + H]^+$ 553.

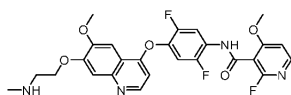
[0406] 실시예 24: *N*-[2,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0407]

[0408] 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{28}H_{24}F_2N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 511.17 실측치 511.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.64(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.51(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.29(dd, $J = 12.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.71(dd, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.31(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.59(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.21(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 3.97(s, 3H), 2.94(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38(s, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -127.00(1F), -132.86(1F).

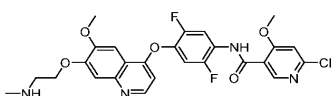
[0409] 실시예 25: *N*-[2,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-2-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0410]

[0411] 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{26}H_{23}F_3N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 529.16 실측치 529.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84-10.79(m, 1H), 8.50(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.25(dd, $J = 10.2, 6.4$ Hz, 2H), 7.68(dd, $J = 10.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.24(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.62(dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.21(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.97(s, 6H), 2.99-2.90(m, 2H), 2.38(s, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.69(1F), -125.42(1F), -132.70(1F).

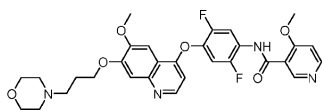
[0412] 실시예 26: 6-클로로-*N*-[2,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0413]

[0414] 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{26}H_{23}ClF_2N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 545.13, 547.13 실측치 545.15, 547.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.51(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.24(dd, $J = 12.0, 6.8$ Hz, 1H), 7.70(dd, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.47-7.41(m, 2H), 6.59(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.06(s, 3H), 3.97(s, 3H), 2.97(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.40(s, 3H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.40(1F), -132.83(1F).

[0415] 실시예 27: *N*-[2,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



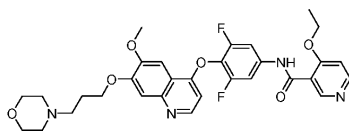
[0416]

[0417] 에틸 아세테이트 중의 4-메톡시피리딘-3-카복실산(68 mg, 0.448 mmol)의 용액을 프로판포스폰산 환형 무수물(2 mL) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.2 mL)으로 처리하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후, 에

틸 아세테이트(2 mL) 중의 2,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)아닐린(100 mg, 0.224 mmol)을 적가하였다. 수득된 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄/메틸 알코올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였다(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19 x 250 mm, 10 μ m; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세트니트릴; 유속: 25 mL/분; 구배: 8분 동안 44% $\rightarrow$ 49% B; 검출기: UV 254/220 nm). 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 *N*-[2,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(34.4 mg, 26%)를 담황색 고체로서 수득하였다. $C_{30}H_{30}F_2N_4O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 581.21 실측치 581.25. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.30-10.25(m, 1H), 8.82(s, 1H), 8.64(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.51(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.29(dd, *J* = 12.0, 7.2 Hz, 1H), 7.71(dd, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.31(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.59(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.21(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.60(t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.49-2.45(m, 2H), 2.40(s, 4H), 2.03-1.95(m, 2H). ¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -129.93(1F), 132.86(1F).

[0418]

실시예 28: *N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



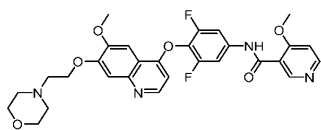
[0419]

[0420]

실시예 27과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{31}H_{32}F_2N_4O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 595.23 실측치 595.25; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.67(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.59(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.50(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.74(d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 7.55(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.26(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.62(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.37-4.15(m, 4H), 3.97(s, 3H), 3.68-3.60(m, 4H), 2.51-2.46(m, 6H), 1.99(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.40(d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO) δ -126.49(2F).

[0421]

실시예 29: *N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(모르폴린-4-일)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



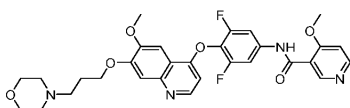
[0422]

[0423]

실시예 27과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{29}H_{28}F_2N_4O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 567.20 실측치 567.25; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.69(s, 1H), 8.67-8.58(m, 2H), 8.51(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.80-7.71(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.28(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.61(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.30(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.97(s, 6H), 3.63-3.56(m, 4H), 2.81(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.57-2.52(m, 4H). ¹⁹F NMR(377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.58(2F).

[0424]

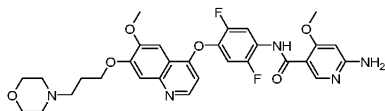
실시예 30: *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0425]

[0426] 실시예 27과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 미백색 고체. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.62(t, J = 10.0, 2H), 8.51(t, J = 11.6, 1H), 7.76(d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.54(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.28(d, J = 6.0, 1H), 6.61(d, J = 5.2, 1H), 4.23(t, J = 12.8 Hz, 2H), 3.96(s, 6H), 3.60(t, J = 9.2 Hz, 4H), 2.47(d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39(s, 4H), 2.0(t, J = 13.6 2H) ppm; LCMS m/z : 581.48 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0427] 실시예 31: 6-아미노-*N*-(2,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(모르폴린-4-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0428]
[0429] 단계 1: 4-클로로-6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린

[0430] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 3-(모르폴린-4-일)프로판-1-올(1.52 g, 10.49 mmol) 및 4-클로로-6-메톡시퀴놀린-7-올(2.00 g, 9.541 mmol)의 용액을 0°C에서 질소 대기하에 20분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 다이소프로필 아조디카복실레이트(3.86 g, 19.08 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 질소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 반응을 물(100 mL)로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄/메틸 알코올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 4-클로로-6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린(2.66 g, 82%)을 담황색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 337.12, 339.12 실측치 337.10, 339.10. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.59(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.36(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.28(t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.06(s, 3H), 3.78-3.75(m, 4H), 2.60(t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.51(t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.15(d, J = 6.8 Hz, 2H).

[0431] 단계 2: 4-(2,5-디플루오로-4-니트로페녹시)-6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린

[0432] 1-메틸-2-피롤리디논(20 mL) 중의 4-클로로-6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린(1.8 g, 5.34 mmol) 및 2,5-디플루오로-4-니트로페놀(1.87 g, 10.21 mmol)의 교반된 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.38 g, 10.68 mmol)을 실온에서 질소 대기하에 적가하였다. 수득된 혼합물을 질소 대기하에 140°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물(100 mL)로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(1 x 150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 DCM/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 4-(2,5-디플루오로-4-니트로페녹시)-6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린(1.28 g, 50%)을 갈색 미정제 오일로서 수득하였다. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 476.16 실측치 476.15. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.54(d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.28(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.56-7.48(m, 2H), 7.42(d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.84(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.28(d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.02(d, J = 11.6 Hz, 3H), 3.74(d, J = 6.4 Hz, 5H), 3.32(d, J = 1.6 Hz, 5H), 2.67-2.65(m, 2H).

[0433] 단계 3: 2,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일)옥시)아닐린

[0434] 테트라하이드로푸란(8 mL) 중의 4-(2,5-디플루오로-4-니트로페녹시)-6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린(1.28 g, 2.69 mmol), 철 분말(375 mg, 6.730 mmol) 및 염화암모늄(288 mg, 5.384 mmol)의 교반된 용액에 물(4 mL)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물(100 mL)로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(3 x 100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄/메틸 알코올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 2,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일)옥시)아닐린(820 mg, 68%)을 갈색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 446.18 실측치 446.20. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3)

δ 8.51(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.02-6.98(m, 1H), 6.70(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.45(d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.30(d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.06(s, 3H), 3.89(s, 2H), 3.77(d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.65(d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.56(s, 4H), 2.18(d, $J = 6.8$ Hz, 2H).

[0435] 단계 4: 6-클로로-*N*-[2,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드

[0436] 설피닐 클로라이드(260 mg, 0.673 mmol) 중의 6-클로로-4-메톡시피리딘-3-카복실산(101 mg, 0.539 mmol)의 용액을 75°C에서 3시간 동안 교반하고, 상기 혼합물에 디클로로메탄(3 mL) 중의 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.3 mL) 및 2,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)아닐린(200 mg, 0.449 mmol)을 실온에서 적가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응을 물(50 mL)로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(3 x 50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 Prep-TLC(디클로로메탄/메틸 알코올 = 10/1)로 정제하고, 감압하에 농축하여 6-클로로-*N*-[2,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(200 mg, 72%)를 갈색 고체로서 수득하였다. $C_{30}H_{29}ClF_2N_4O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 615.17, 617.17 실측치 615.20, 617.20. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.84(d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 9.18(s, 1H), 8.64(d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.52(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.56(d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.14(d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.08-6.92(m, 1H), 6.48(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.30(d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 4.20(s, 2H), 4.06(d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 3.92-3.74(m, 5H), 2.66(d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.58(s, 4H), 2.28-2.14(m, 2H).

[0437] 단계 5: *N*-[2,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시-6-[[4-메톡시페닐]메틸]아미노}피리딘-3-카복사미드

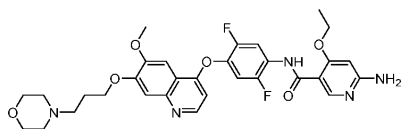
[0438] 1,4-디옥산(5 mL) 중의 6-클로로-*N*-[2,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)-페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(100 mg, 0.163 mmol); (4-메톡시페닐)메탄아민(110 mg, 0.815 mmol); 브레트포스(BrettPhos)(CAS:1070663-78-3)(17 mg, 0.033 mmol); 브레트포스 Pd G3(CAS:1470372-59-8)(15 mg, 0.016 mmol) 및 나트륨 *tert*-부톡사이드(32 mg, 0.326 mmol)의 용액을 90°C에서 질소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물(100 mL)로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(3 x 50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 Prep-TLC(디클로로메탄/메틸 알코올 = 10/1)로 정제하고, 감압하에 농축하여 화합물 *N*-[2,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)-페닐]-4-메톡시-6-[[4-메톡시페닐]메틸]아미노}피리딘-3-카복사미드(60 mg, 51%)를 갈색 고체로서 수득하였다. $C_{38}H_{39}F_2N_5O_7$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 716.28 실측치 716.25.

[0439] 단계 6: 6-아미노-*N*-[2,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드

[0440] 디클로로메탄(6 mL) 중의 *N*-[2,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시-6-[[4-메톡시페닐]메틸]아미노}피리딘-3-카복사미드(60 mg, 0.084 mmol) 및 트리플루오로메탄설폰산(0.5 mL)의 용액을 실온에서 질소 대기하에 12시간 동안 교반하였다. 반응을 물(50 mL)로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 Prep-TLC(디클로로메탄/메틸 알코올 = 10/1)로 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하고(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 x 15 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 28% → 38% B, 38% B; 파장: 254/220 nm), 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 화합물 6-아미노-*N*-[2,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(4.2 mg, 8%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{30}H_{31}F_2N_5O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 596.22 실측치 596.25. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.86(d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.52-8.40(m, 3H), 7.74-7.68(m, 1H), 7.52(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.76(s, 2H), 6.57(dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.13(s, 1H), 4.22(d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.98(d, $J = 13.2$ Hz, 6H), 3.60(d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.47(d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.40(d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.99(d, $J = 6.8$ Hz,

2H). ^{19}F NMR(377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -130.61(1F), -132.70(1F).

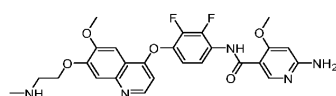
[0441] 실시예 32: 6-아미노-*N*-[2,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-에톡시피리딘-3-카복사미드



[0442]

[0443] 실시예 31과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 610.24 실측치 610.25. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.98(s, 1H), 8.62-8.53(m, 1H), 8.57(s, 1H), 8.50(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.71(dd, J = 11.2, 7.2 Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.77(s, 2H), 6.57(d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.11(s, 1H), 4.26-4.22(m, 4H), 3.96(s, 3H), 3.63-3.57(m, 4H), 2.50-2.45(m, 2H), 2.43-2.37(m, 4H), 2.02-1.95(m, 2H), 1.55-1.47(m, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO) δ -131.21(1F), -132.43(1F).

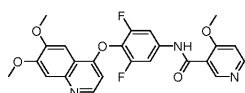
[0444] 실시예 33: 6-아미노-*N*-[2,3-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0445]

[0446] 실시예 31과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 526.18 실측치 526.20. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.80(s, 1H), 8.54-8.48(m, 2H), 8.19-8.04(m, 1H), 7.54(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.38-7.29(m, 1H), 6.75(s, 2H), 6.61-6.57(m, 1H), 6.13(s, 1H), 4.21(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.01-3.94(m, 6H), 2.93(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.38(s, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -147.81(1F), -153.14(1F).

[0447] 실시예 34: *N*-(4-((6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0448]

[0449] 단계 1: 4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-6,7-디메톡시퀴놀린

[0450] 1-메틸-2-피롤리디논(5 mL) 중의 4-클로로-6,7-디메톡시퀴놀린(200 mg, 0.894 mmol) 및 2,6-디플루오로-4-니트로페놀(187 mg, 1.073 mmol)의 교반된 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(346 mg, 2.682 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 140°C에서 질소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물(30 mL)로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(1 x 100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물 4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-6,7-디메톡시퀴놀린(330 mg, 90%)을 갈색 고체로서 수득하고, 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 363.07 실측치 363.05.

[0451] 단계 2: 4-[(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로아닐린

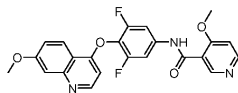
[0452] 테트라하이드로푸란(7 mL) 및 물(7 mL) 중의 4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-6,7-디메톡시퀴놀린(330 mg, 0.806 mmol)의 교반된 용액에 철 분말(225 mg, 4.030 mmol) 및 염화암모늄(86 mg, 1.612 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(1 x 150 mL)로 세척

하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트(1/10)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 건조시켜 4-[(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로아닐린(180 mg, 67%)을 황색 고체로서 수득하였다. $C_{17}H_{14}F_2N_2O_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 333.10 실측치 333.10; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.41(s, 1H), 6.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.43(s, 1H), 6.39(s, 1H), 5.82(s, 2H), 3.95(s, 6H). ^{19}F NMR(37MHz, DMSO- d_6) δ -129.14(2F).

[0453] 단계 3: *N*-(4-[(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드

[0454] *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL) 중의 4-메톡시피리딘-3-카복실산(92 mg, 0.600 mmol) 및 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(171 mg, 0.450 mmol)의 교반된 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(78 mg, 0.600 mmol) 및 4-[(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로아닐린(50 mg, 0.150 mmol)을 실온에서 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 물(100 mL)을 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(1 x 80 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: C18 컬럼 120 g; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: 80 mL/분; 구배: 30분 동안 40% → 80% B; 검출기: UV 220/254 nm. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 *N*-(4-[(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(22 mg, 31%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{24}H_{19}F_2N_3O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$ 468.13 실측치 468.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71(s, 1H), 8.68-8.55(m, 2H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81-7.71(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.28(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.99-3.96(m, 9H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.56(2F).

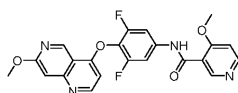
[0455] 실시예 35: *N*-(3,5-디플루오로-4-[(7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0456]

[0457] 실시예 34와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{23}H_{17}F_2N_3O_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 437.12 실측치 438.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71(s, 1H), 8.68-8.59(m, 3H), 8.27(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81-7.71(m, 2H), 7.46(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35-7.18(m, 2H), 6.67-6.61(m, 1H), 3.97(d, J = 5.2 Hz, 6H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -127.17(2F).

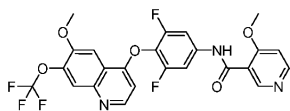
[0458] 실시예 36: *N*-(3,5-디플루오로-4-[(7-메톡시-1,6-나프티리딘-4-일)옥시]페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0459]

[0460] 실시예 34와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 미백색 고체. $C_{22}H_{16}F_2N_4O_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 439.11 실측치 439.10. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72(s, 1H), 9.51(s, 1H), 8.82(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.64(s, 1H), 8.62(d, J = 6.0 Hz), 7.83-7.73(m, 2H), 7.32-7.28(m, 2H), 6.73(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 3.98(s, 3H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.63(2F).

[0461] 실시예 37: *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0462]

[0463] 단계 1: 7-(브로모디플루오로메톡시)-4-클로로-6-메톡시퀴놀린

[0464]

N,N-디메틸포름아미드(120 mL) 중의 4-클로로-6-메톡시퀴놀린-7-올(1.20 g, 5.72 mmol) 및 탄산칼륨(2.37 g, 17.17 mmol)의 교반된 혼합물에 디브로모디플루오로메탄(2.40 g, 11.44 mmol)을 -60°C 에서 가하였다. 수득된 혼합물을 100°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수득된 혼합물을 물(300 mL)로 희석하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)를 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 7-(브로모디플루오로메톡시)-4-클로로-6-메톡시퀴놀린(238.2 mg, 12%)을 백색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrClF}_2\text{NO}_2$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 337.90, 339.90 실측치 338.10, 340.10. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.72(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.11(d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.55(s, 1H), 4.09(s, 3H).

[0465]

단계 2: 4-클로로-6-메톡시-7-(트리플루오로메톡시)퀴놀린

[0466]

디클로로메탄(1 mL) 중의 7-(브로모디플루오로메톡시)-4-클로로-6-메톡시퀴놀린(238 mg, 0.704 mmol) 및 은 테트라플루오로보레이트(274 mg, 1.408 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 65% $\rightarrow$ 85% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: 220/254 nm; 원하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 4-클로로-6-메톡시-7-(트리플루오로메톡시)퀴놀린(130 mg, 66%)을 백색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClF}_3\text{NO}_2$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 278.01, 280.01 실측치 278.20, 280.20. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.71(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.04(d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.54(s, 1H), 4.09(s, 3H).

[0467]

단계 3: 4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-6-메톡시-7-(트리플루오로메톡시)퀴놀린

[0468]

1-메틸-2-피롤리디논(2 mL) 중의 4-클로로-6-메톡시-7-(트리플루오로메톡시)퀴놀린(100 mg, 0.360 mmol) 및 2,6-디플루오로-4-니트로페놀(75 mg, 0.432 mmol)의 교반된 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(93 mg, 0.720 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 140°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 25% $\rightarrow$ 45% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: 220/254 nm; 원하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-6-메톡시-7-(트리플루오로메톡시)퀴놀린(111 mg, 74%)을 황색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 417.04 실측치 417.25. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.68(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.14-8.10(m, 3H), 7.72(s, 1H), 7.28(s, 1H), 4.11(s, 3H).

[0469]

단계 4: 3,5-디플루오로-4-[[6-메톡시-7-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-4-일]옥시]아닐린

[0470]

테트라하이드로푸란(2 mL) 및 물(1 mL) 중의 4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-6-메톡시-7-(트리플루오로메톡시)퀴놀린(111 mg, 0.267 mmol) 및 Fe(74 mg, 1.335 mmol)의 교반된 혼합물에 염화암모늄(28 mg, 0.534 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 65% $\rightarrow$ 85% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: 220/254 nm; 원하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 3,5-디플루오로-4-[[6-메톡시-7-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-4-일]옥시]아닐린(93 mg, 90%)을 황색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 387.27 실측치 387.30.

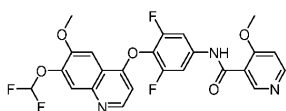
[0471]

단계 5: *N*-(3,5-디플루오로-4-[[6-메톡시-7-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-4-일]옥시]페닐)-4-메톡시피리딘-3-카

복사미드

[0472] *N,N*-디메틸포름아미드(2 mL) 중의 3,5-디플루오로-4-([6-메톡시-7-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-4-일]옥시)아닐린(90 mg, 0.233 mmol) 및 4-메톡시피리딘-3-카복실산(71 mg, 0.466 mmol)의 교반된 혼합물에 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(132 mg, 0.350 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(90 mg, 0.699 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였다(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 45% $\rightarrow$ 55% B, 55% B; 파장: 254/220 nm; RT1(분): 7; 작동 횟수: 0). 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 *N*-(3,5-디플루오로-4-([6-메톡시-7-(트리플루오로메톡시)퀴놀린-4-일]옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(13.5 mg, 11%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{24}H_{16}F_5N_3O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 522.10 실측치 522.25. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.71(s, 1H), 8.73-8.53(m, 3H), 8.08-8.03(m, 1H), 7.85(s, 1H), 7.78(d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 7.28(d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.87(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.08(s, 3H), 3.98(s, 3H). ¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -57.01(2F), -128.45(3F).

[0473] 실시예 38: *N*-(4-((7-(디플루오로메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0474]

[0475] 단계 1: 4-클로로-7-(디플루오로메톡시)-6-메톡시퀴놀린

[0476] *N,N*-디메틸포름아미드(5 mL) 및 물(0.5 mL) 중의 4-클로로-6-메톡시퀴놀린-7-올(500 mg, 2.385 mmol) 및 나트륨 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트(727 mg, 4.770 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(495 mg, 3.577 mmol)을 실온에서 나누어 가하였다. 수득된 혼합물을 120°C에서 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 80 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 25% $\rightarrow$ 45% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 42% B에서 원하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 4-클로로-7-(디플루오로메톡시)-6-메톡시퀴놀린(69 mg, 11%)을 갈색 고체로서 수득하였다. $C_{11}H_8ClF_2NO_2$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 260.60 실측치 260.20.

[0477] 단계 2: 4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-(디플루오로메톡시)-6-메톡시퀴놀린

[0478] 1-메틸-2-피롤리디논(0.5 mL) 중의 4-클로로-7-(디플루오로메톡시)-6-메톡시퀴놀린(90 mg, 0.347 mmol) 및 2,6-디플루오로-4-니트로페놀(61 mg, 0.347 mmol)의 교반된 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(134 mg, 1.041 mmol)을 실온에서 적가하였다. 수득된 혼합물을 140°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 40 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 30% $\rightarrow$ 60% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-(디플루오로메톡시)-6-메톡시퀴놀린(47 mg, 34%)을 갈색 고체로서 수득하였다. $C_{17}H_{10}F_4N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 399.30 실측치 399.25. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.64(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.14-8.04(m, 2H), 7.88(s, 1H), 7.69(s, 1H), 6.97-6.57(m, 1H), 6.51(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.10(s, 3H).

[0479] 단계 3: 4-([7-(디플루오로메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일]옥시)-3,5-디플루오로아닐린

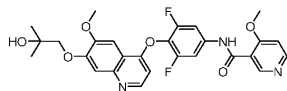
[0480] 테트라하이드로퓨란(0.5 mL) 및 물(0.1 mL) 중의 4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-(디플루오로메톡시)-6-메톡시퀴놀린(47 mg, 0.118 mmol) 및 철 분말(27 mg, 0.472 mmol)의 교반된 용액에 염화암모늄(32 mg, 0.590 mmol)을 실온에서 나누어 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수득된 혼합물을 여과하였다. 수득된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 디클로로메탄(3 x

100 mL)으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축하여 4-{[7-(디플루오로메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일]옥시}-3,5-디플루오로아닐린(15 mg, 35%)을 담황색 고체로서 수득하였다. $C_{17}H_{12}F_4N_2O_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 369.30 실측치 369.25. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.76(s, 1H), 6.98-6.42(m, 2H), 6.42-6.37(m, 2H), 4.10(s, 3H).

[0481] 단계 4: N -(4-{[7-(디플루오로메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일]옥시}-3,5-디플루오로페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드

[0482] N,N -디메틸포름아미드(0.5 mL) 중의 4-{[7-(디플루오로메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일]옥시}-3,5-디플루오로아닐린(15 mg, 0.041 mmol), 4-메톡시피리딘-3-카복실산(8 mg, 0.049 mmol) 및 O -(7-아자벤조트리아졸-1-일)- N,N,N',N' -테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(24 mg, 0.061 mmol)의 교반된 용액에 N,N -디이소프로필에틸아민(16 mg, 0.123 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였다(컬럼: Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30 x 150 mm 5 μ m; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: + 60 mL/분; 구배: 12분 동안 25% $\rightarrow$ 30% B; 검출기: UV 220/254 nm). 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 N -(4-{[7-(디플루오로메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일]옥시}-3,5-디플루오로페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(2 mg, 8%)를 미백색 고체로서 수득하였다. $C_{24}H_{17}F_4N_5O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 504.40 실측치 504.10. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75(s, 1H), 8.66-8.59(m, 3H), 7.83-7.73(m, 4H), 7.66-7.26(m, 2H), 6.79(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 3.97(s, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -82.82(2F), -126.56(2F).

[0483] 실시예 39: N -(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일]옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0484] 단계 1: 1-[(4-클로로-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시]-2-메틸프로판-2-올

[0486] N,N -디메틸포름아미드 중의 4-클로로-6-메톡시퀴놀린-7-올(500 mg, 2.385 mmol) 및 탄산칼륨(659 mg, 4.770 mmol)의 교반된 혼합물에 2,2-디메틸옥시란(206 mg, 2.862 mmol)을 실온에서 나누어 가하였다. 수득된 혼합물을 120°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 80 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 25% $\rightarrow$ 45% B; 유속: 50 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 1-[(4-클로로-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시]-2-메틸프로판-2-올(354 mg, 52%)을 황색 오일로서 수득하였다. $C_{14}H_{16}ClNO_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 282.08, 284.08 실측치 282.05, 284.05. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.37(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 4.00(s, 2H), 1.43(s, 6H).

[0487] 단계 2: 1-[(4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시]-2-메틸프로판-2-올

[0488] 1-메틸-2-피롤리디논 중의 1-[(4-클로로-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시]-2-메틸프로판-2-올(350 mg, 1.242 mmol) 및 2,6-디플루오로-4-니트로페놀(217 mg, 1.242 mmol)의 교반된 혼합물에 N,N -디이소프로필에틸아민(321 mg, 2.484 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 140°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 35% $\rightarrow$ 75% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 1-[(4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시]-2-메틸프로판-2-올(250 mg, 47%)을 갈색 오일로서 수득하였다. $C_{20}H_{18}F_2N_2O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 421.37 실측치 421.30. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.02-8.12(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.47(s, 1H), 6.42(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.06(s,

3H), 4.02(s, 2H), 1.44(s, 6H).

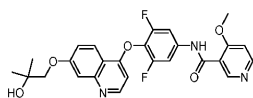
[0489] 단계 3: 1-{[4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시}-2-메틸프로판-2-올

[0490] 1-{[4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시}-2-메틸프로판-2-올(250 mg, 0.595 mmol) 및 철 분말(166 mg, 2.975 mmol)의 교반된 혼합물에 중탄산암모늄(63 mg, 1.190 mmol) 및 물(2 mL)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 수득된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 메탄올(3 x 10 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 80 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 45% → 65% B; 유속: 50 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 1-{[4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시}-2-메틸프로판-2-올(136 mg, 58%)을 갈색 고체로서 수득하였다. $C_{20}H_{20}F_2N_2O_4$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 391.14 실측치 391.35. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.52(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.46(s, 1H), 6.49(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.33-6.43(m, 2H), 4.05(s, 3H), 4.02(s, 2H), 1.43(s, 6H).

[0491] 단계 4: *N*-(3,5-디플루오로-4-{[7-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드

[0492] *N,N*-디메틸포름아미드 중의 1-{[4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시}-2-메틸프로판-2-올(136 mg, 0.348 mmol) 및 4-메톡시피리딘-3-카복실산(64 mg, 0.418 mmol)의 교반된 혼합물에 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로-포스페이트(198 mg, 0.522 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(180 mg, 1.392 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하고(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19 x 250 mm, 10 μ m; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 메탄올; 유속: 25 mL/분; 구배: 8분 동안 44% → 64% B; 검출기: UV 220/254 nm), 감압하에 농축하여 화합물 *N*-(3,5-디플루오로-4-{[7-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-6-메톡시-퀴놀린-4-일]옥시}-페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(23 mg, 12%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{27}H_{23}F_2N_3O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 526.51 실측치 526.25. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.69(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.62(d, *J* = 6.0 Hz), 8.50(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.80-7.72(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.28(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.61(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.68(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.98(s, 3H), 3.92(s, 2H), 1.28(s, 6H). ¹⁹F NMR(377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.58(2F).

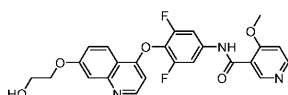
[0493] 실시예 40: *N*-(3,5-디플루오로-4-{[7-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0494]

[0495] 실시예 39와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{26}H_{23}F_2N_3O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 496.16 실측치 496.20. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.71(s, 1H), 8.64(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.64(s, 1H), 8.62(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.27(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.81-7.71(m, 2H), 7.42(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37(dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.63(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.74(s, 1H), 3.97(s, 3H), 3.93(s, 2H), 1.27(s, 6H). ¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.51(2F).

[0496] 실시예 41: *N*-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0497]

[0498] 단계 1: 2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에탄올

[0499] 테트라하이드로푸란(5 mL) 중의 4-클로로퀴놀린-7-올(300 mg, 1.670 mmol) 및 트리페닐포스핀(657 mg, 2.505 mmol)의 교반된 혼합물에 디이소프로필 아조디카복실레이트(675 mg, 3.340 mmol) 및 에틸렌 글리콜(124 mg, 2.004 mmol)을 0℃에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트(1/2)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에탄올(200 mg, 53%)을 담황색 오일로서 수득하였다. $C_{11}H_{10}ClNO_2$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 224.04, 226.04 실측치 224.10, 226.10. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.68(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.14(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.67(d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.52-7.51(m, 1H), 7.38(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.27(dd, J = 5.2, 4.2 Hz, 2H), 4.10-4.06(m, 2H).

[0500] 단계 2: 2-{[4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)퀴놀린-7-일]옥시}에탄올

[0501] 1-메틸-2-피롤리디논(4 mL) 중의 2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에탄올(200 mg, 0.894 mmol) 및 2,6-디플루오로-4-니트로페놀(188 mg, 1.073 mmol)의 교반된 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민(173 mg, 1.341 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash™ C18-I, 20-40 μm, 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 15분 동안 30% → 45% B; 검출기: UV 254/220 nm. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 2-{[4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)퀴놀린-7-일]옥시}에탄올(200 mg, 62%)을 황색 고체로서 수득하였다. $C_{17}H_{12}F_2N_2O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 363.07 실측치 363.05. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.70(d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.10(d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.72(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.38(dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.34-4.30(m, 2H), 4.13-4.08(m, 2H). ¹⁹F NMR(377 MHz, CDCl₃) δ -119.75(2F).

[0502] 단계 3: 2-{[4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)퀴놀린-7-일]옥시}에탄올

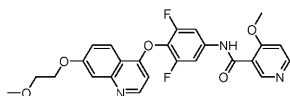
[0503] 물(1 mL) 및 테트라하이드로푸란(2 mL) 중의 2-{[4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)퀴놀린-7-일]옥시}에탄올(200 mg, 0.552 mmol)의 교반된 혼합물에 Fe(154 mg, 2.760 mmol) 및 염화암모늄(59 mg, 1.104 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash™ C18-I, 20-40 μm, 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 30% → 50% B; 검출기: UV 254/220 nm. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 2-{[4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)퀴놀린-7-일]옥시}에탄올(50 mg, 27%)을 백색 고체로서 수득하였다. $C_{17}H_{14}F_2N_2O_3$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 332.10 실측치 333.05. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.22(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45-7.41(m, 1H), 7.31(dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.52(dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.45-6.39(m, 1H), 5.83(s, 1H), 4.32-4.27(m, 2H), 3.78-3.73(m, 2H), 3.35(s, 2H). ¹⁹F NMR(377 MHz, DMSO-d₆) δ -129.34(2F).

[0504] 단계 4: N-(3,5-디플루오로-4-{[7-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드

[0505] N,N-디메틸포름아미드(2 mL) 중의 4-메톡시피리딘-3-카복실산(27 mg, 0.180 mmol) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(86 mg, 0.225 mmol)의 교반된 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민(49 mg, 0.375 mmol) 및 2-{[4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)퀴놀린-7-일]옥시}에탄올(50 mg, 0.150 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였다(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19x250 mm, 10 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: 25 mL/분; 구배: 4.5분 동안 42% → 45% B; 검출기: UV 254/220 nm. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 N-(3,5-디플루오로-4-{[7-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(1.3 mg, 2%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{24}H_{19}F_2N_3O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 468.13 실측치 468.15. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71(s, 1H), 8.69-8.59(m, 3H), 8.27(d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.80-7.71(m, 2H), 7.45(d, J = 2.4 Hz, 1H),

7.35(dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.28(d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.63(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.98(t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.20(t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.97(s, 3H), 3.88-3.82(m, 2H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.76(2F).

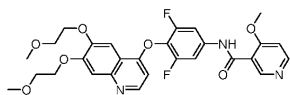
[0506] 실시예 42: *N*-(3,5-디플루오로-4-([7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일]옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0507]

[0508] 실시예 41과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 482.14 실측치 482.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.69(s, 1H), 8.67-8.63(m, 2H), 8.62(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.27(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.80-7.72(m, 2H), 7.47(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36(dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.28(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.66-6.60(m, 1H), 4.36-4.26(m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.79-3.72(m, 2H), 3.36(s, 3H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.77(2F).

[0509] 실시예 43: *N*-(4-((6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0510]

[0511] 단계 1: 4-클로로퀴놀린-6,7-디올

[0512] 디클로로메탄(50 mL) 중의 4-클로로-6,7-디메톡시퀴놀린(5.00 g, 22.35 mmol)의 교반된 용액에 붕소 트리브로마이드(21 mL, 223.55 mmol)를 실온에서 적가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 메탄올(100 mL)의 첨가로 0°C에서 켄칭하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여 생성물을 물 중의 30% 아세트니트릴(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄)로 용리되는 역상 크로마토그래피로 정제하고, 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 4-클로로퀴놀린-6,7-디올(4 g, 91%)을 갈색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClNO}_2$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 196.01, 198.01 실측치 195.90, 197.90.

[0513] 단계 2: 4-클로로-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴놀린

[0514] 1-메틸-2-피롤리딘논(20 mL) 중의 4-클로로퀴놀린-6,7-디올(2.00 g, 10.22 mmol) 및 2-브로모에틸 메틸 에테르(3.55 g, 25.56 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(4.24 g, 30.67 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(4 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여 생성물을 물 중의 50% 아세트니트릴(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄)로 용리되는 역상 크로마토그래피로 정제하고, 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 4-클로로-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴놀린(800 mg, 25%)을 황색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 312.09, 314.09 실측치 312.30, 314.30. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.58(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.36(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.36-4.34(m, 4H), 3.94-3.86(m, 4H), 3.52(s, 3H), 3.51(s, 3H).

[0515] 단계 3: 4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴놀린

[0516] 1-메틸-2-피롤리딘논(0.5 mL) 중의 4-클로로-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴놀린(0.50 g, 1.60 mmol) 및 2,6-디플루오로-4-니트로페놀(0.34 g, 1.925 mmol)의 교반된 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.62 g, 4.81 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 140°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 잔여 생성물을 물 중의 45% 아세트니트릴(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄)로 용리되는 역상 크로마토그래피로 정제하고, 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴놀린(490 mg, 68%)을 황색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$ 에 대한 MS ESI 계

산치 $[M + H]^+$, 451.12, 실측치 451.35. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.55(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.12-8.02(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.48(s, 1H), 6.41(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.40-4.32(m, 4H), 3.95-3.87(m, 4H), 3.52(s, 6H).

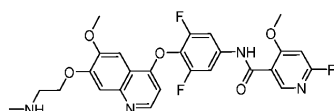
[0517] 단계 4: 4-([6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일]옥시)-3,5-디플루오로아닐린

[0518] 테트라하이드로푸란(2 mL) 및 물(1 mL) 중의 4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴놀린(0.20 g, 0.44 mmol) 및 철(0.12 g, 2.22 mmol)의 교반된 용액에 염화암모늄(0.11 g, 2.220 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수득된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 메탄올(3 x 100 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여 생성물을 물 중의 45% 아세토니트릴(+ 0.05% 중탄산암모늄)로 용리되는 역상 크로마토그래피로 정제하고, 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 4-([6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일]옥시)-3,5-디플루오로아닐린(180 mg, 96%)을 백색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 421.15 실측치 421.35. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.51(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.45(s, 1H), 6.46(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.42-6.31(m, 2H), 4.39-4.31(m, 4H), 3.91-3.90(m, 4H), 3.52(s, 3H), 3.51(s, 3H).

[0519] 단계 5: *N*-(4-([6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일]옥시)-3,5-디플루오로페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드

[0520] *N,N*-디메틸포름아미드(0.5 mL) 중의 4-메톡시피리딘-3-카복실산(27 mg, 0.170 mmol) 및 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(90 mg, 0.231 mmol)의 교반된 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(46 mg, 0.35 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 4-([6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일]옥시)-3,5-디플루오로아닐린(50 mg, 0.112 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물로 실온에서 켜하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물(40 mg)을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였다(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 x 150 mm, 5 μm ; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 31% → 41% B; 검출기: UV 254/220 nm). 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 *N*-(4-([6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일]옥시)-3,5-디플루오로페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(14.2 mg, 21%)를 백색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_7$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 556.18, 실측치 556.20. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.71(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.62(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.51(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.81-7.71(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.28(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.62(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.35-4.28(m, 4H), 3.97(s, 3H), 3.83-3.74(m, 4H), 3.38(s, 3H), 3.37(s, 3H). ^{19}F -NMR(376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) -126.57(2F).

[0521] 실시예 44: *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일]옥시)페닐)-6-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0522] 단계 1: 메틸 6-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복실레이트

[0524] 디메틸 설폭사이드(20 mL) 중의 메틸 6-클로로-4-메톡시피리딘-3-카복실레이트(1 g, 4.96 mmol)의 교반된 혼합물에 콜로니 자극 인자(3.77 g, 24.80 mmol)를 실온에서 나누어 가하였다. 수득된 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수득된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 디메틸 설폭사이드(10 mL)로 세척하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 30% → 50% B; 유속: 70 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 수집하고, 감압하에 농

축하여 메틸 6-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복실레이트(380 mg, 41%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_8H_8FNO_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 186.05, 실측치 186.20. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65(s, 1H), 6.49(s, 1H), 4.00(s, 3H), 3.93(s, 3H).

[0525] 단계 2: 6-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복실산

[0526] 물(2 mL) 및 테트라하이드로푸란(4 mL) 중의 메틸 6-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복실레이트(380 mg, 2.052 mmol)의 교반된 혼합물에 수산화리튬(245 mg, 10.230 mmol)을 실온에서 나누어 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 잔여물을 염산으로 pH 5로 산성화시켰다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 포름산); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 15% $\rightarrow$ 35% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 6-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복실산(120 mg, 34%)을 백색 고체로서 수득하였다. $C_7H_6FNO_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 172.03 실측치 172.00. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89(s, 1H), 6.57(s, 1H), 4.12(s, 3H).

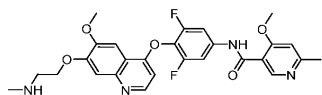
[0527] 단계 3: *tert*-부틸 *N*-[2-({4-[2,6-디플루오로-4-(6-플루오로-4-메톡시피리딘-3-아미도)페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트

[0528] 에틸 아세테이트(2 mL) 중의 6-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복실산(120 mg, 0.701 mmol) 및 프로필포스폰산 무수물(에틸 아세테이트 중의 1 N, 2 mL)의 교반된 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(181 mg, 1.400 mmol) 및 *tert*-부틸 *N*-(2-({4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸)-*N*-메틸카바메이트(266 mg, 0.559 mmol)를 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 수득된 혼합물을 물(100 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 pH 8로 염기성화시켰다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 55% $\rightarrow$ 75% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 *tert*-부틸 *N*-[2-({4-[2,6-디플루오로-4-(6-플루오로-4-메톡시피리딘-3-아미도)페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트(150 mg, 34%)를 황색 고체로서 수득하였다. $C_{31}H_{31}F_3N_4O_7$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 629.21, 실측치 629.05. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.54(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.58-7.45(m, 3H), 6.61(s, 1H), 6.48(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.42-4.29(m, 2H), 4.21(s, 3H), 4.07(s, 3H), 3.84-3.71(m, 2H), 3.08(s, 3H), 1.49(s, 9H).

[0529] 단계 4: *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-6-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복사미드 하이드로클로라이드

[0530] 디옥산(4 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[2-({4-[2,6-디플루오로-4-(6-플루오로-4-메톡시피리딘-3-아미도)페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트(150 mg, 0.239 mmol)의 교반된 혼합물에 염산(기체, 1,4-디옥산 중의 4 N, 1 mL)을 실온에서 적가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 염산); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 25% $\rightarrow$ 45% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-6-플루오로-4-메톡시피리딘-3-카복사미드 하이드로클로라이드(33 mg, 26%)를 담황색 고체로서 수득하였다. $C_{26}H_{23}F_3N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 529.16, 실측치 529.30. ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.92-8.84(m, 1H), 8.36(s, 1H), 7.88-7.71(m, 4H), 7.26-7.16(m, 1H), 7.08(s, 1H), 4.62-4.53(m, 2H), 4.07(s, 3H), 4.01(s, 3H), 3.55-3.45(m, 2H), 2.71(s, 3H). ^{19}F NMR($DMSO-d_6$) δ -62.94(1F), -126.40(2F).

[0531] 실시예 45: *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시-6-메틸

피리딘-3-카복사미드

[0532]

[0533]

단계 1: 메틸 4-메톡시-6-메틸피리딘-3-카복실레이트

[0534]

디옥산(5 mL) 및 물(1 mL) 중의 메틸 6-클로로-4-메톡시피리딘-3-카복실레이트(600 mg, 2.976 mmol) 및 메틸보론산(534 mg, 8.928 mmol)의 교반된 혼합물에 탄산세슘(2909mg, 8.928 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)(218 mg, 0.298 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 100℃에서 질소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, 실리카 겔; 이동상, 물 중의 아세트니트릴, 20분 동안 0% → 10% B; 검출기: UV 254/220 nm. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 메틸 4-메톡시-6-메틸피리딘-3-카복실레이트(133 mg, 25%)를 담황색 오일로서 수득하였다. $C_9H_{11}NO_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 182.07 실측치 182.30. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66(s, 1H), 7.17(d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.46(s, 3H).

[0535]

단계 2: 4-메톡시-6-메틸피리딘-3-카복실산

[0536]

물(2 mL) 및 테트라하이드로퓨란(4 mL) 중의 메틸 4-메톡시-6-메틸피리딘-3-카복실레이트(130 mg, 0.717 mmol)의 교반된 혼합물에 수산화리튬(172 mg, 7 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, 실리카 겔; 이동상, 물 중의 아세트니트릴, 4.5분 동안 40% → 60% B; 검출기: UV 254/220 nm. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 4-메톡시-6-메틸피리딘-3-카복실산(100 mg, 83%)을 백색 고체로서 수득하였다. $C_8H_9NO_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 167.06 실측치 168.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.00(s, 1H), 8.70(s, 1H), 7.63(d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.07(s, 3H), 2.69(s, 3H).

[0537]

단계3:tert-부틸

N -[2-({4-[2,6-디플루오로-4-(4-메톡시-6-메틸피리딘-3-아미도)페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸]- N -메틸카바메이트

[0538]

N,N -디메틸포름아미드(5 mL) 중의 O -(7-아자벤조트리아졸-1-일)- N,N,N',N' -테트라메틸우로늄 핵사플루오로포스페이트(299 mg, 0.789 mmol) 및 $tert$ -부틸 N -[2-({4-[2,6-디플루오로페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸)- N -메틸카바메이트(250 mg, 0.526 mmol)의 교반된 혼합물에 4-메톡시-6-메틸피리딘-3-카복실산(105 mg, 0.631 mmol) 및 N,N -디이소프로필에틸아민(170 mg, 1.315 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, 실리카 겔; 이동상, 물 중의 아세트니트릴, 4.5분 동안 40% → 60% B; 검출기: UV 254/220 nm. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 $tert$ -부틸 N -[2-({4-[2,6-디플루오로-4-(4-메톡시-6-메틸피리딘-3-아미도)페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸]- N -메틸카바메이트(50 mg, 15%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{32}H_{34}F_2N_4O_7$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 625.24 실측치 625.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.54(s, 1H), 8.54(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.51(dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.77(d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.57(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.16(s, 1H), 6.61(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.31(s, 2H), 3.97(d, J = 1.8 Hz, 6H), 3.65(s, 2H), 2.94(d, J = 12.0 Hz, 3H), 2.53(s, 3H), 1.39(s, 9H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.72(2F).

[0539]

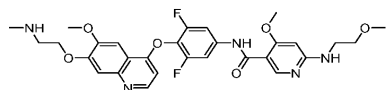
단계 4: N -[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-메톡시-6-메틸피리딘-3-카복사미드

[0540]

디클로로메탄(2 mL) 중의 $tert$ -부틸 N -[2-({4-[2,6-디플루오로-4-(4-메톡시-6-메틸피리딘-3-아미도)페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸]- N -메틸카바메이트(50 mg, 0.080 mmol)의 교반된 혼합물에 1,4-디옥산(0.5 mL) 중의 염산(기체)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였다(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19 x 250 mm, 10 μ m; 이동상 A: 물(10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 메틸 알코올 -HPLC; 유속: 25

mL/분; 구배: 8분 동안 53% → 63% B, 63% B; 파장: 254/220 nm). 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 *N*-[3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐]-4-메톡시-6-메틸-피리딘-3-카복사미드(16.2 mg, 38%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{27}H_{26}F_2N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 525.19 실측치 482.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.58(d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.54-8.50(m, 2H), 7.78(d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.16(s, 1H), 6.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.31(t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.98(d, J = 8.2 Hz, 6H), 3.12(t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.53(s, 3H), 2.50(s, 4H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.72(2F).

[0541] 실시예 46: *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시-6-((2-메톡시에틸)아미노)피리딘-3-카복사미드



[0542] 단계 1: *tert*-부틸 *N*-[2-((4-[4-(6-클로로-4-메톡시피리딘-3-아미도)-2,6-디플루오로페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일)옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트

[0543] *N,N*-디메틸포름아미드(6 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(2-([4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시)에틸)-*N*-메틸카바메이트(300 mg, 0.631 mmol) 및 6-클로로-4-메톡시피리딘-3-카복실산(142 mg, 0.757 mmol)의 교반된 혼합물에 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(360 mg, 0.947 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(408 mg, 3.155 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 잔여물을 디클로로메탄/메틸 알코올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 *tert*-부틸 *N*-[2-((4-[4-(6-클로로-4-메톡시피리딘-3-아미도)-2,6-디플루오로페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일)옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트(343 mg, 84%)를 황색 고체로서 수득하였다. $C_{31}H_{31}ClF_2N_4O_7$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 645.18, 647.18 실측치 645.55, 647.55. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38(d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.14(s, 1H), 8.56-8.53(m, 1H), 7.63(s, 1H), 7.58-7.53(m, 2H), 7.06(s, 1H), 6.49(s, 1H), 4.25(d, J = 34.5 Hz, 5H), 4.07(d, J = 1.8 Hz, 3H), 3.77(s, 2H), 3.08(s, 3H), 1.49(s, 9H).

[0544] 단계 2: *tert*-부틸 *N*-(2-([4-(2,6-디플루오로-4-((4-메톡시-6-((2-메톡시에틸)아미노)피리딘-3-아미도)페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일)옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트

[0545] 디옥산(7 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[2-([4-[4-(6-클로로-4-메톡시피리딘-3-아미도)-2,6-디플루오로페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일]옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트(350 mg, 0.543 mmol) 및 2-메톡시에탄-1-아민(122 mg, 1.629 mmol)의 교반된 혼합물에 브레트포스(CAS:1070663-78-3)(58 mg, 0.109 mmol) 및 브레트포스 Pd G3(CAS:1470372-59-8)(49 mg, 0.054 mmol)를 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 90°C에서 질소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 잔여물을 디클로로메탄/메틸 알코올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 *tert*-부틸 *N*-(2-([4-(2,6-디플루오로-4-((4-메톡시-6-((2-메톡시에틸)아미노)피리딘-3-아미도)페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일)옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트(80 mg, 21%)를 황색 고체로서 수득하였다. $C_{34}H_{39}F_2N_5O_8$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 684.28 실측치 684.60. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.53(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.55-7.44(m, 3H), 6.48(d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.93(s, 1H), 4.34(s, 2H), 4.19-4.02(m, 6H), 3.77(s, 2H), 3.63(d, J = 3.2 Hz, 4H), 3.43(s, 3H), 3.08(s, 3H), 1.49(s, 9H).

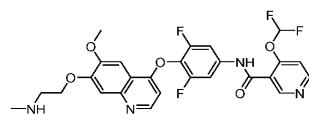
[0546] 단계 3: *N*-[3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐]-4-메톡시-6-((2-메톡시에틸)아미노)피리딘-3-카복사미드

[0547] 1,4-디옥산(1 mL) 및 디옥산(1 mL) 중의 염산(기체) 중의 *tert*-부틸 *N*-(2-([4-(2,6-디플루오로-4-((4-메톡시-6-((2-메톡시에틸)아미노)피리딘-3-아미도)페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일)옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트(80 mg, 0.117 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였

다(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세트오닐리; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 25% $\rightarrow$ 35% B, 35% B; 파장: 254/220 nm; RT1(분): 7; 작동 횟수: 0). 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 *N*-[3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐]-4-(디플루오로메톡시)피리딘-3-카복사미드(19.7 mg, 29%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{29}H_{31}F_2N_5O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 584.22 실측치 584.25. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00(s, 1H), 8.50(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 7.82(d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.56(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.19(d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.59(d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.18(s, 1H), 4.28-4.22(m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.52-3.49(m, 4H), 3.29(s, 3H), 2.98-2.94(m, 2H), 2.39(s, 3H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -127.19(2F).

[0549]

실시예 47: *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-(디플루오로메톡시)피리딘-3-카복사미드



[0550]

[0551]

단계 1: *tert*-부틸 *N*-{2-[(4-{4-[4-(디플루오로메톡시)피리딘-3-아미도]-2,6-디플루오로페녹시}-6-메톡시퀴놀린-7-일)옥시]에틸}-*N*-메틸카바메이트

[0552]

물(0.2 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(2 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[2-[(4-{4-[4-(디플루오로메톡시)피리딘-3-아미도]-2,6-디플루오로페녹시}-6-메톡시퀴놀린-7-일)옥시]에틸]-*N*-메틸카바메이트(90 mg, 0.151 mmol) 및 나트륨 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트(46 mg, 0.302 mmol)의 교반된 혼합물에 탄산칼륨(31 mg, 0.226 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 120°C에서 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄/메틸 알코올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 *tert*-부틸 *N*-{2-[(4-{4-[4-(디플루오로메톡시)피리딘-3-아미도]-2,6-디플루오로페녹시}-6-메톡시퀴놀린-7-일)옥시]에틸}-*N*-메틸카바메이트(45 mg, 46%)를 황색 고체로서 수득하였다. $C_{31}H_{30}F_4N_4O_7$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 647.21 실측치 647.55.

[0553]

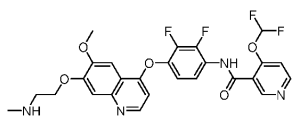
단계 2: *N*-[3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐]-4-(디플루오로메톡시)피리딘-3-카복사미드

[0554]

디옥산(1 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-{2-[(4-{4-[4-(디플루오로메톡시)피리딘-3-아미도]-2,6-디플루오로페녹시}-6-메톡시퀴놀린-7-일)옥시]에틸}-*N*-메틸카바메이트(45 mg, 0.070 mmol)의 용액에 염산(기체, 1,4-디옥산 중의 4 N, 1 mL)을 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였다(컬럼: XBridge Prep 페닐 OBD 컬럼, 19 x 250 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: MeOH; 유속: 25 mL/분; 구배: 12분 동안 30% $\rightarrow$ 70% B; 검출기: UV 254/220 nm). 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 *N*-[3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐]-4-(디플루오로메톡시)피리딘-3-카복사미드(11.9 mg, 31%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{26}H_{22}F_4N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 547.15 실측치 547.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.51(s, 1H), 8.99(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33(dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 8.06-7.66(m, 3H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 6.73(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.23(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.97(s, 3H), 2.96(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.40(s, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.46(2F), -94.62(2F).

[0555]

실시예 48: *N*-[2,3-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐]-4-(디플루오로메톡시)피리딘-3-카복사미드



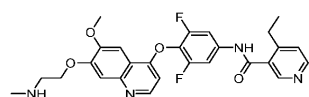
[0556]

[0557]

실시예 47과 동일한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{26}H_{22}F_4N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 547.15 실측치 547.15. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.00(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.48(dd, $J = 5.4, 1.2$ Hz, 1H), 8.40-8.34(m, 1H), 8.21(dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.75-7.60(m, 2H), 7.58-7.54(m, 1H), 7.46-7.42(m, 1H), 6.78(dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.63(dd, $J = 5.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.33(t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.05(d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 3.12(d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.54(s, 3H). ^{19}F NMR(377 MHz, CD_3OD) δ -96.55(2F), -150.61(1F), -154.53(1F).

[0558]

실시예 49: *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-에틸피리딘-3-카복사미드



[0559]

[0560]

단계 1: 메틸 4-비닐니코티네이트

[0561]

디옥산(5 mL) 및 물(0.5 mL) 중의 메틸 4-클로로피리딘-3-카복실레이트(500 mg, 2.914 mmol), 2-에테닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(898 mg, 5.828 mmol) 및 인산칼륨(1.86 g, 8.742 mmol)의 교반된 용액에 $Pd_2(dba)_3$ (CAS: 60748-47-2, 531 mg, 0.583 mmol) 및 XantPhos(CAS:161265-03-8, 139 mg, 0.291 mmol)를 실온에서 질소 대기하에 가하였다. 수득된 혼합물을 90°C에서 질소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 메틸 4-비닐니코티네이트(316 mg, 72%)를 담황색 오일로서 수득하였다. $C_9H_9NO_2$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 164.20 실측치 164.10. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10(s, 1H), 8.68(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.59-7.47(m, 2H), 5.94-5.84(m, 1H), 5.61-5.55(m, 1H), 3.96(s, 3H).

[0562]

단계 2: 메틸 4-에틸피리딘-3-카복실레이트

[0563]

메탄올(3 mL) 중의 메틸 4-에테닐피리딘-3-카복실레이트(316 mg, 1.937 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(272 mg, 1.937 mmol)을 실온에서 질소 대기하에 나누어 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 수소 대기하에 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 메탄올(3 x 50 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축하여 메틸 4-에틸피리딘-3-카복실레이트(285 mg, 89%)를 담황색 오일로서 수득하였다. $C_9H_{11}NO_2$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 166.20 실측치 166.30. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05(s, 1H), 8.61(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.23(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.03(q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.27(t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

[0564]

단계 3: 4-에틸피리딘-3-카복실산

[0565]

테트라하이드로푸란(1.5 mL) 및 물(1.5 mL) 중의 메틸 4-에틸피리딘-3-카복실레이트(285 mg, 1.725 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬(165 mg, 6.900 mmol)을 실온에서 나누어 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 농축 염산으로 pH 6으로 산성화시켰다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash™ C18-I, 20-40 μm , 80 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 25% $\rightarrow$ 45% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 42% B에서 수집하고, 감압하에 농축하여 4-에틸피리딘-3-카복실산(252 mg, 96%)을 담황색 오일로서 수득하였다. $C_8H_9NO_2$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 152.20 실측치 152.25. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11(s, 1H), 8.56(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.23(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.06(q, $J = 7.6$ Hz, 2H),

1.24(t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

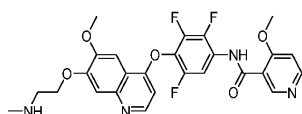
[0566] 단계 4: *tert*-부틸 *N*-[2-({4-[4-(4-에틸피리딘-3-아미도)-2,6-디플루오로페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트

[0567] *N,N*-디메틸포름아미드(2.5 mL) 중의 4-에틸피리딘-3-카복실산(230 mg, 1.522 mmol), *tert*-부틸 *N*-(2-({4-[4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트(362 mg, 0.761 mmol) 및 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(868 mg, 2.283 mmol)의 교반된 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(590 mg, 4.566 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WellFlash™ C18-I, 20-40 μ m, 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 25% → 45% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 42% B에서 수집하고, 감압하에 농축하여 *tert*-부틸 *N*-[2-({4-[4-(4-에틸피리딘-3-아미도)-2,6-디플루오로페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트(39.8 mg, 4%)를 미백색 고체로서 수득하였다. $C_{32}H_{34}F_2N_4O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 609.70 실측치 609.50.

[0568] 단계 5: *N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-에틸피리딘-3-카복사미드

[0569] 디옥산(1 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[2-({4-[4-(4-에틸피리딘-3-아미도)-2,6-디플루오로페녹시]-6-메톡시-퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트(39 mg, 0.064 mmol)의 교반된 용액에 염산(기체, 1,4-디옥산 중의 4 N, 0.6 mL)을 0℃에서 적가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였다(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30 x 150 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 36% → 46% B; 검출기: UV 220/254 nm). 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 *N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-에틸피리딘-3-카복사미드(16 mg, 50%)를 미백색 고체로서 수득하였다. $C_{27}H_{26}F_2N_4O_4$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 509.50 실측치 509.30. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.64(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.51(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.81-7.71(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.48-7.46(m, 2H), 6.62(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.24(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 3.03-2.99(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.80(q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.42(s, 3H), 1.22(t, $J = 7.6$ Hz, 3H). ¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.40(2F).

[0570] 실시예 50: 4-메톡시-*N*-(2,3,5-트리플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드



[0571]

[0572] 단계 1: *tert*-부틸 *N*-(2-({4-(4-아미노-2,3,6-트리플루오로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸)-*N*-메틸카바메이트

[0573] 아세토니트릴(2 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(2-({4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸)-*N*-메틸카바메이트(300 mg, 0.631 mmol)(실시예 1로부터) 및 셀렉트플루오르(Selectfluor)(224 mg, 0.632 mmol)의 교반된 용액에 *N,N*-디메틸포름아미드(2 mL)를 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트릭롬 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 *tert*-부틸 *N*-(2-({4-(4-아미노-2,3,6-트리플루오로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸)-*N*-메틸카바메이트(70 mg, 22%)를 갈색 황색 고체로서 수득하였다. $C_{24}H_{26}F_3N_3O_5$ 에 대한

MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 494.18 실측치 494.30. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.46(s, 1H), 6.70-6.64(m, 1H), 6.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.93(s, 2H), 4.29(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.95(s, 3H), 3.64(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.93(3, 3H), 1.38(s, 9H).

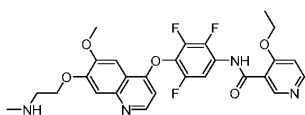
[0574] 단계 2: *tert*-부틸 *N*-[2-({6-메톡시-4-[2,3,6-트리플루오로-4-(4-메톡시피리딘-3-아미도)페녹시]퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트

[0575] 프로필포스포닉 무수물(에틸 아세테이트 중의 1 N, 1 mL) 중의 4-메톡시피리딘-3-카복실산(44 mg, 0.287 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(37 mg, 0.286 mmol)의 용액을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, *tert*-부틸 *N*-[2-([4-(4-아미노-2,3,6-트리플루오로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트(70 mg, 0.142 mmol)를 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨(수성)으로 pH 8로 염기성화시켰다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 *tert*-부틸 *N*-[2-({6-메톡시-4-[2,3,6-트리플루오로-4-(4-메톡시피리딘-3-아미도)페녹시]퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트(30 mg, 33%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{31}H_{31}F_3N_4O_7$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 629.21 실측치 629.20.

[0576] 단계 3: 4-메톡시-*N*-[2,3,5-트리플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-피리딘-3-카복사미드

[0577] 디클로로메탄(4 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[2-({6-메톡시-4-[2,3,6-트리플루오로-4-(4-메톡시피리딘-3-아미도)페녹시]퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트(30 mg, 0.048 mmol)의 교반된 용액에 염산(기체, 1,4-디옥산 중의 4 N, 0.5 mL)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물(30 mg)을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였다(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 x 150 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세트오닐트릴; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 24% $\rightarrow$ 34% B, 34% B; 검출기: UV 254/220 nm). 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 4-메톡시-*N*-[2,3,5-트리플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드(8 mg, 31%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{26}H_{23}F_3N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 529.16 실측치 529.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78(s, 1H), 8.64(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.53(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14(dd, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.31(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.76(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.03(s, 3H), 3.98(s, 3H), 3.64(s, 1H), 2.95(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.38(s, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -131.73(1H), -149.78(2H).

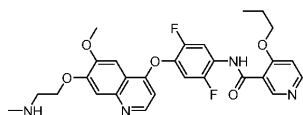
[0578] 실시예 51: 4-에톡시-*N*-[2,3,5-트리플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-피리딘-3-카복사미드



[0579]

[0580] 실시예 50에 기재된 동일한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{27}H_{25}F_3N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 543.18 실측치 543.25. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.64(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.52(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34-8.25(m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.31(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.77(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.36(q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.24-4.22(m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.00-2.90(m, 2H), 2.38(s, 3H), 1.54-1.49(t, J = 6.8 Hz, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -131.40(1F), -149.82(1F), -151.73(1F).

[0581] 실시예 52: *N*-(2,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐)-4-프로폭시피리딘-3-카복사미드



[0582]

[0583]

단계 1: *tert*-부틸 *N*-[2-({4-[4-(4-클로로피리딘-3-아미도)-2,5-디플루오로페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트

[0584]

디클로로메탄(10 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(2-({4-[4-(4-아미노-2,5-디플루오로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)-에틸)-*N*-메틸카바메이트(500 mg, 1.052 mmol) 및 4-클로로피리딘-3-카보닐 클로라이드(370 mg, 2.104 mmol)의 교반된 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(272 mg, 2.104 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(1 x 20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 펠트볼륨 에테르/에틸 아세테이트/에틸 알코올(4/3/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 *tert*-부틸 *N*-[2-({4-[4-(4-클로로피리딘-3-아미도)-2,5-디플루오로페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트(520 mg, 80%)를 미백색 고체로서 수득하였다. $C_{30}H_{29}ClF_2N_4O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 615.17, 617.17 실측치 615.40, 617.40. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08(s, 1H), 8.68(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.60(dd, $J = 11.6$, 7.2 Hz, 1H), 8.56(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.51-7.46(m, 2H), 7.16(dd, $J = 10.4$, 6.8 Hz, 1H), 6.52(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.40-4.30(m, 2H), 4.06(s, 3H), 3.81-3.74(m, 2H), 3.08(s, 3H), 1.49(s, 9H).

[0585]

단계 2: *tert*-부틸(2-((4-(2,5-디플루오로-4-(4-프로폭시니코틴아미도)페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸)(메틸)카바메이트

[0586]

디메틸 설폭사이드(2 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[2-({4-[4-(4-클로로피리딘-3-아미도)-2,5-디플루오로페녹시]-6-메톡시-퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트(100 mg, 0.163 mmol) 및 프로판올(98 mg, 1.630 mmol)의 교반된 용액에 수산화나트륨(65 mg, 1.630 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WellFlash™ C18-I, 20-40 μ m, 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 40% $\rightarrow$ 80% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 *tert*-부틸(2-((4-(2,5-디플루오로-4-(4-프로폭시니코틴아미도)페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일}옥시)에틸)(메틸)-카바메이트(24 mg, 27%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{33}H_{36}F_2N_4O_7$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 639.20 실측치 639.30. ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.23(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.62(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.57-8.49(m, 1H), 8.43(dd, $J = 12.4$, 7.2 Hz, 1H), 7.73(dd, $J = 10.8$, 7.2 Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.31(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.61(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.35-4.23(m, 4H), 3.96(s, 3H), 3.66(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.00-2.90(m, 3H), 1.96-1.85(m, 2H), 1.46-1.32(m, 9H), 1.03(t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[0587]

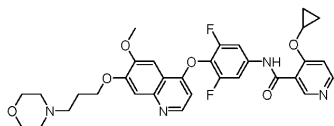
단계 3: *N*-[2,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-프로폭시피리딘-3-카복사미드

[0588]

디클로로메탄(2 mL) 중의 *N*-[2,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)-페닐]-4-프로폭시피리딘-3-카복사미드(20 mg, 0.037 mmol)의 교반된 용액에 염산(기체, 1,4-디옥산 중의 4 N, 0.5 mL)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물(20 mg)을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였다(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30 x 150 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 40% $\rightarrow$ 55% B; 검출기: UV 254/220 nm). 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 *N*-[2,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-프로폭시피리딘-3-카복사미드(11 mg, 54%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{28}H_{28}F_2N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 539.20 실측치 539.25. ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.24(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.63(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.51(d,

$J = 5.2$ Hz, 1H), 8.43(dd, $J = 12.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.74(dd, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.32(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.60(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.34-4.17(m, 4H), 3.96(s, 3H), 2.97-2.93(m, 2H), 2.38(s, 3H), 1.90-1.89(m, 2H), 1.03(t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -128.60(1F), -132.50(1F).

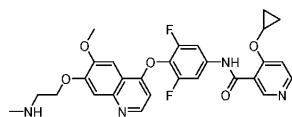
[0589] 실시예 53: 4-사이클로프로폭시-N-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[3-(모르폴린-4-일)프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드



[0590]

[0591] 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 607.23 실측치 607.20; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65(s, 1H), 8.64(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 8.50(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.76-7.66(m, 2H), 7.55(s, 1H), 7.51(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 6.61(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22(t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.14-4.06(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.60(t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.47(t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.40(t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.04-1.94(m, 2H), 0.94-0.75(m, 4H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.25(2F).

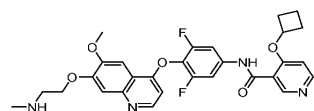
[0592] 실시예 54: 4-사이클로프로폭시-N-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드



[0593]

[0594] 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 537.19 실측치 537.20; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64(s, 1H), 8.69-8.60(m, 2H), 8.50(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.79-7.67(m, 2H), 7.61-7.41(m, 3H), 6.62(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.25-4.22(m, 2H), 4.11-4.07(m, 1H), 3.98(s, 3H), 2.97(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 0.93-0.78(m, 4H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.49(2F).

[0595] 실시예 55: 4-사이클로부톡시-N-[3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드

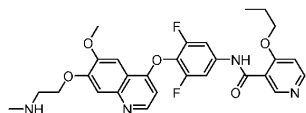


[0596]

[0597] 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} - \text{H}]^-$, 549.20, 실측치 549.25. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.68(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.55(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.51(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.76-7.74(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.08(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.63(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.93(p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.22(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 2.94(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.56-2.54(m, 1H), 2.50-2.46(m, 1H), 2.38(s, 3H), 2.21-2.15(m, 2H), 1.89-1.81(m, 1H), 1.79-1.71(m, 1H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.49(2F).

[0598] 실시예 56: N-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-프로폭시피리

딘-3-카복사미드



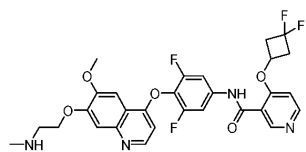
[0599]

[0600]

실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{28}H_{28}F_2N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 539.20 실측치 539.25; ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.67(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.58(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.51(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.76-7.69(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.26(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.62(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.21-4.19(m, 4H), 3.98(s, 3H), 2.94(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 1.85-1.76(m, 2H), 0.99(t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR(377 MHz, $DMSO-d_6$) δ -126.48(2F).

[0601]

실시예 57: *N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-(3,3-디플루오로사이클로부톡시)피리딘-3-카복사미드



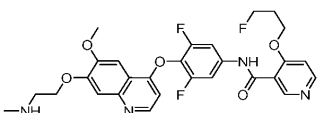
[0602]

[0603]

실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{29}H_{26}F_4N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$ 587.18 실측치 587.20. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.77(s, 1H), 8.58(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.49(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.55-7.76(m, 3H), 7.44(s, 1H), 7.15(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.63(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.12-5.04(m, 1H), 4.34(t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.07(s, 3H), 3.32-3.24(m, 2H), 3.15(t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.93-2.91(m, 2H), 2.56(s, 3H). ^{19}F NMR(400 MHz, CD_3OD-d_4) δ -86.90(1F), -97.00(1F), 127.95(2F).

[0604]

실시예 58: *N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-(3-플루오로프로폭시)피리딘-3-카복사미드



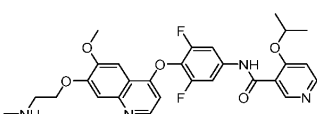
[0605]

[0606]

실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{28}H_{27}F_3N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 557.19 실측치 557.25. ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.70(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.60(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.51(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.78-7.68(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.30(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.62(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.69(t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.57(t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.31(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.23(t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 2.96(t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.41(s, 3H), 2.25-2.12(m, 2H). ^{19}F NMR(376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -126.47(2F), -126.15(1F).

[0607]

실시예 59: *N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-이소프로폭시 피리딘-3-카복사미드



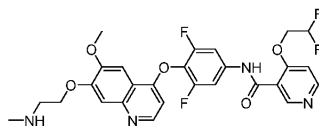
[0608]

[0609]

실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{28}H_{28}F_2N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$,

539.20 실측치 539.25. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.56(d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.73(d, J = 10.2 Hz, 2H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.28(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.95-4.84(m, 1H), 4.22(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 2.95(t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 1.37(d, J = 6.0 Hz, 6H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.48(2F).

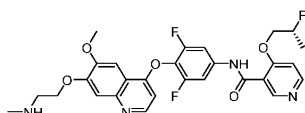
[0610] 실시예 60: *N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-(2,2-디플루오로에톡시)피리딘-3-카복사미드



[0611]

[0612] 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 561.17 실측치 561.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.65(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77-7.68(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.36(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.63-6.32(m, 2H), 4.60-4.59(m, 2H), 4.22(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 2.94(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39(s, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -125.89(2F), -126.45(2F).

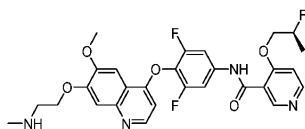
[0613] 실시예 61: *N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-[(2*R*)-2-플루오로프로폭시]피리딘-3-카복사미드



[0614]

[0615] 키랄 정제와 함께 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 557.19 실측치 557.15; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.62(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78-7.67(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.31(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.63(d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.25-5.00(m, 1H), 4.49-4.26(m, 2H), 4.22(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 2.94(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 1.40(dd, J = 6.8, 6.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.48(1F), -178.30(2F).

[0616] 실시예 62: *N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-[(2*S*)-2-플루오로프로폭시]피리딘-3-카복사미드

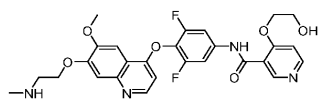


[0617]

[0618] 키랄 정제와 함께 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 557.19 실측치 557.15; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.62(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78-7.67(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.31(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.63(d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.25-5.00(m, 2H), 4.49-4.26(m, 2H), 4.22(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 2.94(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 1.40(dd, J = 6.8, 6.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.48(1F), -178.30(2F).

[0619] 실시예 63: *N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-(2-하이드록시

에톡시)피리딘-3-카복사미드



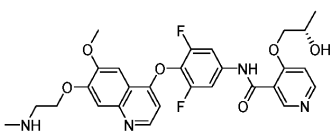
[0620]

[0621]

실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 황색 고체. $C_{27}H_{26}F_2N_4O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$ 541.18
실측치 541.25. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.62(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.71-7.84(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.32(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.24(s, 1H), 4.33(t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.22(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 3.85(t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.94(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.38(s, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.48(2F).

[0622]

실시예 64: (S)-N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-(2-하이드록시프로폭시)피리딘-3-카복사미드



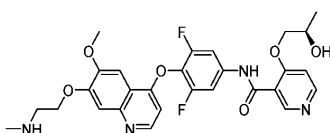
[0623]

[0624]

키랄 정제와 함께 실시예 52과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{28}H_{28}F_2N_4O_6$ 에 대한 MS ESI 계산
치 $[M + H]^+$, 555.20 실측치 555.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.67(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.61(d, J =
6.0 Hz, 1H), 8.52(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83-7.75(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.31(d, J = 6.0 Hz,
1H), 6.63(d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.27(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.25-4.16(m, 1H),
4.15-4.05(m, 2H), 3.99(s, 3H), 3.17(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.53(s, 3H), 1.21(d, J = 5.6 Hz, 3H). ^{19}F
NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.48(2F).

[0625]

실시예 65: (R)-N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-(2-하이드록시프로폭시)피리딘-3-카복사미드



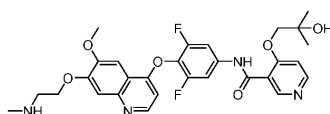
[0626]

[0627]

키랄 정제와 함께 실시예 52과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{28}H_{28}F_2N_4O_6$ 에 대한 MS ESI 계산
치 $[M + H]^+$, 555.20 실측치 555.15; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.62(d, J = 6.0
Hz, 1H), 8.52(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80-7.77(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.32(d, J = 6.0 Hz, 1H),
6.63(d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.25(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.29(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.25-4.18(m, 1H), 4.14-
4.07(m, 2H), 3.99(s, 3H), 3.10(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.48(s, 3H), 1.21(d, J = 5.6 Hz, 3H); ^{19}F NMR(377
MHz, DMSO- d_6) δ -126.47(2F).

[0628]

실시예 66: N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-3-카복사미드



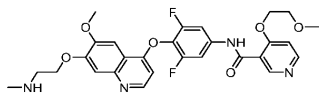
[0629]

[0630]

실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{29}H_{30}F_2N_4O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$,

569.21 실측치 569.25. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.73(s, 1H), 8.61(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 7.85-7.76(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.30(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.25(d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98(s, 2H), 3.94(s, 3H), 3.03(d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 1.21(s, 6H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.46(2F).

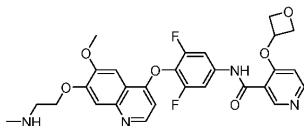
[0631] 실시예 67: *N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-카복사미드



[0632]

[0633] 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 555.20 실측치 555.35. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.61(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.68-7.75(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.31(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.25-4.53(m, 2H), 4.23(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 3.64-3.88(m, 2H), 3.33(s, 3H), 2.96(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.40(s, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.48(2F).

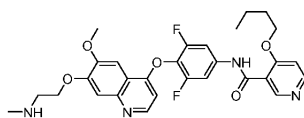
[0634] 실시예 68: *N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-(옥세탄-3-일옥시)피리딘-3-카복사미드



[0635]

[0636] 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 553.18 실측치 553.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.58(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81-7.71(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.45(s, 1H), 6.90(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.63(d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.56-5.47(m, 1H), 5.02-4.97(m, 2H), 4.65-4.62(m, 2H), 4.23(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 2.95(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39(s, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.49(2F).

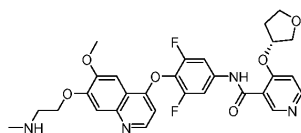
[0637] 실시예 69: 4-부톡시-*N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드



[0638]

[0639] 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 553.22 실측치 553.25. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.69(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.59(d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.69-7.76(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.27(d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.61(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.21(m, J = 6.8, 6.2 Hz, 4H), 3.98(s, 3H), 2.94(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 1.84-1.77(m, 2H), 1.41-1.48(m, 2H), 0.92(t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.50(2F).

[0640] 실시예 70: *N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-[(3*R*)-옥솔란-3-일옥시]피리딘-3-카복사미드



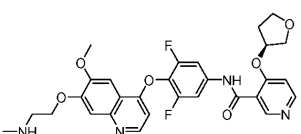
[0641]

[0642]

실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{29}H_{28}F_2N_4O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 567.20 실측치 567.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.60(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77-7.67(m, 2H), 7.55(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.27(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.63(d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.32-5.26(m, 1H), 4.22(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 3.96-3.74(m, 4H), 2.93(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.34-2.27(m, 1H), 2.07-2.05(m, 1H). ^{19}F -NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.41(2F).

[0643]

실시예 71: *N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-[(3S)-옥솔란-3-일옥시]피리딘-3-카복사미드



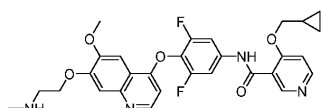
[0644]

[0645]

실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{29}H_{28}F_2N_4O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 567.20 실측치 567.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.59(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77-7.67(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.27(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.63(d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.29-5.29(m, 1H), 4.22(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 3.92-3.74(m, 4H), 2.94(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.36-2.28(m, 1H), 2.06-2.02(m, 1H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.41(2F).

[0646]

실시예 72: 4-(사이클로프로필메톡시)-*N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드



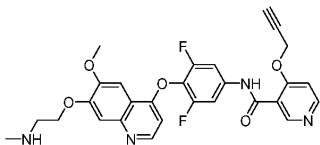
[0647]

[0648]

실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{29}H_{28}F_2N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 551.20 실측치 551.30. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.67(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.58(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80-7.68(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.24(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.63(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.09(d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 2.94(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 1.39-1.27(m, 1H), 0.64-0.56(m, 2H), 0.48-0.40(m, 2H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.20(2F).

[0649]

실시예 73: *N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-(프로프-2-인-1-일옥시)피리딘-3-카복사미드



[0650]

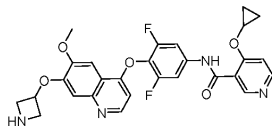
[0651]

실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{28}H_{24}F_2N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$,

535.17 실측치 535.25. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80(s, 1H), 8.66-8.63(m, 2H), 8.50(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78-7.70(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.32(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.07(d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.22(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 3.77(t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.94(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39(s, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.49(2F).

[0652]

실시예 74: *N*-(4-([7-(아세트딘-3-일옥시)-6-메톡시퀴놀린-4-일]옥시)-3,5-디플루오로페닐)-4-사이클로프로폭시 피리딘-3-카복사미드



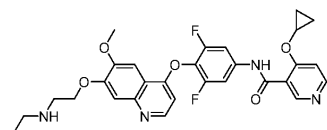
[0653]

[0654]

실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H] $^+$, 534.17 실측치 534.25. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65(s, 1H), 8.63(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.61(s, 1H), 8.50(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.75-7.68(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.51(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 6.63(d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.21-5.19(m, 1H), 4.12-4.09(m, 1H), 3.99(s, 3H), 3.89(t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.61(t, J = 7.6 Hz, 2H), 0.94-0.84(m, 2H), 0.82-0.81(m, 2H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.52(2F).

[0655]

실시예 75: 4-사이클로프로폭시-N-[4-({7-[2-(에틸아미노)에톡시]-6-메톡시퀴놀린-4-일}옥시)-3,5-디플루오로페닐]피리딘-3-카복사미드



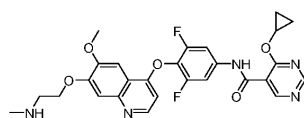
[0656]

[0657]

실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H] $^+$, 551.20 실측치 551.35; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64(s, 1H), 8.64(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 8.50(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74-7.68(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.51(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 6.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.21(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.11-4.07(m, 1H), 3.98(s, 3H), 2.98(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65(q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.95-1.67(m, 1H), 1.05(t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92-0.77(m, 4H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.49(2F).

[0658]

실시예 76: 4-사이클로프로폭시-N-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]피리딘-5-카복사미드



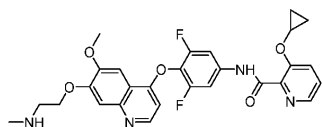
[0659]

[0660]

실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 무색 고체. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H] $^+$, 538.18 실측치 538.25. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.50(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.69-7.78(m, 2H), 7.67(s, 1H), 7.45(s, 1H), 6.61(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48-4.45(m, 1H), 4.21(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.97(s, 3H), 2.93(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 0.86-0.83(m, 4H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.30(2F).

[0661]

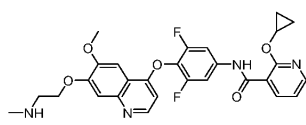
실시예 77: 3-사이클로프로폭시-N-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]피리딘-2-카복사미드



[0663]

[0664]

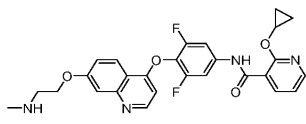
실시예 78: 2-사이클로프로폭시-N-[3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드



[0665]

[0667]

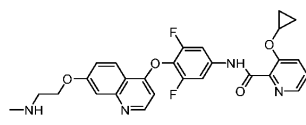
실시예 79: 2-사이클로프로폭시-N-[3,5-디플루오로-4-((7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드



[0668]

[0670]

실시예 80: 3-사이클로프로폭시-N-[3,5-디플루오로-4-((7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐]피리딘-2-카복사미드

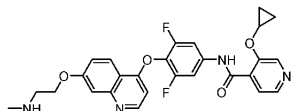


[0671]

실시에 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{27}H_{24}F_2N_4O_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$ 507.18

실측치 507.30. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89(s, 1H), 8.64(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30(d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.27(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.96(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85-7.76(m, 2H), 7.64(dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.46(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35(dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.64(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.24(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.05-4.03(m, 1H), 2.97(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.41(s, 3H), 0.93-0.79(m, 2H), 0.77-0.74(m, 2H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.88(2F).

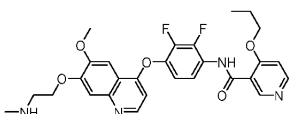
[0673] 실시예 81: 3-사이클로프로폭시-*N*-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)이소니코틴아미드



[0674]

[0675] 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 507.18, 실측치 507.25. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.65(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.28(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.73-7.65(m, 2H), 7.53(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.47(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36(dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.65(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.29(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.14-4.12(m, 1H), 3.05(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.48(s, 1H), 2.46(s, 3H), 0.97-0.76(m, 4H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.55(2F)

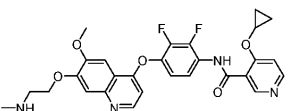
[0676] 실시예 82: *N*-[2,3-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-4-프로폭시피리딘-3-카복사미드



[0677]

[0678] 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} - \text{H}]^-$, 537.20 실측치 537.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.61(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.52(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12-8.07(m, 1H), 7.54(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.40-7.27(m, 2H), 6.63(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.23-4.19(m, 4H), 3.97(s, 3H), 2.93(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 1.87-1.83(m, 2H), 1.03(t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO) δ -146.00(1F), -152.67(1F).

[0679] 실시예 83: 4-사이클로프로폭시-*N*-[2,3-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드



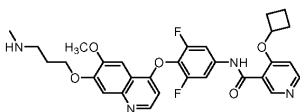
[0680]

[0681] 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 537.19 실측치 537.25. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.66(d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.52(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03(t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54(d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.45(s, 1H), 7.39-7.32(m, 1H), 6.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.21(q, J = 5.4 Hz, 3H), 3.97(s, 3H), 2.94(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 0.98-0.87(m, 4H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -145.73(1F), -152.73(1F).

[0682] 실시예 84: 4-사이클로프로폭시-*N*-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(메틸아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드

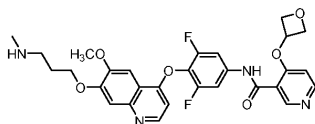
실시에 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. TFA 염 형태의 담갈색 반고체. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.71(s, 1H), 8.66-8.63(m, 3H), 8.42(bs, 2H), 7.72(d, J =10.4Hz, 2H), 7.64(s, 1H), 7.57(d, J = 5.6Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 6.83(bs, 1H), 4.29(t, J =5.6Hz, 2H), 4.12(bs, 1H), 4.01(s, 3H), 3.35(t, J =6.8Hz, 2H), 3.12-3.11(m, 2H), 2.64(t, J =5.6 Hz, 3H), 2.17(t, J =6.4Hz, 2H), 1.66-1.55(m, 6H), 1.12(s, 1H), 0.91(bs, 2H), 0.81(bs, 2H), ppm; LCMS: RT 4.00; m/z : 551.43[M + H] $^+$.

실시예 85: 4-사이클로부톡시-N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(메틸아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드



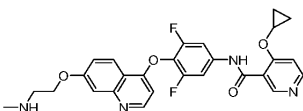
실시에 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. TFA 염 형태의 담갈색 반고체. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78(s, 1H), 8.71–8.61(m, 3H), 8.40(brs, 1H), 7.77(d, $J=10\text{Hz}$, 2H), 7.66(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.19(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.88(brs, 1H), 5.01–4.94(m, 1H), 4.30(t, $J = 5.2$. Hz, 2H), 3.96(s, 3H), 3.16–3.11(m, 2H), 2.65–2.63, (m, 3H), 2.17–2.07(m, 4H), 1.85–1.65(m, 4H), 1.67–1.65(m, 2H). ppm; LCMS: RT 4.20.34; m/z : 565.59 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

실시예 86: N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(메틸아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-(옥세탄-3-일옥시)피리딘-3-카복사미드



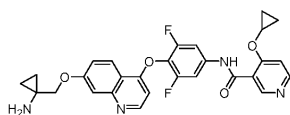
실시에 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. TFA 염 형태의 무색 반고체. ^1H NMR(400 MHzDMSO- d_6) δ 10.77(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.58(t, J = 5.6 Hz, 2H), 8.38(brs, 1H), 7.77(d, J = 10 Hz, 2H), 7.61(s, 1H), 7.48(s, 1H), 6.92(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.73-6.71(brs, 1H), 5.51(t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.00(t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.63(dd, J = 7.2Hz, 5.2 Hz, 2H), 4.30(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.99(s, 3H), 3.20-3.10(m, 2H), 2.68-2.62(m, 3H), 2.19 -2.15(m, 2H) ppm. LCMS: RT 1.34; m/z : 557[M + H] $^+$.

실시예 87: 4-사이클로프로폭시-N-[3,5-디플루오로-4-((7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드



실시에 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{27}H_{24}F_2N_4O_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 507.18 실측치 507.25 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.63(s, 1H), 8.67-8.59(m, 3H), 8.26(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75-7.65(m, 2H), 7.51(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.45(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35(dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.64(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.23(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.12-4.09(m, 1H), 2.93(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 0.91-0.89(m, 2H), 0.85-0.81(m, 2H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.69(2F).

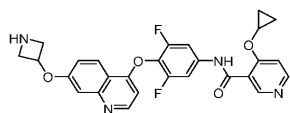
[0694] 실시예 88: *N*-[4-({7-[(2*R*)-2-아미노프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)-3,5-디플루오로페닐]-4-사이클로프로폭시피리딘-3-카복사미드



[0695]

[0696] 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{28}H_{24}F_2N_4O_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 519.18 실측치 519.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62(s, 1H), 8.67-8.60(m, 3H), 8.27(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.74-7.68(m, 2H), 7.51(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.44-7.36(m, 2H), 6.63(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.12-4.08(m, 1H), 4.06(s, 2H), 0.93-0.86(m, 2H), 0.85-0.78(m, 2H), 0.69-0.56(m, 4H); ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.68(2F).

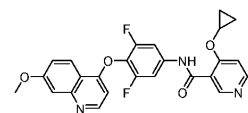
[0697] 실시예 89: *N*-(4-{[7-(아제티딘-3-일옥시)퀴놀린-4-일}옥시]-3,5-디플루오로페닐)-4-사이클로프로폭시피리딘-3-카복사미드



[0698]

[0699] 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 미백색 고체. $C_{27}H_{22}F_2N_4O_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 505.16 실측치 505.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.63(s, 1H), 8.82-8.63(m, 3H), 8.28(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.75-7.66(m, 2H), 7.51(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.33(dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.18(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.65(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.25-5.18(m, 1H), 4.30-4.05(m, 2H), 3.92-3.85(m, 2H), 3.64-3.57(m, 2H), 0.93-0.77(m, 4H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.72(2F).

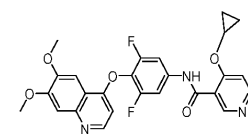
[0700] 실시예 90: 4-사이클로프로폭시-*N*-(3,5-디플루오로-4-[(7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]페닐)피리딘-3-카복사미드



[0701]

[0702] 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{25}H_{19}F_2N_3O_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 464.13 실측치 464.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62(s, 1H), 8.67-8.59(m, 3H), 8.27(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.75-7.66(m, 2H), 7.51(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.46(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35(dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.64(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.12-4.06(m, 1H), 3.96(s, 3H), 0.98-0.78(m, 4H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.70(2F).

[0703] 실시예 91: 4-사이클로프로폭시-*N*-(4-[(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로페닐)피리딘-3-카복사미드

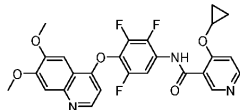


[0704]

[0705] 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{26}H_{21}F_2N_3O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 494.14 실측치 494.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64(s, 1H), 8.64(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.62(s, 1H),

8.51(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.74-7.68(m, 2H), 7.55(s, 1H), 7.51(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 6.62(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.12-4.06(m, 1H), 4.00-3.93(m, 6H), 0.79-0.92(m, 4H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.49(2F).

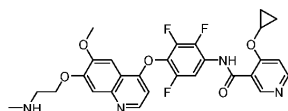
[0706] 실시예 92: 4-사이클로프로폭시-*N*-{4-[(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-2,3,5-트리플루오로페닐}피리딘-3-카복사미드



[0707]

[0708] 실시예 52 및 50과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 512.14 실측치 512.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.68(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.54(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 7.58-7.53(m, 2H), 7.46(s, 1H), 6.77(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.27-7.18(m, 1H), 3.98(s, 6H), 0.99-0.83(m, 4H).

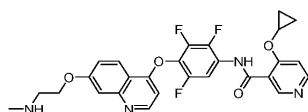
[0709] 실시예 93: 4-사이클로프로폭시-*N*-[2,3,5-트리플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드



[0710]

[0711] 실시예 52 및 50과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 555.18 실측치 555.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.68(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.52(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.26-8.16(m, 1H), 7.57-7.53(m, 2H), 7.46(s, 1H), 6.76(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.26-4.18(m, 3H), 3.98(s, 3H), 2.98-2.95(m, 2H), 2.39(s, 3H), 0.99-0.86(m, 4H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -131.50(1F), -149.75(1F), -151.23(1F).

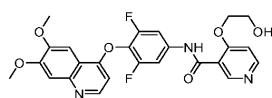
[0712] 실시예 94: 4-사이클로프로폭시-*N*-[2,3,5-트리플루오로-4-({7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드



[0713]

[0714] 실시예 52 및 50과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 525.17 실측치 525.10; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.69-8.64(m, 2H), 8.26(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.24-2.17(m, 1H), 7.55(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.46(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36(dd, $J = 9.2$, 2.4 Hz, 1H), 6.77(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.25-4.19(m, 3H), 2.92(d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 0.98-0.85(m, 4H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -132.26(1F), -149.91(1F), -151.11(1F).

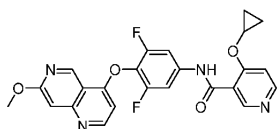
[0715] 실시예 95: *N*-{4-[(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로페닐}-4-(2-하이드록시에톡시)피리딘-3-카복사미드



[0716]

[0717] 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{25}H_{21}F_2N_3O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 498.14 실측치 498.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.62(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.51(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.86-7.71(m, 2H), 7.55(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.31(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.62(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.21(bs, 1H), 4.32(t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.96(s, 6H), 3.84(t, $J = 4.4$ Hz, 2H); ^{19}F NMR(376 MHz, $CDCl_3$) δ -126.50(2F).

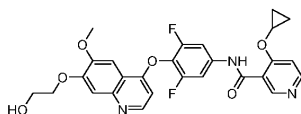
[0718] 실시예 96: 4-사이클로프로폭시-N-{3,5-디플루오로-4-[(7-메톡시-1,6-나프티리딘-4-일)옥시]페닐}피리딘-3-카복사미드



[0719]

[0720] 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 미백색 고체. $C_{24}H_{18}F_2N_4O_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 465.40 실측치 465.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64(s, 1H), 9.51(s, 1H), 8.82(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.64(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 7.78-7.67(m, 2H), 7.51(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 6.73(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.12-4.09(m, 1H), 4.04(s, 3H), 0.93-0.78(m, 4H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.55(2F).

[0721] 실시예 97: 4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드



[0722]

[0723] 단계 1: 7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-4-클로로-6-메톡시퀴놀린

[0724] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 4-클로로-6-메톡시퀴놀린-7-올(1 g, 4.77 mmol) 및 트리페닐 포스핀(2 g, 7.63 mmol)의 교반된 혼합물에 디이소프로필 아조디카복실레이트(2 g, 9.89 mmol) 및 2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에탄올(1 g, 5.67 mmol)을 질소 대기하에 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 질소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 7-{2-[(*tert*-부틸디메틸-실릴)옥시]에톡시}-4-클로로-6-메톡시퀴놀린(1.5 g, 85%)을 백색 고체로서 수득하였다. $C_{18}H_{26}ClNO_3Si$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 368.14, 370.14 실측치 368.20, 370.20. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.36(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.28(t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.12(t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 0.92(s, 9H), 0.13(s, 6H).

[0725] 단계 2: 7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-6-메톡시퀴놀린

[0726] 1-메틸-2-피롤리디논(15 mL) 중의 7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-4-클로로-6-메톡시퀴놀린(1.5 g, 4.08 mmol) 및 2,6-디플루오로-4-니트로페놀(0.86 g, 4.91 mmol)의 교반된 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.79 g, 6.11 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 140℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 35% → 55% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 감압하에 농축하여 7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-6-메톡시-퀴놀린(1 g, 48%)을 백색 고체로서 수득하였다. $C_{24}H_{28}F_2N_2O_6Si$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 507.17 실측치 507.20. ^1H NMR(400 MHz,

DMSO- d_6) δ 8.53(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.45-8.40(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.47(s, 1H), 6.76(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.24(t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.04(t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.97(s, 3H), 0.89(s, 9H), 0.11(s, 6H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -122.69(2F).

[0727] 단계 3: 4-[(7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로아닐린

[0728] 물(4 mL) 및 테트라하이드로푸란(8 mL) 중의 7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-6-메톡시퀴놀린(900 mg, 1.777 mmol)의 교반된 혼합물에 철 분말(496 mg, 8.881 mmol) 및 염화암모늄(475 mg, 8.880 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 85% $\rightarrow$ 100% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 감압하에 농축하여 4-[(7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로아닐린(500 mg, 59%)을 백색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H] $^+$, 477.19 실측치 477.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.41(s, 1H), 6.50(d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.44-6.42(m, 2H), 5.82(s, 2H), 4.21(t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.03(t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.95(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.10(s, 6H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -129.15(2F).

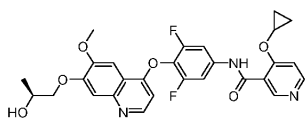
[0729] 단계 4: *N*-{4-[(7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로페닐}-4-클로로피리딘-3-카복사미드

[0730] 실온에서 티오닐 클로라이드(2 mL) 중의 4-클로로피리딘-3-카복실산(149 mg, 0.946 mmol)의 교반된 혼합물. 수득된 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 상기 수득된 혼합물을 테트라하이드로푸란(8 mL) 중의 4-[(7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로아닐린(300 mg, 0.629 mmol)에 나누어 가한 후, *N,N*-디이소프로필에틸아민(163 mg, 1.261 mmol)을 5분 동안 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 추가 12시간 동안 교반하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 20분 동안 55% $\rightarrow$ 65% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 *N*-{4-[(7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로페닐}-4-클로로피리딘-3-카복사미드(150 mg, 39%)를 백색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H] $^+$, 616.18, 618.18 실측치 616.20, 618.20.

[0731] 단계 5: 4-사이클로프로폭시-*N*-(3,5-디플루오로-4-[[7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일]옥시]페닐)피리딘-3-카복사미드

[0732] 디메틸 설펡사이드(3 mL) 중의 *N*-{4-[(7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로페닐}-4-클로로피리딘-3-카복사미드(150 mg, 0.299 mmol) 및 사이클로프로판올(35 mg, 0.603 mmol)의 교반된 혼합물에 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(91mg, 0.598 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 25% $\rightarrow$ 45% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 감압하에 동결건조시켜 4-사이클로프로폭시-*N*-(3,5-디플루오로-4-[[7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일]옥시]페닐)피리딘-3-카복사미드(74 mg, 57%)를 백색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H] $^+$, 524.16 실측치 524.10. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64(s, 1H), 8.64(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 8.50(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74-7.67(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.51(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 6.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.97(t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.19(t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.12-4.09(m, 1H), 3.98(s, 3H), 3.88-3.81(m, 2H), 0.92-0.78(m, 4H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.47(2F).

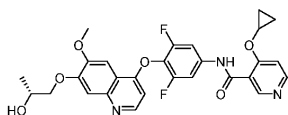
[0733] 실시예 98: 4-사이클로프로폭시-N-[3,5-디플루오로-4-({7-[(2S)-2-하이드록시프로폭시]-6-메톡시퀴놀린-4-일}옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드



[0734]

[0735] 실시예 97과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{28}H_{25}F_2N_3O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 538.17 실측치 538.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64(s, 1H), 8.64(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 8.50(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.75-7.67(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.51(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 6.62(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.96(d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.13-4.02(m, 3H), 4.01-3.95(m, 4H), 1.22(d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.93-0.66(m, 4H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.49(2F).

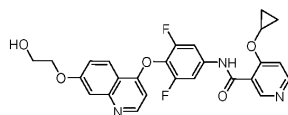
[0736] 실시예 99: 4-사이클로프로폭시-N-[3,5-디플루오로-4-({7-[(2R)-2-하이드록시프로폭시]-6-메톡시퀴놀린-4-일}옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드



[0737]

[0738] 실시예 97과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{28}H_{25}F_2N_3O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 538.17 실측치 538.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64(s, 1H), 8.64(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 8.51(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.75-7.67(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.51(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 6.63(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.99-4.93(m, 1H), 4.12-4.02(m, 3H), 3.99-3.9(m, 1H), 3.97(s, 3H), 1.22(d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.91-0.88(m, 2H), 0.83-0.79(m, 2H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.48(2F).

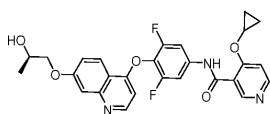
[0739] 실시예 100: 4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-([7-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-4-일]옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드



[0740]

[0741] 실시예 97과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{26}H_{21}F_2N_3O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 494.14 실측치 494.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62(s, 1H), 8.67-8.60(m, 3H), 8.27(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.77-7.65(m, 2H), 7.51(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.45(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36(d, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.64(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.95(t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.20(t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.14-4.06(m, 1H), 3.87-3.78(m, 2H), 0.98-0.78(m, 4H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.69(2F).

[0742] 실시예 101: 4-사이클로프로폭시-N-[3,5-디플루오로-4-({7-[(2R)-2-하이드록시프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드

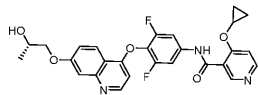


[0743]

[0744] 실시예 97과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{27}H_{23}F_2N_3O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$,

508.20 실측치 508.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.63(s, 1H), 8.67-8.59(m, 3H), 8.27(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75-7.68(m, 2H), 7.51(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.43(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36(dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.64(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.96(d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.13-3.99(m, 4H), 1.22(d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.95-0.77(m, 4H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.69(2F).

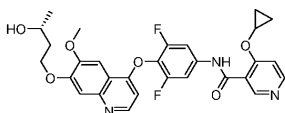
[0745] 실시예 102: 4-사이클로프로폭시-N-[3,5-디플루오로-4-({7-[(2S)-2-하이드록시프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드



[0746]

[0747] 실시예 97과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H] $^+$, 508.20 실측치 508.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.63(s, 1H), 8.67-8.60(m, 3H), 8.27(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75-7.68(m, 2H), 7.51(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.43(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36(dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.64(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.96(d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.15-3.93(m, 4H), 1.22(d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.93-0.78(m, 4H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.69(2F).

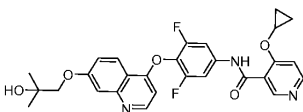
[0748] 실시예 103: (R)-4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(3-하이드록시부톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드



[0749]

[0750] 실시예 97과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 담갈색 고체. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65(brs, 1H), 8.63(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.59 - 8.57(brs, 2H), 8.26(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.67(d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.47(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.43(d, J = 2 Hz, 1H), 7.33 - 7.30(m, 1H), 6.61(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.62(brs, 1H), 4.27 - 4.24(m, 2H), 4.06(brs, 1H), 3.89-3.86(m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.16(d, J = 4.8 Hz, 3H), 0.98 - 0.83(m, 4H) ppm; LCMS m/z : 522.44 [M+H] $^+$.

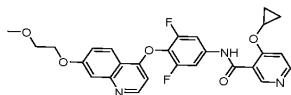
[0751] 실시예 104: 4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-([7-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-4-일]옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드



[0752]

[0753] 실시예 97 및 40과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H] $^+$, 522.20 실측치 522.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64(s, 1H), 8.65(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.63(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 8.27(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75-7.67(m, 2H), 7.51(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.42(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37(dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.64(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.73(s, 1H), 4.09-4.04(m, 1H), 3.93(s, 2H), 1.27(s, 6H), 0.94-0.76(m, 4H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.68(2F).

[0754] 실시예 105: 4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-([7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일]옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드



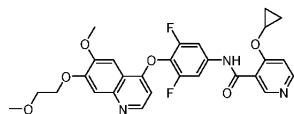
[0755]

[0756]

실시예 97 및 41과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 담황색 고체. $C_{27}H_{23}F_2N_3O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 508.10 실측치 508.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64(s, 1H), 8.66-8.59(m, 3H), 8.26(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.73-7.67(m, 2H), 7.51(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.47(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36(dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.64(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.33-4.28(m, 2H), 4.12-4.09(m, 1H), 3.79-3.73(m, 2H), 3.36(s, 3H), 0.92-0.86(m, 2H), 0.86-0.80(m, 2H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.68(2F).

[0757]

실시예 106: 4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-([6-메톡시-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일]옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드



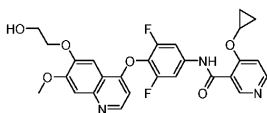
[0758]

[0759]

실시예 97 및 41과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{28}H_{25}F_2N_3O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 538.17 실측치 538.10. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64(s, 1H), 8.64(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 8.50(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.76-7.64(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.51(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 6.62(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.35-4.22(m, 2H), 4.11-4.07(m, 1H), 3.98(s, 3H), 3.80-3.69(m, 2H), 3.36(s, 3H), 0.93-0.86(m, 2H), 0.84-0.80(m, 2H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.48(2F).

[0760]

실시예 107: 4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((6-(2-하이드록시에톡시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드



[0761]

[0762]

단계 1: 4-클로로-7-메톡시퀴놀린-6-올

[0763]

메탄설폰산(10 mL) 중의 4-클로로-6,7-디메톡시퀴놀린(1.50 g, 6.71 mmol) 및 (2S)-2-아미노-4-(메틸설포닐)부탄산(2.02 g, 13.55 mmol)의 혼합물을 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 수산화암모늄(수성)으로 pH 8로 중화시켰다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash™ C18-I, 20-40 μ m, 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 42% $\rightarrow$ 62% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: 220/254 nm; 원하는 분획을 감압하에 농축하여 4-클로로-7-메톡시퀴놀린-6-올(800 mg, 57%)을 황색 고체로서 수득하였다. $C_{10}H_8ClNO_2$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 210.02, 212.02 실측치 210.00, 212.00. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.27(s, 1H), 8.54(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.49(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.40(s, 1H), 3.97(s, 3H).

[0764]

단계 2: 6-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-4-클로로-7-메톡시퀴놀린

[0765]

테트라하이드로푸란(8 mL) 중의 4-클로로-7-메톡시퀴놀린-6-올(400 mg, 1.908 mmol) 및 2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에탄올(404 mg, 2.290 mmol)의 교반된 혼합물에 트리페닐포스핀(751 mg, 2.862 mmol) 및 디이소프로필 아조디카복실레이트(771 mg, 3.816 mmol)를 0°C에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 질소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트콜럼 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 원하는 분획을 감압하에 농축하여 6-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-4-클로로-7-메톡시퀴놀린(622 mg, 88%)을 갈색 고체로서 수득하였다. $C_{18}H_{26}ClNO_3Si$ 에

대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 368.14, 370.14 실측치 368.16, 370.16. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.47(d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.37(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.30(t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.13(t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 1.30-1.27(m, 9H), 0.19-0.10(m, 6H).

[0766] 단계 3: 6-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린

[0767] 1-메틸-2-피롤리디논(15 mL) 중의 6-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-4-클로로-7-메톡시퀴놀린(622 mg, 1.690 mmol) 및 2,6-디플루오로-4-니트로페놀(355 mg, 2.028 mmol)의 교반된 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(437 mg, 3.380 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 140°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 15% → 35% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: 220/254 nm; 원하는 분획을 감압하에 농축하여 6-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린(178 mg, 21%)을 갈색 고체로서 수득하였다. $C_{24}H_{28}F_2N_2O_6Si$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 507.17 실측치 507.15. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16-8.02(m, 2H), 7.64(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.28(s, 1H), 4.33(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.14(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.07(s, 3H), 0.92(s, 9H), 0.14(s, 6H).

[0768] 단계 4: 4-[(6-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로아닐린

[0769] 테트라하이드로푸란(3 mL) 및 물(1 mL) 중의 6-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린(178 mg, 0.351 mmol) 및 철 분말(98 mg, 1.755 mmol)의 교반된 혼합물에 염화암모늄(37 mg, 0.702 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수득된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 메탄올(3 x 10 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 4-[(6-{2-[(*tert*-부틸-디메틸실릴)옥시]에톡시}-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로아닐린(145 mg, 86%)을 황색 고체로서 수득하였다. $C_{24}H_{30}F_2N_2O_4Si$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 477.19 실측치 477.20. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.31-7.28(m, 2H), 6.54(d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.39(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.32(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.13(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.06(s, 3H), 0.93(s, 9H), 0.14(s, 6H).

[0770] 단계 5: 4-클로로-*N*-(3,5-디플루오로-4-[(6-(2-하이드록시에톡시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]페닐)피리딘-3-카복사미드

[0771] 테트라하이드로푸란(2 mL) 중의 4-[(6-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로아닐린(100 mg, 0.210 mmol) 및 4-클로로피리딘-3-카보닐 클로라이드(111 mg, 0.630 mmol)의 교반된 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(81 mg, 0.630 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 25% → 45% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: 220/254 nm; 원하는 분획을 감압하에 농축하여 4-클로로-*N*-(3,5-디플루오로-4-[(6-(2-하이드록시에톡시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]페닐)피리딘-3-카복사미드(71 mg, 67%)를 황색 고체로서 수득하였다. $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 502.09, 504.09 실측치 502.10, 504.10.

[0772] 단계 6: 4-사이클로프로폭시-*N*-(3,5-디플루오로-4-[(6-(2-하이드록시에톡시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]페닐)피리딘-3-카복사미드

[0773] 디메틸 설폭사이드(2 mL) 중의 4-클로로-*N*-(3,5-디플루오로-4-[(6-(2-하이드록시에톡시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]페닐)피리딘-3-카복사미드(61 mg, 0.122 mmol) 및 사이클로프로판올(63 mg, 1.098 mmol)의 교반된 혼합물에 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(37 mg, 0.244 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 미정제 생성물을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였다(컬럼: Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30*150 mm 5 μ m; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L

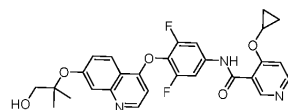
중탄산암모늄), 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 32% → 37% B; 검출기: 254/220 nm). 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 4-사이클로프로폭시-*N*-(3,5-디플루오로-4-{[6-(2-하이드록시에톡시)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시}페닐)피리딘-3-카복사미드(11.4 mg, 18%)를 갈색 고체로서 수득하였다. $C_{27}H_{23}F_2N_3O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 524.16 실험치 524.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61(s, 1H), 8.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.51(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 6.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.92(t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.20(t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.11-4.09(m, 1H), 3.82(q, J = 5.2 Hz, 2H), 0.96-0.90(m, 2H), 0.87-0.82(m, 2H), ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.53(2F).

[0774]

실시예

108:

4-사이클로프로폭시-*N*-(3,5-디플루오로-4-((7-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드



[0775]

[0776]

단계 1: 에틸 2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]-2-메틸프로판노에이트

[0777]

N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 중의 4-클로로퀴놀린-7-올(2 g, 11.13 mmol) 및 에틸 α -브로모이소부티레이트(4.34 g, 22.25 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(3.08 g, 22.28 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물(100 mL)의 첨가로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 에틸 2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]-2-메틸프로판노에이트(1.9 g, 57%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{15}H_{16}ClNO_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 294.08, 296.08 실험치 294.00, 296.00. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.33-7.28(m, 2H), 4.28(q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.74(s, 6H), 1.24(t, J = 7.2 Hz, 3H)

[0778]

단계 2: 2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]-2-메틸프로판-1-올

[0779]

메탄올(20 mL) 중의 에틸 2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]-2-메틸프로판노에이트(2 g, 6.80 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 보로하이드라이드(0.52 g, 13.61 mmol)를 0°C에서 수득하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 염화암모늄(수성)(100 mL)의 첨가로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트(5/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]-2-메틸프로판-1-올(0.9 g, 50%)을 담황색 오일로서 수득하였다. $C_{13}H_{14}ClNO_2$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 252.07, 254.07 실험치 252.20, 254.20; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.15(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.73(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.33(dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.72(s, 2H), 1.48(s, 6H).

[0780]

단계 3: 2-[[4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)퀴놀린-7-일]옥시]-2-메틸프로판-1-올

[0781]

1-메틸-2-피롤리디논(10 mL) 중의 2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]-2-메틸프로판-1-올(900 mg, 3.576 mmol) 및 2,6-디플루오로-4-니트로페놀(751 mg, 4.291 mmol)의 교반된 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(924 mg, 7.152 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 140°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물(100 mL)의 첨가로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토

그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 2-([4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)퀴놀린-7-일]옥시)-2-메틸프로판-1-올(650 mg, 46%)을 담황색 고체로서 수득하였다. $C_{19}H_{16}F_2N_2O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 391.10 실측치 391.10; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.64(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34(d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.14-8.00(m, 2H), 7.75(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.291(dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.43(d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.73(s, 2H), 1.53(s, 6H).

[0782] 단계 4: 2-([4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)퀴놀린-7-일]옥시)-2-메틸프로판-1-올

[0783] 테트라하이드로푸란(8 mL) 및 물(4 mL) 중의 2-([4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)퀴놀린-7-일]옥시)-2-메틸프로판-1-올(650 mg, 1.665 mmol), 철 분말(465 mg, 8.327 mmol)의 교반된 혼합물에 염화암모늄(356 mg, 6.655 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수득된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 2-([4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)퀴놀린-7-일]옥시)-2-메틸프로판-1-올(520 mg, 86%)을 담황색 고체로서 수득하였다. $C_{19}H_{18}F_2N_2O_3$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 361.13 실측치 361.15. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.66(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29(dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.41-6.34(m, 2H), 3.96(s, 2H), 3.72(s, 2H), 1.47(s, 6H).

[0784] 단계 5: 4-클로로-N-[3,5-디플루오로-4-((7-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드

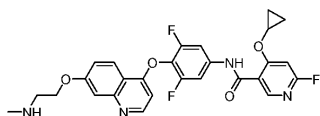
[0785] 디클로로메탄(5 mL) 중의 2-([4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)퀴놀린-7-일]옥시)-2-메틸프로판-1-올(300 mg, 0.832 mmol) 및 4-클로로피리딘-3-카보닐 클로라이드(176 mg, 1.000 mmol)의 교반된 용액에 N,N-디이소프로필 에틸아민(215 mg, 1.663 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트/에탄올(4/3/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 4-클로로-N-[3,5-디플루오로-4-((7-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드(240 mg, 57%)를 미백색 고체로서 수득하였다. $C_{25}H_{20}ClF_2N_3O_4$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 500.11, 502.11 실측치 500.00, 501.65. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.97(s, 1H), 8.65(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.64(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 8.34(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61-7.53(m, 2H), 7.45(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.32(dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.48(d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.73(s, 2H), 1.48(s, 6H).

[0786] 단계 6: 4-사이클로프로폭시-N-[3,5-디플루오로-4-((7-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드

[0787] 디메틸 설펝사이드(5 mL) 중의 4-클로로-N-[3,5-디플루오로-4-((7-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드(240 mg, 0.480 mmol) 및 사이클로프로판올(279 mg, 4.800 mmol)의 교반된 용액에 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(731 mg, 4.800 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물(50 mL)의 첨가로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 40 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트/에탄올(4/3/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 미정제 생성물(150 mg)을 수득하였다. 미정제 생성물을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였다(컬럼: XBridge Prep 페닐 OBD 컬럼, 19 x 250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: 25 mL/분; 구배: 10분 동안 45% → 50% B; 검출기: UV 220/254 nm). 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 4-사이클로프로폭시-N-[3,5-디플루오로-4-((7-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드(81 mg, 32%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{28}H_{23}F_2N_3O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 522.18 실측치 522.20. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63(s, 1H), 8.66(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.64(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 8.27(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77-7.66(m, 2H), 7.62(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40(dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.68(d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.04(t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.12-4.09(m, 1H), 3.51(d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.35(s, 6H), 0.94-0.84(m,

2H), 0.82-0.81(m, 2H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.69(2F).

[0788] 실시예 109: 4-사이클로프로폭시-*N*-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-6-플루오로피리딘-3-카복사미드



[0789] 단계 1: 에틸 6-클로로-4-사이클로프로폭시피리딘-3-카복실레이트

[0791] 디메틸 설폭사이드(100 mL) 중의 에틸 4,6-디클로로피리딘-3-카복실레이트(10 g, 45.44 mmol) 및 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(34.6 g, 227.22 mmol)의 교반된 혼합물에 사이클로프로판올(13.2 g, 227.22 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물(500 mL)로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(5 x 300 mL)로 추출하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트(5/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 에틸 6-클로로-4-사이클로프로폭시피리딘-3-카복실레이트(3.8 g, 33%)를 백색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 242.05, 244.05 실측치 242.00, 244.00. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.70(s, 1H), 7.31(s, 1H), 4.36(q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93-3.84(m, 1H), 1.38(t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02-0.89(m, 4H).

[0792] 단계 2: 에틸 4-사이클로프로폭시-6-플루오로피리딘-3-카복실레이트

[0793] 실온에서 디메틸 설폭사이드(10 mL) 중의 에틸 6-클로로-4-사이클로프로폭시피리딘-3-카복실레이트(500 mg, 2.069 mmol) 및 플루오르화세슘(3.14 g, 20.69 mmol)의 교반된 혼합물. 수득된 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물(100 mL)로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 에틸 4-사이클로프로폭시-6-플루오로피리딘-3-카복실레이트(428 mg, 80%)를 백색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 226.08 실측치 226.05. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.62(s, 1H), 6.86(s, 1H), 4.37(q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.94-3.85(m, 1H), 1.39(t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95-0.82(m, 4H).

[0794] 단계 3: 4-사이클로프로폭시-6-플루오로피리딘-3-카복실산

[0795] 테트라하이드로퓨란(4 mL) 및 물(4 mL) 중의 에틸 4-사이클로프로폭시-6-플루오로피리딘-3-카복실레이트(420 mg, 1.865 mmol)의 교반된 혼합물에 수산화리튬(223 mg, 9.325 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 혼합물을 염산(수성)으로 pH 6로 산성화시켰다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 물(3 x 5 mL)로 세척하여 4-사이클로프로폭시-6-플루오로피리딘-3-카복실산(198 mg, 48%)을 백색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_9\text{H}_8\text{FNO}_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 198.05 실측치 198.05. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.85(s, 1H), 6.93(s, 1H), 4.11-4.00(m, 1H), 1.05-0.99(m, 4H).

[0796] 단계 4: *tert*-부틸 *N*-[2-({4-[4-(4-사이클로프로폭시-6-플루오로피리딘-3-아미도)-2,6-디플루오로페녹시]퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트

[0797] *N,N*-디메틸포름아미드(2 mL) 중의 4-사이클로프로폭시-6-플루오로피리딘-3-카복실산(80 mg, 0.406 mmol) 및 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(231 mg, 0.609 mmol)의 교반된 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(209 mg, 1.624 mmol) 및 *tert*-부틸 *N*-(2-({4-[4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시]퀴놀린-7-일}옥시)에틸)-*N*-메틸카바메이트(180 mg, 0.406 mmol)를 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 40 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25% $\rightarrow$ 65% B; 유속: 30 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여

tert-부틸 *N*-[2-({4-[4-(4-사이클로프로폭시-6-플루오로피리딘-3-아미도)-2,6-디플루오로페녹시]퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트(101 mg, 39%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{32}H_{31}F_3N_4O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 625.22 실측치 625.20. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.33(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.65(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.34(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.53-7.43(m, 3H), 6.98(s, 1H), 6.47(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.30(t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.18-4.13(m, 1H), 3.73(t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.05(s, 3H), 1.50(s, 9H), 1.20-1.10(m, 2H), 1.13-1.02(m, 2H).

[0798]

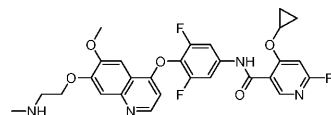
단계 5: 4-사이클로프로폭시-*N*-[3,5-디플루오로-4-({7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-6-플루오로피리딘-3-카복사미드

[0799]

1,4-디옥산(1 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[2-({4-[4-(4-사이클로프로폭시-6-플루오로피리딘-3-아미도)-2,6-디플루오로페녹시]퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트(101 mg, 0.162 mmol) 및 염산(기체, 1,4-디옥산 중의 4 N, 1 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 디에틸 에테르(3 x 5 mL)로 세척하였다. 미정제 생성물(101 mg)을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였다(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 x 150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세트오닐트릴; 유속: 60 mL/분; 구배: 34% → 44% B; 검출기: UV 220/254 nm), 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 4-사이클로프로폭시-*N*-[3,5-디플루오로-4-({7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-6-플루오로피리딘-3-카복사미드(35.8 mg, 42%)를 백색 고체로서 수집하였다. $C_{27}H_{23}F_3N_4O_4$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 525.17 실측치 525.25. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.61(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.48(s, 1H), 8.36(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.69-7.58(m, 2H), 7.44(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.41(dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 6.66(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.33(t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.21-4.16(m, 1H), 3.12(t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.55(s, 3H), 1.06-0.91(m, 4H). ¹⁹F NMR(377 MHz, CD₃OD) δ -64.57(1F), -128.09(2F).

[0800]

실시예 110: 4-사이클로프로폭시-*N*-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-6-플루오로피리딘-3-카복사미드



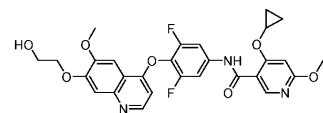
[0801]

[0802]

실시예 109와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{28}H_{25}F_3N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 555.18 실측치 555.15. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.49(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.48(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.68-7.61(m, 2H), 7.44(s, 1H), 7.20(s, 1H), 6.62(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.36(t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.21-4.16(m, 1H), 4.07(s, 3H), 3.18(t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.58(s, 3H), 1.06-0.94(m, 4H). ¹⁹F NMR(377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.19(1F), -126.45(2F).

[0803]

실시예 111: 4-사이클로프로폭시-*N*-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-6-메톡시피리딘-3-카복사미드



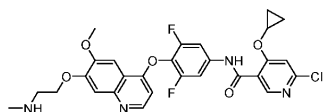
[0804]

[0805]

실시예 109와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{28}H_{25}F_2N_3O_7$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 554.17; 실측치 554.20. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.36(s, 1H), 8.53(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 7.76-7.68(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.45(s, 1H), 6.81(s, 1H), 6.66(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.96(t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.20(t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.11-4.04(m, 1H), 3.99(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.84(t, *J* = 4.8 Hz, 2H),

0.94-0.78(m, 4H). ^{19}F NMR(376 MHz, CDCl_3) δ -126.63(2F).

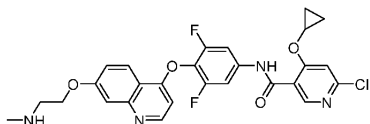
[0806] 실시예 112: 6-클로로-4-사이클로프로폭시-N-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드



[0807]

[0808] 실시예 109와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 570.15, 572.15 실측치 570.20, 572.20. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08(s, 1H), 8.56-8.45(m, 2H), 7.78-7.67(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.23(s, 1H), 6.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.31(tt, J = 6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.22(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 2.95(q, J = 6.2, 5.6 Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 0.89-0.81(m, 2H), 0.81-0.69(m, 2H). ^{19}F NMR(377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126.28(2F).

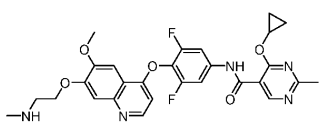
[0809] 실시예 113: 6-클로로-4-사이클로프로폭시-N-[3,5-디플루오로-4-({7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]피리딘-3-카복사미드



[0810]

[0811] 실시예 109와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 541.14, 543.14, 실측치 541.25, 543.25; ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.64(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48(s, 1H), 8.26(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72-7.64(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.45(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35(dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.63(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.20-4.15(m, 1H), 2.92(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 0.95-0.80(m, 4H). ^{19}F NMR(377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126.57(2F).

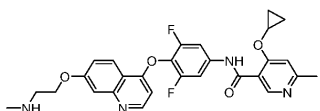
[0812] 실시예 114: 4-사이클로프로폭시-N-[3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-2-메틸피리미딘-5-카복사미드



[0813]

[0814] 실시예 109와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 미백색 고체. $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 552.60 실측치 552.30. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.59(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.50(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74-7.64(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 6.61(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.55-4.46(m, 1H), 4.22(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 2.95(d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.64(s, 3H), 2.39(s, 3H), 0.88-0.81(m, 4H). ^{19}F NMR(376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126.42(2F).

[0815] 실시예 115: 4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-(메틸아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-6-메틸피리딘-3-카복사미드



[0816]

[0817] 단계 1: 메틸 6-브로모-4-사이클로프로폭시피리딘-3-카복실레이트

[0818] 디메틸 설펍사이드(10.00 mL) 중의 메틸 6-브로모-4-클로로피리딘-3-카복실레이트(1 g, 3.99 mmol) 및 사이클로프로판올(1.16 g, 19.96 mmol)의 교반된 혼합물에 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(1.19 mL, 7.984 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash™ C18-I, 20-40 μm, 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 2% → 5% B; 유속: 40 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 메틸 6-브로모-4-사이클로프로폭시피리딘-3-카복실레이트(190 mg, 19%)를 황색 고체로서 수득하였다. C₁₀H₁₀BrNO₃에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 271.98, 273.98 실측치 272.05, 274.05.

[0819] 단계 2: 메틸 4-사이클로프로폭시-6-메틸피리딘-3-카복실레이트

[0820] 디옥산(2 mL) 중의 메틸 6-브로모-4-사이클로프로폭시피리딘-3-카복실레이트(190 mg, 0.698 mmol) 및 트리메틸-1,3,5,2,4,6-트릭옥사트리보리난(175 mg, 1.396 mmol) 및 탄산칼륨(337 mg, 2.443 mmol)의 교반된 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(51 mg, 0.070 mmol, CAS: 72287-26-4)를 실온에서 질소 대기하에 가하였다. 수득된 혼합물을 100℃에서 질소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물(50 mL)로 실온에서 켜청하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트/에탄올(4/3/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 메틸 4-사이클로프로폭시-6-메틸피리딘-3-카복실레이트(110 mg, 76%)를 백색 고체로서 수득하였다. C₁₁H₁₃NO₃에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 208.10 실측치 208.10. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.84(s, 1H), 7.16(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.89-3.85(m, 1H), 2.63(s, 3H), 0.95-0.89(m, 4H).

[0821] 단계 3: 4-사이클로프로폭시-6-메틸피리딘-3-카복실산

[0822] 테트라하이드로푸란(1 mL) 및 물(1 mL) 중의 메틸 4-사이클로프로폭시-6-메틸피리딘-3-카복실레이트(110 mg, 0.531 mmol) 및 수산화리튬(63 mg, 2.655 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 염산(물 중의 4 N)으로 pH 6로 산성화시켰다. 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash™ C18-I, 20-40 μm, 40 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 염산); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 10분 동안 2% → 5% B; 유속: 40 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 감압하에 농축하여 4-사이클로프로폭시-6-메틸피리딘-3-카복실산(270 mg, 미정제)을 백색 고체로서 수득하였다. C₁₀H₁₁NO₃에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 194.10 실측치 194.05. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.38(s, 1H), 4.23-4.18(m, 1H), 2.71(s, 3H), 0.96-0.92(m, 2H), 0.82-0.78(m, 2H).

[0823] 단계 4: *tert*-부틸 *N*-[2-({4-[4-(4-사이클로프로폭시-6-메틸피리딘-3-아미도)-2,6-디플루오로페녹시]퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트

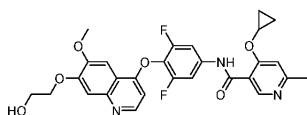
[0824] 프로필포스폰산 무수물(2 mL, 에틸 아세테이트 중의 1 N) 중의 4-사이클로프로폭시-6-메틸피리딘-3-카복실산(160 mg, 0.828 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(58 mg, 0.448 mmol)의 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 *tert*-부틸 *N*-[2-({4-[4-(4-사이클로프로폭시-6-메틸피리딘-3-아미도)-2,6-디플루오로페녹시]퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트(100 mg, 0.224 mmol)를 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 pH 8로 염기성화시켰다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 혼합물을 감압하에 농축하였다. 혼합물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트/에탄올(4/3/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 *tert*-부틸 *N*-[2-({4-[4-(4-사이클로프로폭시-6-메틸피리딘-3-아미도)-2,6-디플루오로페녹시]퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸-카바메이트(85 mg, 61%)를 백색 오일로서 수득하였다. C₃₃H₃₄F₂N₄O₆에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 621.20 실측치 621.20.

[0825] 단계 5: 4-사이클로프로폭시-*N*-[3,5-디플루오로-4-({7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-6-메틸피리딘-3-카복사미드

[0826] 디클로로메탄(4 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[2-({4-[4-(4-사이클로프로폭시-6-메틸피리딘-3-아미도)-2,6-디플루오로

페녹시]퀴놀린-7-일}옥시)에틸]-*N*-메틸카바메이트(85 mg, 0.137 mmol)의 교반된 혼합물에 염산(4 mL, 디옥산 중의 4 N)을 0°C에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 암모니아(기체, 메탄올 중의 7 N)로 pH 8로 염기성화시켰다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였다(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 x 150 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: 60 mL/분; 구배: 29% $\rightarrow$ 39% B; 검출기: UV 220/254 nm). 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 4-사이클로프로폭시-*N*-[3,5-디플루오로-4-({7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-6-메틸피리딘-3-카복사미드(32.4 mg, 45%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{28}H_{26}F_2N_4O_4$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 521.20 실측치 521.20. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.47(s, 1H), 8.64(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 8.26(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.76-7.66(m, 2H), 7.45(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.35(dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.63(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.22(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.06-4.02(m, 1H), 2.92(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.55(s, 3H), 2.38(s, 3H), 0.93-0.80(m, 4H). ¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.79(2F).

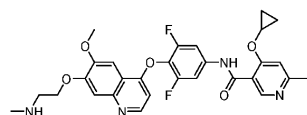
[0827] 실시예 116: 4-사이클로프로폭시-*N*-(3,5-디플루오로-4-({7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일}옥시)페닐)-6-메틸피리딘-3-카복사미드



[0828]

[0829] 실시예 97 및 115와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{28}H_{25}F_2N_3O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 538.20 실측치 538.10. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.50(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.75-7.67(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.37(s, 1H), 6.61(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.95(t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.19(t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.10-4.03(m, 1H), 3.98(s, 3H), 3.84-3.80(m, 2H), 2.55(s, 3H), 0.95-0.78(m, 4H). ¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.59(2F).

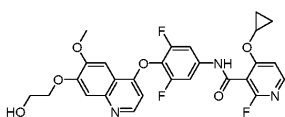
[0830] 실시예 117: 4-사이클로프로폭시-*N*-(3,5-디플루오로-4-({6-메톡시-7-[2-(메틸아미노)에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐)-6-메틸피리딘-3-카복사미드



[0831]

[0832] 실시예 52 및 115와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{29}H_{28}F_2N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 551.20; 실측치 551.30. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.47(s, 1H), 8.54-8.48(m, 2H), 7.75-7.67(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.38(s, 1H), 6.61(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.22(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.10-4.04(m, 1H), 3.98(s, 3H), 2.94(d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.55(s, 3H), 2.39(s, 3H), 0.94-0.77(m, 4H). ¹⁹F NMR(377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.60(2F).

[0833] 실시예 118: 4-사이클로프로폭시-*N*-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-2-플루오로피리딘-3-카복사미드



[0834]

[0835] 단계 1: 에틸 2-클로로-4-사이클로프로폭시피리딘-3-카복실레이트

[0836] 디메틸 설폭사이드(20 mL) 중의 에틸 2,4-디클로로피리딘-3-카복실레이트(2 g, 9.09 mmol) 및 사이클로프로판올(2.1 g, 36.35 mmol)의 교반된 용액에 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(2.7 g, 18.17 mmol)을 실온에

서 가하였다. 수득된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물(100 mL)의 첨가로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트랄럼 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 에틸 2-클로로-4-사이클로프로폭시피리딘-3-카복실레이트(800 mg, 36%)를 황색 오일로 수득하였다. $C_{11}H_{12}ClNO_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 242.05, 244.05 실측치 242.00, 244.00. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.18(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.40(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.88-3.86(m, 1H), 1.37(t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92-0.78(m, 4H).

[0837] 단계 2: 에틸 4-사이클로프로폭시-2-플루오로피리딘-3-카복실레이트

[0838] 디메틸 설폭사이드(10 mL) 중의 에틸 2-클로로-4-사이클로프로폭시피리딘-3-카복실레이트(800 mg, 3.310 mmol)의 교반된 용액에 플루오르화세슘(2.51 g, 16.55 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 90℃에서 96시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물(50 mL)의 첨가로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하고(컬럼: XBridge Prep 페닐 OBD 컬럼, 19 x 250 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: 25 mL/분; 구배: 12분 동안 40% $\rightarrow$ 42% B, 검출기: UV 220/254 nm), 감압하에 농축하여 에틸 4-사이클로프로폭시-2-플루오로피리딘-3-카복실레이트(150 mg, 20%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{11}H_{12}FNO_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 226.08 실측치 226.05; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.17(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.40(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.95-3.86(m, 1H), 1.38(t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90-0.89(m, 4H).

[0839] 단계 3: 4-사이클로프로폭시-2-플루오로피리딘-3-카복실산

[0840] 테트라하이드로푸란(2 mL) 중의 에틸 4-사이클로프로폭시-2-플루오로피리딘-3-카복실레이트(150 mg, 0.666 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬(80 mg, 3.340 mmol) 및 물(1 mL)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 염산(수성)으로 pH 5로 산성화시켰다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 30% $\rightarrow$ 60% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 4-사이클로프로폭시-2-플루오로피리딘-3-카복실산(69 mg, 52%)을 백색 고체로서 수득하였다. $C_9H_8FNO_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 198.05 실측치 198.00; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.23(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.97-3.91(m, 1H), 0.95-0.91(m, 4H).

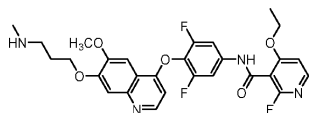
[0841] 단계 4: N-{4-[(7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로페닐}-4-사이클로프로폭시-2-플루오로피리딘-3-카복사미드

[0842] 옥살릴 클로라이드(1 mL) 중의 4-사이클로프로폭시-2-플루오로피리딘-3-카복실산(69 mg, 0.350 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 디클로로메탄(2 mL)을 상기 혼합물에 가한 후, 4-[(7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로아닐린(100 mg, 0.210 mmol)을 나누어 가하였다. 그 다음, *N,N*-디이소프로필에틸아민(90 mg, 0.700 mmol)을 교반하에 상기 혼합물에 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 물(10 mL)의 첨가로 실온에서 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트랄럼 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 감압하에 농축하여 *N*-{4-[(7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로페닐}-4-사이클로프로폭시-2-플루오로피리딘-3-카복사미드(25 mg, 10%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{33}H_{36}F_3N_3O_6Si$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 656.23 실측치 656.20.

[0843] 단계 5: 4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-{[7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-2-플루오로피리딘-3-카복사미드

[0844] 디클로로메탄(2 mL) 중의 *N*-{4-[(7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로페닐}-4-사이클로프로폭시-2-플루오로피리딘-3-카복사미드(20 mg, 0.030 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(1 mL)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 암모니아(메탄올 중의 7 N)로 pH 8로 염기성화시켰다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물(30 mg)을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였다(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 x 150 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 30% $\rightarrow$ 40% B; 검출기: UV 220/254 nm). 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 4-사이클로프로폭시-*N*-(3,5-디플루오로-4-[(7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시-퀴놀린-4-일)옥시]페닐)-2-플루오로피리딘-3-카복사미드(1.9 mg, 11%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{27}H_{22}F_3N_3O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 542.15 실측치 542.10. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.49(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.66-7.57(m, 2H), 7.48(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 6.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.28(t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.14-4.10(m, 1H), 4.07(s, 3H), 4.03(t, J = 4.4 Hz, 2H), 1.05-0.95(m, 2H), 0.88-0.86(m, 2H). ^{19}F NMR(377 MHz, CD_3OD) δ -73.95(1F), -127.76(2F).

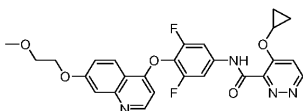
[0845] 실시예 119: *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(메틸아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-에톡시피리딘-3-카복사미드



[0846]

[0847] 실시예 118과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 담갈색 고체. ^1H NMR(400 MHz DMSO- d_6) δ 11.18(s, 1H), 8.77(brs, 1H), 8.76(brs, 2H), 8.26(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.73(s, 2H), 7.71(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.26(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.12(brs, 1H), 4.35-4.25(m, 4H), 4.04(s, 3H), 3.20-3.10(m, 2H), 2.62(t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.23-2.18(m, 2H), 1.34(t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24(brs, 1H) ppm. LCMS m/z : 557 $[M + H]^+$.

[0848] 실시예 120: 4-사이클로프로폭시-*N*-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리다진-3-카복사미드



[0849]

[0850] 단계 1: 에틸 6-클로로-4-사이클로프로폭시피리다진-3-카복실레이트

[0851] 디메틸 설폭사이드(10 mL) 중의 에틸 4,6-디클로로피리다진-3-카복실레이트(1 g, 4.52 mmol) 및 사이클로프로판올(0.39 g, 6.78 mmol)의 교반된 혼합물에 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(1.38 g, 9.05 mmol)를 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 330 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 30% $\rightarrow$ 60% B; 유속: 80 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 감압하에 농축하여 에틸 6-클로로-4-사이클로프로폭시피리다진-3-카복실레이트(500 mg, 46%)를 황색 오일로서 수득하였다. $C_{10}H_{11}ClN_2O_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 243.05 실측치 243.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.33(s, 1H), 4.41-4.36(m, 1H), 3.47(q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60(t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.84-0.79(m, 2H), 0.75-0.69(m, 2H).

[0852] 단계 2: 에틸 4-사이클로프로폭시피리다진-3-카복실레이트

[0853] 메탄올(10 mL) 중의 에틸 6-클로로-4-사이클로프로폭시피리다진-3-카복실레이트(500 mg, 2.060 mmol) 및 Pd/C(387 mg, 1.030 mmol)를 실온에서 수소 대기하에 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 메탄올(3 x 10 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축하여 에틸 4-사이클로프로폭시피리다진-3-카

복실레이트(374 mg, 87%)를 황색 고체로서 수득하였다. $C_{10}H_{12}N_2O_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 209.08 실측치 209.05. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19(d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.72(d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.38(q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.21-4.15(m, 1H), 1.31(t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.99-0.86(m, 2H), 0.82-0.75(m, 2H).

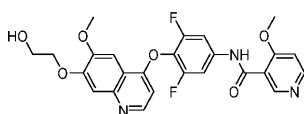
[0854] 단계 3: 4-사이클로프로폭시피리다진-3-카복실산

[0855] 테트라하이드로푸란(4 mL) 및 물(2 mL) 중의 에틸 4-사이클로프로폭시피리다진-3-카복실레이트(374 mg, 1.796 mmol) 및 수산화리튬(215 mg, 8.980 mmol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 혼합물을 염산(수성)으로 pH 6로 산성화시켰다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 물(2 x 10 mL)로 세척하여 4-사이클로프로폭시피리다진-3-카복실산(258 mg, 79%)을 백색 고체로서 수득하였다. $C_8H_8N_2O_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 181.05 실측치 181.20.

[0856] 단계 4: 4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-([7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일]옥시)페닐)피리다진-3-카복사미드

[0857] 옥살릴 클로라이드(2 mL) 4-사이클로프로폭시피리다진-3-카복실산(31 mg, 0.173 mmol)의 혼합물을 75°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 상기 반응에 3,5-디플루오로-4-([7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일]옥시)아닐린(60 mg, 0.173 mmol) 및 테트라하이드로푸란(2 mL)을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 최종 반응에 N,N-디이소프로필에틸아민(45 mg, 0.346 mmol)를 가하고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 다음 조건하에 Prep-HPLC로 정제하였다(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 x 150 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 36% $\rightarrow$ 46% B; 검출기: UV 220/254 nm). 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-([7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일]옥시)페닐)피리다진-3-카복사미드(0.9 mg, 1%)를 황색 고체로서 수득하였다. $C_{26}H_{22}F_2N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 509.16 실측치 509.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.24(s, 1H), 9.25(d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.65(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82-7.78(m, 2H), 7.77(d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.46(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36(dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.66(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.34(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.19-4.16(m, 1H), 3.76(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39(s, 3H), 0.95-0.88(m, 2H), 0.81-0.79(m, 2H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.51(2F).

[0858] 실시예 121: N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0859]

[0860] 단계 1: N-{4-[(7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로페닐}-4-메톡시피리딘-3-카복사미드

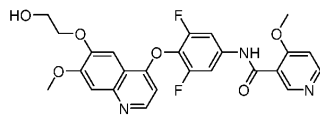
[0861] 피리딘(3 mL) 중의 4-메톡시피리딘-3-카복실산(128 mg, 0.840 mmol) 및 프로필포스포닉 무수물(1.5 mL, 에틸 아세테이트 중의 50%)의 교반된 혼합물에 4-[(7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로아닐린(200 mg, 0.420 mmol, 실시예 97의 단계 3에서 합성됨)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 55% $\rightarrow$ 75% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 N-{4-[(7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로페닐}-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(143 mg, 56%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{31}H_{35}F_2N_3O_6Si$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 612.23 실측치 612.15. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.54(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.73(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.54(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.60-7.53(m, 2H), 7.28(s, 1H), 7.03(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.56(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.33(t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.20(s, 3H), 4.14(t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.08(s, 3H),

0.94(s, 9H), 0.15(s, 6H).

[0862] 단계 2: *N*-(3,5-디플루오로-4-{[7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드

[0863] 디클로로메탄(1.5 mL) 중의 *N*-{4-[(7-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로페닐}-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(143 mg, 0.234 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(1.5 mL)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨(수성)으로 pH 8로 염기성화시켰다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash™ C18-I, 20-40 μ m, 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 30% $\rightarrow$ 50% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 감압하에 농축하여 *N*-(3,5-디플루오로-4-{[7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(48 mg, 41%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{25}H_{21}F_2N_3O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 498.14 실측치 498.30. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.70(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.62(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.50(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.81-7.71(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.28(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.61(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.96(t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.20(t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 3.97(s, 3H), 3.88-3.84(m, 2H). ¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.56(2F).

[0864] 실시예 122: *N*-(3,5-디플루오로-4-{[6-(2-하이드록시에톡시)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0865]

[0866] 단계 1: 1-(벤질옥시)-2-메톡시-4-니트로벤젠

[0867] *N,N*-디메틸포름아미드(1 L) 중의 2-메톡시-4-니트로페놀(100.00 g, 591.24 mmol) 및 탄산칼륨(245.14 g, 1773.72 mmol)의 교반된 혼합물에 벤질 브로마이드(121.35 g, 709.49 mmol)를 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 90℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물(1 x 3 L)로 켄칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 3 L)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물(5 x 2 L)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하여 1-(벤질옥시)-2-메톡시-4-니트로벤젠(143.40 g, 94%)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.86(dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.78(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.49-7.26(m, 5H), 6.95(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 3.98(s, 3H).

[0868] 단계 2: 4-(벤질옥시)-3-메톡시아닐린

[0869] 테트라하이드로푸란(700 mL) 중의 1-(벤질옥시)-2-메톡시-4-니트로벤젠(73.40 g, 283.11 mmol) 및 철 분말(79.05 g, 1415.56 mmol)의 교반된 혼합물에 염화암모늄(30.29 g, 566.22 mmol) 및 물(700 mL)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수득된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 메탄올(5 x 200 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 물(10 x 200 mL)로 세척하였다. 고체를 수집하고, 감압하에 건조시켜 4-(벤질옥시)-3-메톡시아닐린(64 g, 미정제)을 황색 고체로서 수득하였다. $C_{14}H_{15}NO_2$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 230.11 실측치 229.85.

[0870] 단계 3: 5-({[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]아미노}메틸리덴)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온

[0871] 이소프로필 알코올(600 mL) 중의 4-(벤질옥시)-3-메톡시아닐린(64.00 g, 279.13 mmol), 5-(메톡시메틸리덴)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(62.36 g, 334.96 mmol)의 혼합물을 110℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 후, 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 이소프로필 알코올(5 x 200 mL)로 세척하였다. 고체를 수집하고, 감압하에 건조시켜 5-({[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]아미노}메틸리덴)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(92 g, 미정제)을 황색 고체로서 수득하였다. $C_{21}H_{21}NO_6$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺,

384.14 실측치 383.95.

[0872] 단계 4: 6-(벤질옥시)-7-메톡시퀴놀린-4-올

[0873] 디페닐 에테르(1 L) 중의 5-([4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]아미노)메틸리텐)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(92.00 g, 239.96 mmol)의 혼합물을 220℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르(5 L) 중에 용해시켰다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 페트롤륨 에테르(5 x 500 mL)로 세척하였다. 고체를 수집하고, 감압하에 건조시켜 6-(벤질옥시)-7-메톡시퀴놀린-4-올(66.30 g, 미정제)을 황색 고체로서 수득하였다. $C_{17}H_{15}NO_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 282.11 실측치 281.95.

[0874] 단계 5: 6-(벤질옥시)-4-클로로-7-메톡시퀴놀린

[0875] 1,2-디클로로에탄(600 mL) 중의 6-(벤질옥시)-7-메톡시퀴놀린-4-올(66.30 g, 235.68 mmol) 및 옥시염화인(54.20 g, 353.52 mmol)의 교반된 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(60.92 g, 471.36 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수득된 혼합물을 물(1 L)로 켄칭하고, 디클로로메탄(5 x 2 L)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물(3 x 1 L)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하여 6-(벤질옥시)-4-클로로-7-메톡시퀴놀린(76 g, 미정제)을 황색 고체로서 수득하였다. $C_{17}H_{14}ClNO_2$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 300.07, 302.07 실측치 299.85, 301.85.

[0876] 단계 6: 6-(벤질옥시)-4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린

[0877] 1-메틸-2-피롤리디논(170 mL) 중의 6-(벤질옥시)-4-클로로-7-메톡시퀴놀린(17.00 g, 56.71 mmol) 및 2,6-디플루오로-4-니트로페놀(11.92 g, 68.06 mmol)의 교반된 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(14.66 g, 113.43 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 140℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수득된 혼합물을 물(1 L)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(4 x 2 L)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물(5 x 2 L)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 이로써 6-(벤질옥시)-4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린(17 g, 미정제)을 황색 고체로서 수득하였다. $C_{23}H_{16}F_2N_2O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 439.10 실측치 439.00.

[0878] 단계 7: 4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-올

[0879] 메탄올(170 mL) 중의 6-(벤질옥시)-4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린(17 g, 38.78 mmol) 및 탄소 상 팔라듐(16.51 g, 155.11 mmol)의 혼합물을 실온에서 수소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 메탄올(5 x 100 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 생성물 4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-올(5.9 g)을 황색 고체로서 수득하였다. $C_{16}H_{12}F_2N_2O_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 319.08, 실측치 318.90.

[0880] 단계 8: 4-[(6-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로아닐린

[0881] 테트라하이드로푸란(60 mL) 중의 4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-올(5.9 g, 미정제) 및 2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에탄올(3.60 g, 20.39 mmol)의 교반된 혼합물에 트리페닐포스핀(9.72 g, 37.07 mmol) 및 디이소프로필 아조디카복실레이트(7.50 g, 37.07 mmol)를 실온에서 질소 대기하에 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트/에탄올(4/3/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(6-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로아닐린(1.6 g)을 황색 고체로서 수득하였다. $C_{24}H_{30}F_2N_2O_4Si$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 477.19 실측치 477.35.

[0882] 단계 9: *N*-{4-[(6-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로페닐}-4-메톡시피리딘-3-카복사미드

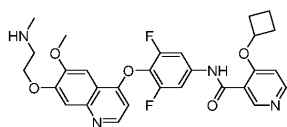
[0883] 피리딘(16 mL) 중의 4-[(6-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로아닐린(1.6 g, 3.36 mmol) 및 4-메톡시피리딘-3-카복실산(0.62 g, 4.05 mmol)의 혼합물에 프로필포스포닉 무수물(8 mL, 에틸 아세테이트 중의 50%)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼:

WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 330 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세트니트릴; 구배: 25분 동안 25% $\rightarrow$ 45% B; 유속: 100 mL/분; 검출기: 220/254 nm; 원하는 분획을 42% B에서 수집하고, 감압하에 농축하여 *N*-{4-[(6-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로페닐}-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(1.3 g, 63%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{31}H_{35}F_2N_3O_6Si$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 612.23 실험치 612.35.

[0884] 단계 10: *N*-(3,5-디플루오로-4-{[6-(2-하이드록시에톡시)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드

[0885] 디클로로메탄(5 mL) 중의 *N*-{4-[(6-{2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]에톡시}-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시]-3,5-디플루오로페닐}-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(100 mg, 0.163 mmol)의 교반된 혼합물에 트리플루오로아세트산(1 mL)을 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄(수성)으로 pH 8로 중화시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 330 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세트니트릴; 구배: 25분 동안 25% $\rightarrow$ 75% B; 유속: 80 mL/분; 검출기: 220/254 nm; 원하는 분획을 45% B에서 수집하였다. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 *N*-(3,5-디플루오로-4-{[6-(2-하이드록시에톡시)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(49.7 mg, 61%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{25}H_{21}F_2N_3O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 498.14 실험치 498.05. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.62(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.79-7.72(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.28(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.61(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.92(t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.20(t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.98(s, 6H), 3.87-3.82(m, 2H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.59(2F).

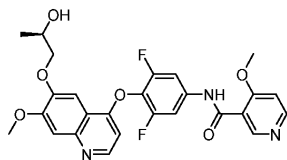
[0886] 실시예 123: (*S*)-*N*-(3,5-디플루오로-4-{[6-(2-하이드록시프로폭시)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0887]

[0888] 실시예 122와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 미백색 고체. $C_{26}H_{23}F_2N_3O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 512.16 실험치 512.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.61(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.50(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80-7.70(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.28(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.61(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.91(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.12-3.89(m, 9H), 1.21(d, J = 6.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.61(2F).

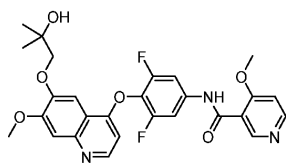
[0889] 실시예 124: (*R*)-*N*-(3,5-디플루오로-4-{[6-(2-하이드록시프로폭시)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0890]

[0891] 실시예 122와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 미백색 고체. $C_{26}H_{23}F_2N_3O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 512.16 실험치 512.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.62(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81-7.71(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.28(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.61(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.91(d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.13-3.93(m, 9H), 1.22(d, J = 6.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.62(2F).

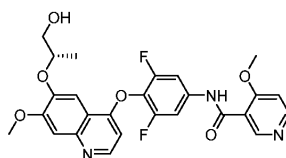
[0892] 실시예 125: *N*-(3,5-디플루오로-4-{[6-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0893]

[0894] 실시예 122와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{27}H_{25}F_2N_3O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 526.17 실측치 526.20. ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.65 (s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.61(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.82(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71(d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 7.46(s, 1H), 7.29-7.23(m, 2H), 5.96(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.83(s, 1H), 4.24(s, 2H), 4.03(s, 3H), 3.97(s, 3H), 1.18(s, 6H). ^{19}F NMR(376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -126.64(2F).

[0895] 실시예 126: (S)-*N*-(3,5-디플루오로-4-{[6-((1-하이드록시프로판-2-일)옥시)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0896]

[0897] 단계 1: 4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-올

[0898] 아세트산(450 mL) 중의 황색 고체로서의 6-(벤질옥시)-4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린(225 g, 0.5 mol) 및 33% HBr의 혼합물을 33-35°C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 25-30°C로 냉각하고, 메틸 *t*-부틸 에테르(1575 mL)에 가하고, 추가 3시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과로 수집하고, 7% $NaHCO_3$ 수용액, 물, 메탄올로 세척하고, 블래스트 오븐(blast oven)에서 건조시켜 4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-올(162 g, 90%)을 수득하였다. LC/MS $[M + H]^+$ 348.8. ^1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.2(s, 1H), 8.5-8.4(m, 3H), 7.5-7.3(m, 2H), 6.7(s, 1H), 4.0(s, 3H).

[0899] 단계 2: (S)-6-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)-4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린

[0900] 테트라하이드로푸란(20 mL) 중의 4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-올(1 g, 2.87 mmol) 및 PPh_3 (2.25 g, 8.61 mmol)의 용액에 (*R*)-1-(벤질옥시)프로판-2-올(0.72 g, 4.30 mmol) 및 디-에틸 아조디카복실레이트(1.25 g, 7.17 mmol)를 0°C에서 질소 대기하에 가하고, 10분 동안 교반하였다. 수득된 반응 혼합물을 실온에서 질소 대기하에 4시간 동안 교반하였다. 반응의 완료(TLC로 모니터링됨) 후, 수득된 반응 혼합물을 얼음처럼 차가운 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 45 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(3 x 60 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트(1/2)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (S)-6-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)-4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린 3(0.5 g, 35%)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: m/z 497.42 $[M+H]^+$.

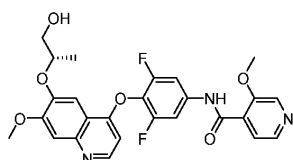
[0901] 단계 3: (S)-2-((4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)프로판-1-올

[0902] MeOH(10 mL) 중의 (S)-6-((1-(벤질옥시)프로판-2-일)옥시)-4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린(0.5 g, 1.00 mmol)의 교반된 용액에 Pd/C(100 mg, 10%)를 가하고, 반응 혼합물을 수소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응의 완료 후, 반응 덩어리를 셀라이트(Celite)의 작은 패드를 통해 여과하고, MeOH(15 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 (S)-2-((4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시) 프로판-1-올 4(0.2 g, 미정제)를 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: m/z 377.27 $[M+H]^+$.

[0903] 단계 4: (S)-N-(3,5-디플루오로-4-{[6-((1-하이드록시프로판-2-일)옥시)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드

[0904] 무수 DMF(1.5 mL) 중의 4-메톡시니코틴산(48.8 mg, 0.32 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(103 mg, 0.79 mmol) 및 HATU(202.2 mg, 0.53 mmol)를 실온에서 가하였다. 30분 동안 실온에서 교반한 후, (S)-2-((4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)프로판-1-올(100 mg, 0.26 mmol)을 반응 혼합물에 가하고, 80℃에서 추가 3시간 동안 마이크로웨이브 조사하에 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음 물(30 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 prep-HPLC로 정제하여 (S)-N-(3,5-디플루오로-4-((6-((1-하이드록시프로판-2-일)옥시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(15 mg, 11%)를 미백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.69(s, 1H), 8.62-8.59(m, 2H), 8.49(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.74(d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.63(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.27(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.59(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.90(m, 1H), 4.67(q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.65(m, 1H), 3.56(m, 1H), 1.30(d, *J* = 6 Hz, 3H); LC-MS: *m/z* 512.33 [M+H]⁺;

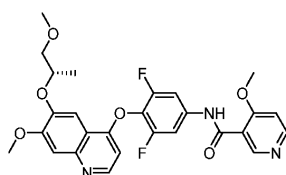
[0905] 실시예 127: (S)-N-(3,5-디플루오로-4-((6-((1-하이드록시프로판-2-일)옥시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-3-메톡시니코틴아미드



[0906]

[0907] 실시예 126과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. C₂₆H₂₃F₂N₃O₆에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 512.16 실측치 512.25. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.50(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.39(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.80-7.68(m, 2H), 7.64(s, 1H), 7.55(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 6.61(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.92(t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.72-4.68(m, 1H), 4.02(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.69-3.59(m, 2H), 1.31(d, *J* = 6.4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.48(2F).

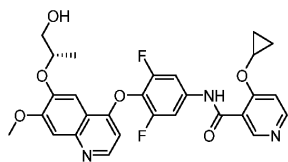
[0908] 실시예 128: (S)-N-(3,5-디플루오로-4-((7-메톡시-6-((1-메톡시프로판-2-일)옥시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시니코틴아미드



[0909]

[0910] 실시예 126과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. C₂₇H₂₅F₂N₃O₆에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 526.17 실측치 526.15. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.69(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.62(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.51(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.77-7.74(m, 2H), 7.65(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.28(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.61(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.93-4.87(m, 1H), 3.98(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.67-3.47(m, 2H), 1.32(d, *J* = 6.0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.67(2F).

[0911] 실시예 129: (S)-4-사이클로프로포кси-N-(3,5-디플루오로-4-((6-((1-하이드록시프로판-2-일)옥시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)니코틴아미드



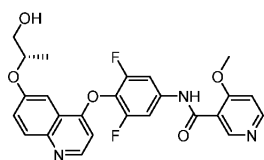
[0912]

[0913]

실시예 126과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{28}H_{25}F_2N_3O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 538.17 실측치 538.05. ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.62(s, 1H), 8.64(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 8.50(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.72-7.69(m, 2H), 7.64(s, 1H), 7.51(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 6.61(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.92(t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.71-4.67(m, 1H), 4.12-4.09(m, 1H), 3.96(s, 3H), 3.69-3.67(m, 1H), 3.59-3.56(m, 1H), 1.31(d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.97-0.86(m, 2H), 0.86-0.76(m, 2H). ^{19}F NMR(376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -126.58(2F).

[0914]

실시예 130: (S)-N-(3,5-디플루오로-4-((6-((1-하이드록시프로판-2-일)옥시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시니코틴아미드



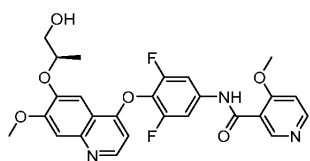
[0915]

[0916]

실시예 126과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{25}H_{21}F_2N_3O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 482.14 실측치 482.10. ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.70(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.62(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.56(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.98(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.78-7.76(m, 2H), 7.66(d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.50(dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.28(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.74(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.93(t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.73-4.70(m, 1H), 3.98(s, 3H), 3.66-3.61(m, 2H), 1.32(d, $J = 6.0$ Hz, 3H). ^{19}F NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ -126.68(2F).

[0917]

실시예 131: (R)-N-(3,5-디플루오로-4-{[6-((1-하이드록시프로판-2-일)옥시)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시}페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



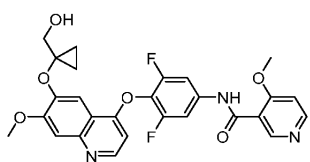
[0918]

[0919]

실시예 126과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 미백색 고체. ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10.70(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.60(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.49(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.75(d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 7.63(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.27(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.59(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.92(m, 1H), 4.67(q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.64(m, 1H), 3.56(m, 1H), 1.30(d, $J = 6$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 512.33 $[M+H]^+$.

[0920]

실시예 132: N-(3,5-디플루오로-4-((6-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로폭시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시니코틴아미드



[0921]

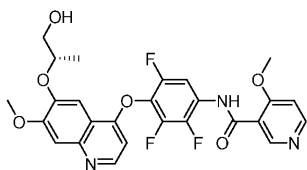
- [0922] 단계 1: *tert*-부틸-4-브로모-2-((4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)부타노에이트
- [0923] DMF(20 mL) 중의 4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-올(2 g, 5.74 mmol)의 교반된 용액에 K₂CO₃(1.18 g, 8.35 mmol)을 가하였다. 그 다음, *tert*-부틸 2,4-디브로모부타노에이트(1.73 g, 5.74 mmol)를 0 °C에서 질소 대기하에 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 질소 대기하에 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 얼음처럼 차가운 물(20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(2 x 60 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 화합물을 수득하였다. 미정제 화합물을 펠트볼륨 에테르/에틸 아세테이트(1:2)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸-4-브로모-2-((4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)부타노에이트(1.48 g, 35%)를 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: *m/z* 569.25 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.55(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06-8.03(m, 2H), 7.54(s, 1H), 7.48(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.37(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.93-4.91(m, 1H), 4.04(s, 3H), 3.76-3.65(m, 2H), 2.66-2.63(m, 1H), 2.55-2.47(m, 1H), 1.43(s, 9H).
- [0924] 단계 2: *tert*-부틸-1-((4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트
- [0925] THF(20 mL) 중의 *tert*-부틸 4-브로모-2-((4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)부타노에이트(1.48 g, 2.60 mmol)의 교반된 용액을 칼륨 *tert*-부톡사이드(0.43 g, 3.9 mmol)로 0°C 질소 대기하에 처리하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음처럼 차가운 물(50 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 x 45 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(2 x 60 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하였다. 잔여물을 펠트볼륨 에테르 중의 30% 에틸 아세테이트로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸-1-((4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(1 g, 83.3%)를 담황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.55(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.05(dd, *J* = 4.0, 10.4 Hz, 2H), 7.66(s, 1H), 7.48(s, 1H), 6.38(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 1.79-1.64(m, 2H), 1.49-1.45(m, 2H), 1.39(s, 9H); LCMS: *m/z* 489.60 [M+H]⁺.
- [0926] 단계 3: *tert*-부틸-1-((4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트
- [0927] EtOAc(10 mL) 중의 *tert*-부틸 1-((4-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(0.5 g, 1.02 mmol)의 교반된 용액에 Pd/C 10%(100 mg)를 가하고, 반응 혼합물을 수소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완료 후, 반응 덩어리를 셀라이트의 작은 패드를 통해 여과하고, MeOH(15 mL)로 세척하였다. 여과액을 농축하여 미정제 화합물을 수득하였다. 미정제 화합물을 Prep-HPLC로 정제하여 *tert*-부틸-1-((4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(0.2 g, 43%)를 미백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: *m/z* 459.28 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.51(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.43(s, 1H), 6.51(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.40(d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 5.82(s, 2H), 3.94(s, 3H), 1.58-1.55(m, 2H), 1.39-1.36(m, 2H), 1.29(s, 9H);
- [0928] 단계 4: *tert*-부틸 1-((4-(2,6-디플루오로-4-(4-메톡시니코틴아미도)페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트
- [0929] 무수 DMF(1.5 mL) 중의 4-메톡시니코틴산(31 mg, 0.208 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(0.067 mg, 0.522 mmol) 및 HATU(99 mg, 0.261 mmol)를 실온에서 가하고, 30분 동안 교반하였다. 그 다음, *tert*-부틸 1-((4-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(80 mg, 0.174 mmol)를 가하고, 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후, 반응 혼합물을 얼음 물(30 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 용액(50 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 역상 prep-HPLC로 정제하여 *tert*-부틸 1-((4-(2,6-디플루오로-4-(4-메톡시니코틴아미도)페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(15 mg, 14.5%)를 미백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.69(s,

1H), 8.62(s, 1H), 8.61(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.53(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.74(d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 7.56(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.27(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.62(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.64(m, 1H), 1.59-1.56(m, 2H), 1.41-1.37(m, 2H), 1.31(s, 9H); LCMS: m/z 594.32 $[M+H]^+$.

[0930] 단계 5: *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로폭시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시니코틴아미드

[0931] THF(2.5 mL) 중의 *tert*-부틸 1-((4-(2,6-디플루오로-4-(4-메톡시니코틴아미도)페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(0.170 g, 0.286 mmol)의 교반된 용액에 $LiAlH_4$ (0.286 mL, 0.286 mmol, THF 중의 1 M)를 0°C에서 가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 포화 황산나트륨 용액(20 mL)에 붓고, EtOAc(20 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 용액(50 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 화합물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-(1-(하이드록시메틸)-5사이클로프로폭시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시니코틴아미드(16 mg, 10%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.69(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.61(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.50(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.75(d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 7.42(s, 1H), 7.27(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.60(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.03(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.79(d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.02-0.96(m, 4H); LC-MS: m/z 524.55 $[M+H]^+$.

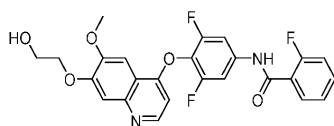
[0932] 실시예 133: *(S)*-4-메톡시-*N*-(2,3,5-트리플루오로-4-((6-((1-하이드록시프로판-2-일)옥시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)니코틴아미드



[0933]

[0934] 실시예 50 및 실시예 126과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{26}H_{22}F_3N_3O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 530.15 실측치 530.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.64(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.52(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.15-8.12(m, 1H), 7.65(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.31(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.74(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.93(t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.71-4.68(m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.69-3.67(m, 1H), 3.57-3.55(m, 1H), 1.31(d, $J = 6.0$ Hz, 3H). ^{19}F NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ -128.98(1F), -149.01(1F), -156.76(1F).

[0935] 실시예 134: *N*-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-2-플루오로벤즈아미드



[0936]

[0937] 실시예 121과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{25}H_{19}F_3N_2O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 485.12 실측치 485.10. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.93(s, 1H), 8.50(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.79-7.69(m, 3H), 7.65-7.63(m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.41-7.36(m, 2H), 6.62(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.96(t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.19(t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 3.88-3.83(m, 2H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -114.56(2F), -126.46(1F).

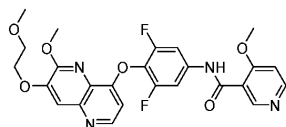
[0938] 실시예 135: *N*-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-(2,2-디플루오

시}아닐린(120 mg, 0.318 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash™ C18-I, 20-40 μ m, 40 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 중의 55% $\rightarrow$ 75% B; 유속: 45 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 4-클로로-N-(3,5-디플루오로-4-([6-메톡시-7-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘-4-일]옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드(110 mg, 67%)를 담황색 고체로서 수득하였다. $C_{24}H_{19}ClF_2N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 517.10, 519.10 실측치 517.25, 519.25.

[0949] 단계 4: 4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-([6-메톡시-7-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘-4-일]옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드

[0950] 디메틸 설폭사이드 중의 4-클로로-N-(3,5-디플루오로-4-([7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일]옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드(100 mg, 0.199 mmol) 및 사이클로프로판올(173 mg, 2.985 mmol)의 교반된 혼합물에 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(121 mg, 0.796 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 물(50 mL)로 실온에서 킨칭하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(80 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash™ C18-I, 20-40 μ m, 40 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 45% $\rightarrow$ 65% B; 유속: 45 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 4-사이클로프로폭시-N-(3,5-디플루오로-4-([6-메톡시-7-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘-4-일]옥시)페닐)피리딘-3-카복사미드(61 mg, 57%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{27}H_{24}F_2N_4O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 539.17 실측치 539.30. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57(s, 1H), 8.63(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.61(s, 1H), 8.56(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.69-7.64(m, 2H), 7.51(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.94(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.38-4.27(m, 2H), 4.13-4.09(m, 1H), 3.98(s, 3H), 3.82-3.70(m, 2H), 3.35(s, 3H), 1.02-0.70(m, 4H). ¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.59(2F).

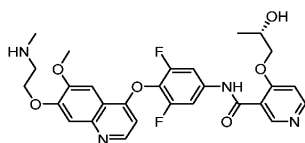
[0951] 실시예 137: N-(3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘-4-일]옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0952]

[0953] 실시예 136과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{25}H_{22}F_2N_4O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 513.15 실측치 513.10. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.61(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.56(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.77-7.67(m, 3H), 7.27(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.93(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.47-4.26(m, 2H), 3.98(d, *J* = 3.2 Hz, 6H), 3.84-3.70(m, 2H), 3.35(s, 3H). ¹⁹F NMR(377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.67(2F).

[0954] 실시예 138: N-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일]옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드

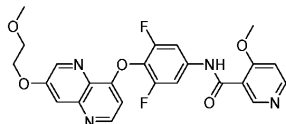


[0955]

[0956] 실시예 136과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $C_{24}H_{20}F_2N_4O_6$ 에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺, 499.10 실측치 499.20. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.61(d, *J* = 6.0 Hz, 1H),

8.56(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.72(d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 7.69(s, 1H), 7.27(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.92(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.97(t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.23(t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.98(d, $J = 3.2$ Hz, 6H), 3.82-3.78(m, 2H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.67(2F).

[0957] 실시예 139: *N*-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드



[0958]

[0959] 단계 1: 3-브로모-5-(2-메톡시에톡시)피리딘

[0960] DMF(50 mL) 중의 5-브로모피리딘-3-올(5g, 28.74 mmol)의 교반된 용액에 아르곤 대기하에 Cs_2CO_3 (18.7 g, 57.47 mmol) 및 1-브로모-2-메톡시에탄(5.99 g, 43.10 mmol)을 실온에서 충전하였다. 수득된 반응 혼합물을 90℃로 2 시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다(TLC: 이동상: 30% EtOAc-헥산, Rf: 0.6, UV 가시광선). 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 얼음처럼 차가운 물에 붓고, 화합물을 EtOAc(3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 조합된 유기 층을 물(200 mL), 염수 용액(2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 3-브로모-5-(2-메톡시에톡시)피리딘(6 g, 90%)을 담황색 시럽으로서 수득하였다. 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 232.08$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.31-8.28(m, 2H), 7.73(t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.21(t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.67-3.65(m, 2H), 3.32(s, 3H).

[0961] 단계 2: 5-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-아민

[0962] 톨루엔(150 mL) 중의 3-브로모-5-(2-메톡시에톡시)피리딘(10 g, 43.08 mmol)의 교반된 용액에 디페닐메탄이민(11.7 g, 64.63 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.96 g, 4.31 mmol), BINAP(5.3 g, 8.61 mmol), NaOtBu (8.28 g, 86.17 mmol)를 실온에서 N_2 정화하에 가하였다. 수득된 반응 혼합물을 16시간 동안 90℃에서 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS로 모니터링하고, 출발 물질의 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 작은 패드를 통해 여과하고, EtOAc(100 mL)로 세척하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 THF(100 mL) 중에 용해시키고, 디옥산(20 mL) 중의 4 M HCl를 실온에서 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 미정제 반응 덩어리를 수득하였다. 미정제 덩어리를 염기성화를 위하여 DCM 중의 10% TEA(250 mL) 중에 용해시키고, 농축하여 미정제 생성물(2.5 g)을 수득하였다. 이 미정제 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: m/z 168 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0963] 단계 3: 7-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘-4-올

[0964] EtOH (10 mL) 중의 5-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-아민(1.2 g, 7.13 mmol)의 교반된 용액에 2-(에톡시메틸렌)-5,5-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(2.14 g, 10.7 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 반응 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후, 반응 혼합물을 EtOH(30 mL)로 희석하고, 여과하여 고체 덩어리를 수득하고, 이를 건조시켜 미백색 고체를 수득하였다. 수득된 고체를 225℃로 디페닐 에테르 중에서 30분 동안 가열하였다. 반응의 완료 후(TLC로 모니터링함), 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, pet 에테르(70 mL)로 희석하였다. pet 에테르를 디캔칭하고, 에틸 아세테이트(30 mL) 중에서 다시 교반하고, 여과하고, 건조시켜 7-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘-4-올 7(300 mg, 19%)을 미백색 고체로서 수득하였다. 구조를 2D NMR 분석으로 확인하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.63(s, 1H), 8.34(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.84(m, 1H), 7.32(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.10(d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.25(t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.73(t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.36(s, 3H); LC-MS: m/z 220.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0965] 단계 4: 8-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-3-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘

[0966] DMF(25 mL) 중의 7-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘-4-올(1 g, 4.54 mmol)의 교반된 용액에 1,2,3-트리플루오로-5-니트로벤젠(0.96 g, 5.4 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2.21 g, 6.811 mmol)을 실온에서 가하였다. 그 다음, 수득된 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후, 반응

혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 얼음처럼 차가운 물(100 mL) 후, 염수 용액(60 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 메탄올(30 mL) 중에 교반하고, 여과하고, 건조시켜 8-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-3-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘(510 mg, 31%)을 미백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.79(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.75(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.03(d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.00(d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.69(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.75(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.33-4.31(m, 2H), 3.88-3.86(m, 2H), 3.50(s, 3H); LC-MS: *m/z* 378 [M+H]⁺.

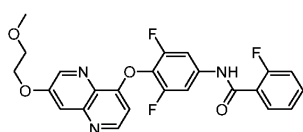
[0967] 단계 5: 3,5-디플루오로-4-((7-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)아닐린

[0968] EtOH(15 mL) 중의 8-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-3-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘(0.3 g, 0.79 mmol)의 교반된 용액에 철(0.24 g, 4.37 mmol) 및 농축 HCl(0.02 mL, 0.76 mmol)를 실온에서 가하였다. 그 다음, 수득된 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후, 반응 혼합물을 MeOH(20 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하여 3,5-디플루오로-4-((7-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)아닐린(310 mg, 미정제)을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: *m/z* 348 [M+H]⁺.

[0969] 단계 6: *N*-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드

[0970] DMF(5 mL)중의 3,5-디플루오로-4-((7-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)아닐린(0.12 g, 0.79 mmol)의 교반된 용액에 4-메톡시니코틴산(0.24 g, 4.37 mmol), HATU(328 mg, 1.58 mmol) 및 DIPEA(0.15 mL, 1.97 mmol)를 실온에서 가하였다. 수득된 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조건하에 90℃에서 3시간 동안 조사하였다. 반응의 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후, 반응 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고, 물(30 mL)로 세척하고. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물 MS-prep HPLC로 정제하여 *N*-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시피리딘-3-카복사미드(25 mg, 15%)를 담갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.70(s, 1H), 8.78(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.72(d, *J* = 5.2, 1H), 8.62(s, 1H), 8.61(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.85(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.76-7.73(m, 2H), 7.27(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.89(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.39-4.37(m, 2H), 3.96(s, 3H), 3.78-3.76(m, 2H), 3.35(s, 3H); LC-MS: *m/z* 483.12 [M+H]⁺.

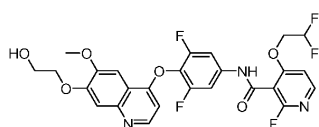
[0971] 실시예 140: *N*-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-메톡시에톡시)-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)페닐)-2-플루오로벤즈아미드



[0972]

[0973] 실시예 139와 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 미백색 고체. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.95(s, 1H), 8.78(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.72(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.85(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.77-7.61(m, 4H), 7.43-7.36(m, 2H), 6.90(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.39-4.37(m, 2H), 3.79-3.76(m, 2H), 3.35(s, 3H); LC-MS: *m/z* 470.14 [M+H]⁺.

[0974] 실시예 141: *N*-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-(2,2-디플루오로에톡시)-2-플루오로피리딘-3-카복사미드



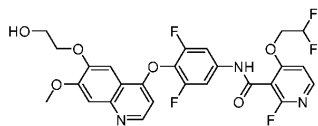
[0975]

[0976] 실시예 118과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. C₂₆H₂₀F₅N₃O₆에 대한 MS ESI 계산치[M + H]⁺,

566.13 실측치 566.05. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14(s, 1H), 8.50(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.70-7.60(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.37(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.65(d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.42-6.38(m, 1H), 4.95(t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.67-4.60(m, 2H), 4.20(t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 3.90-3.81(m, 2H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -71.64(1F), -126.15(4F).

[0977]

실시예 142: *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-(2-하이드록시에톡시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-(2,2-디플루오로에톡시)-2-플루오로피리딘-3-카복사미드



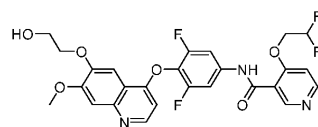
[0978]

[0979]

실시예 107 및 실시예 118과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 566.13 실측치 566.05. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13(s, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.69-7.61(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.37(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.65(d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.43-6.41(m, 1H), 4.92(t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.70-4.58(m, 2H), 4.20(t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 3.85-3.82(m, 2H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -71.64(1F), -126.15(4F).

[0980]

실시예 143: *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-(2-하이드록시에톡시)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-4-(2,2-디플루오로에톡시)피리딘-3-카복사미드



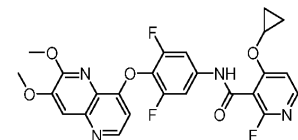
[0981]

[0982]

실시예 107과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 미백색 고체. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 548.14 실측치 548.15. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.64(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.76-7.66(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.36(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.44-6.41(m, 1H), 4.93(t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.62-4.59(m, 2H), 4.19(t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.97(s, 3H), 3.85-3.82(m, 2H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -125.88(2F), -126.48(2F).

[0983]

실시예 144: 4-사이클로프로폭시-*N*-(4-((6,7-디메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)-2-플루오로피리딘-3-카복사미드



[0984]

[0985]

단계 1: 5-[(5-브로모-6-메톡시피리딘-3-일)아미노]메틸리텐}-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온

[0986]

실온에서 프로판-2-올(1 L) 중의 5-브로모-6-메톡시피리딘-3-아민(63 g, 310.28 mmol) 및 5-(메톡시메틸리텐)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(69.32 g, 372.34 mmol)의 교반된 혼합물. 수득된 혼합물을 110°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 프로판-2-올(3 x 1 L)로 세척하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하여 5-[(5-브로모-6-메톡시피리딘-3-일)아미노]메틸리텐}-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(101 g, 91%)을 백색 고체로서 수득하였다. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 357.00, 359.00 실측치 356.95, 358.95. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 11.16(d, J = 14.0 Hz, 1H), 8.48(d, J = 14.0 Hz, 1H), 8.09(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85(d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 1.77(s, 6H).

[0987] 단계 2: 7-브로모-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-올

[0988] 실온에서 페닐 에테르(250 mL) 중의 5-{[(5-브로모-6-메톡시피리딘-3-일)아미노]메틸리덴}-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(30 g, 83.99 mmol)의 교반된 용액. 수득된 혼합물을 220℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 생성물을 페트롤륨 에테르의 첨가로 침전시켰다. 침전된 고체를 여과로 수집하고, 페트롤륨(5 x 2 L)으로 세척하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하여 7-브로모-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-올(17 g, 79%)을 갈색 황색 고체로서 수득하였다. $C_9H_7BrN_2O_2$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 254.97, 256.97 실측치 255.00, 257.00. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37-8.25(m, 1H), 8.12-7.85(m, 1H), 7.28-6.86(m, 1H), 3.97(s, 3H).

[0989] 단계 3: 3-브로모-8-클로로-2-메톡시-1,5-나프티리딘

[0990] 1,2-디클로로에탄(500 mL) 중의 7-브로모-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-올(26 g, 101.93 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(41.22 g, 203.86 mmol)의 교반된 혼합물에 포스포릴 트리클로라이드(18.75 g, 122.32 mmol)를 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응을 0℃에서 얼음으로 냉각하였다. 수득된 혼합물을 물(500 mL)로 희석하였다. 수득된 혼합물을 디클로로메탄(5 x 800 mL)으로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트(4/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하여 3-브로모-8-클로로-2-메톡시-1,5-나프티리딘(12 g, 43%)을 갈색 황색 고체로서 수득하였다. $C_9H_6BrClN_2O$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 273.94, 275.94 실측치 273.00, 275.00. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61(dd, $J = 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 8.48(d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.62(dd, $J = 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 3.97(s, 3H).

[0991] 단계 4: 3-브로모-8-클로로-2-메톡시-1,5-나프티리딘

[0992] 1-메틸-2-피롤리디논(150 mL) 중의 3-브로모-8-클로로-2-메톡시-1,5-나프티리딘(12 g, 43.87 mmol) 및 2,6-디플루오로-4-니트로페놀(9.22 g, 52.65 mmol)의 교반된 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(17.01 g, 131.62 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 140℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수득된 혼합물을 물(700 mL)로 희석하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 1 L)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(3 x 800 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하여 3-브로모-8-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-2-메톡시-1,5-나프티리딘(4 g, 22%)을 황색 고체로서 수득하였다. $C_{15}H_8BrF_2N_3O_4$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 411.97, 413.97 실측치 411.95, 413.95. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 8.00-7.95(m, 2H), 7.26(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.76(s, 3H).

[0993] 단계 5: 8-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,5-나프티리딘

[0994] *N,N*-디메틸포름아미드(50 mL) 중의 3-브로모-8-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-2-메톡시-1,5-나프티리딘(4 g, 9.71 mmol) 및 비스(피나콜레이트)디붕소(2.96 g, 11.65 mmol)의 교반된 혼합물에 칼륨 아세테이트(1.90 g, 19.41 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (CAS: 13965-03-2)(681 mg, 0.970 mmol)를 실온에서 질소 대기하에 가하였다. 수득된 혼합물을 100℃에서 질소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물 혼합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0995] 단계 6: 8-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-2-메톡시-1,5-나프티리딘-3-올

[0996] 과산화수소(20 mL) 및 테트라하이드로푸란(20 mL) 중의 8-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,5-나프티리딘(4 g, 8.71 mmol)의 교반된 혼합물에 아세트산(2.62 g, 43.55 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨(수성)으로 pH 8로 염기성화시켰다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 500 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄/메탄올

(10/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 8-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-2-메톡시-1,5-나프티리딘-3-올(1.5 g, 49%)을 황색 고체로서 수득하였다. $C_{15}H_9F_2N_3O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 350.05 실측치 350.10. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.86(s, 1H), 8.61(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36-8.28(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.28(d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.65(s, 3H).

[0997] 단계 7: 8-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-2,3-디메톡시-1,5-나프티리딘

[0998] *N,N*-디메틸포름아미드(5 mL) 중의 8-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-2-메톡시-1,5-나프티리딘-3-올(300 mg, 0.859 mmol) 및 탄산칼륨(238 mg, 1.722 mmol)의 교반된 혼합물에 요오드화메틸(146 mg, 1.029 mmol)을 실온에서 적가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 물(100 mL)로 희석하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트/에탄올(1/1/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 8-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-2,3-디메톡시-1,5-나프티리딘(150 mg, 48%)을 황색 고체로서 수득하였다. $C_{16}H_{11}F_2N_3O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 364.07 실측치 364.15. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02-7.91(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.16(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 3.75(s, 3H).

[0999] 단계 8: 4-[(6,7-디메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)옥시]-3,5-디플루오로아닐린

[1000] 실온에서 테트라하이드로푸란(2 mL) 및 물(1 mL) 중의 8-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-2,3-디메톡시-1,5-나프티리딘(150 mg, 0.413 mmol), 염화암모늄(110 mg, 2.065 mmol) 및 철 분말(115 mg, 2.065 mmol)의 교반된 혼합물. 수득된 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수득된 혼합물을 여과하고; 필터 케이크를 메탄올(3 x 10 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄/메탄올(15/1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유한 분획을 수집하고, 농축하고, 동결건조시켜 4-[(6,7-디메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)옥시]-3,5-디플루오로아닐린(100 mg, 72%)을 백색 고체로서 수득하였다. $C_{16}H_{13}F_2N_3O_3$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 334.09 실측치 334.10. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 6.74(d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.40-6.30(m, 2H), 4.20(s, 3H), 4.05(s, 3H).

[1001] 단계 9: 4-사이클로프로폭시-*N*-[4-[(6,7-디메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)옥시]-3,5-디플루오로페닐]-2-플루오로피리딘-3-카복사미드

[1002] 피리딘(1 mL) 중의 4-사이클로프로폭시-2-플루오로피리딘-3-카복실산(71 mg, 0.360 mmol) 및 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트릭소사트리프로스피란 2,4,6-트릭소사이드(1 mL)의 교반된 혼합물에 4-[(6,7-디메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)옥시]-3,5-디플루오로아닐린(100 mg, 0.300 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 다음 조건하에 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: WelFlash™ C18-I, 20-40 μ m, 120 g; 용리액 A: 물(+ 10 mmol/L 중탄산암모늄); 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 25분 동안 25% $\rightarrow$ 45% B; 유속: 60 mL/분; 검출기: UV 220/254 nm; 원하는 분획을 수집하고, 감압하에 농축하여 4-사이클로프로폭시-*N*-[4-[(6,7-디메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)옥시]-3,5-디플루오로페닐]-2-플루오로피리딘-3-카복사미드(80 mg, 52%)를 백색 고체로서 수득하였다. $C_{25}H_{19}F_3N_4O_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[M + H]^+$, 513.13 실측치 513.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10(s, 1H), 8.63(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78-7.54(m, 3H), 7.49(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.93(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22-4.10(m, 1H), 4.03-3.95(m, 6H), 0.99-0.69(m, 4H). ^{19}F NMR(377 MHz, DMSO- d_6) δ -72.07(1F), -126.22(2F).

[1003] 실시예 145: (S)-*N*-(3,5-디플루오로-4-((6-((1-하이드록시프로판-2-일)옥시)-7-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시니코틴아미드

COc1cc2nc3ccccc3n2c1Oc1cc(F)c(NC(=O)c2ccnc2)c(F)c1COc1cc2nc3cc(OCC4CC4)cnc3cc2cc1Oc1cc(F)c(NC(=O)c2ccnc2)c(F)c1

– 128 –

척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 층을 감압하에 농축하여 메틸 1-((5-아미노-3-메톡시피리딘-2-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(0.6 g, 67%)를 수득하였다. 미정제 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: 75%, m/z $[M+H]^+ = 239.13$.

[1015] 단계 3: 메틸 1-((8-하이드록시-3-메톡시-1,5-나프티리딘-2-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트

[1016] EtOH(20 mL) 중의 메틸 1-((5-아미노-3-메톡시피리딘-2-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트 4(2 g, 8.39 mmol)의 교반된 용액에 2-(에톡시메틸렌)-5,5-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(2.34 g, 12.59 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득된 반응 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후, 반응 혼합물을 EtOH(30 mL)로 희석하고, 여과하여 고체 덩어리를 수득하고, 이를 건조시켜 미백색 고체를 수득하였다. 수득된 고체를 225℃로 디페닐 에테르 중에서 30분 동안 가열하였다. 반응의 완료 후(TLC로 모니터링함), 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, pet 에테르(100 mL)로 희석하였다. pet 에테르를 디캔팅하고, 에틸 아세테이트(50 mL) 중에서 다시 교반하고, 여과하고, 건조시켜 메틸 1-((8-하이드록시-3-메톡시-1,5-나프티리딘-2-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(600 mg, 40%)를 갈색 고체로서 수득하였다. 구조를 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.55(br s, 1H), 7.78(br s, 1H), 7.28(s, 1H), 6.07(br s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.57(s, 3H), 1.55-1.52(m, 2H), 1.30-1.27(m, 2H); LC-MS: 93.27%, m/z 291.13 $[M+H]^+$.

[1017] 단계 4: 메틸 1-((8-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-3-메톡시-1,5-나프티리딘-2-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트

[1018] ACN(25 mL) 중의 1-((8-하이드록시-3-메톡시-1,5-나프티리딘-2-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(1.6 g, 5.51 mmol)의 교반된 용액에 1,2,3-트리플루오로-5-니트로벤젠(0.75 mL, 6.61 mmol) 및 Cs_2CO_3 (3.59 g, 11.02 mmol)을 실온에서 가하였다. 그 다음, 수득된 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 작은 패드를 통해 여과하고, EtOAc(100 mL)로 세척하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 에틸 아세테이트(100 mL) 중에 용해시키고, 유기 층을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 미정제 화합물을 수득하고, 이를 pet-에테르 및 에틸 아세테이트를 용리액으로서 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 1-((8-(2,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-3-메톡시-1,5-나프티리딘-2-일)옥시)사이클로 프로판-1-카복실레이트(1.0 g, 40%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.69(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.94-7.89(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.10(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.01(s, 3H), 3.59(s, 3H), 1.33-1.30(m, 2H), 1.24-1.19(m, 2H); LC-MS: 96.98%, m/z 448.2 $[M+H]^+$.

[1019] 단계 5: 메틸 1-((8-(4-아미노-2,6-디플루오로페녹시)-3-메톡시-1,5-나프티리딘-2-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트

[1020] 에탄올(20 mL) 및 물(4 mL) 중의 메틸 1-((3-메톡시-5-니트로피리딘-2-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(0.9 g, 2.012 mmol)의 교반된 용액에 철 분말(0.56 g, 10.05 mmol) 및 염화암모늄(1.07 g, 20.11 mmol)을 가하였다. 수득된 반응 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 반응의 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 출발 물질의 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 작은 패드를 통해 여과하고, EtOAc(100 mL)로 세척하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 에틸 아세테이트(300 mL) 중에 용해시키고, 유기 층을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 층을 농축하여 메틸 1-((5-아미노-3-메톡시피리딘-2-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(0.65 g, 77%)를 미백색 고체로서 수득하였다. 미정제 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.54(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 6.71(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.40(d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 5.78(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.56(s, 3H), 1.56-1.52(m, 2H), 1.37-1.34(m, 2H); LC-MS: 98.76%, m/z $[M+H]^+ = 418.19$.

[1021] 단계 6: 메틸 1-((8-(2,6-디플루오로-4-(4-메톡시니코틴아미도)페녹시)-3-메톡시-1,5-나프티리딘-2-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트

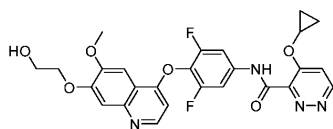
[1022] DCM(15 mL) 중의 메틸 1-((5-아미노-3-메톡시피리딘-2-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(0.6 g, 1.43 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(0.59 mL, 3.59 mmol) 및 4-메톡시니코틴오일 클로라이드(0.247 g, 1.43 mmol)를

0℃에서 가하였다. 수득된 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 출발 물질의 완료 후, 반응 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석하고, 유기 층을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 층을 감압하에 농축하여 메틸 1-((8-(2,6-디플루오로-4-(4-메톡시니코틴아미도)페닐)-3-메톡시-1,5-나프티리딘-2-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(0.35 g, 44%)를 미백색 고체로서 수득하였다. 미정제 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.65(br s, 1H), 8.62-8.58(m, 3H), 7.73-7.68(m, 3H), 7.26(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.91(d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.99(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.57(s, 3H), 1.50-1.49(m, 2H), 1.35-1.33(m, 2H); LC-MS: 96.36%, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 553.26$.

[1023] 단계 7: *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로폭시)-7-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시니코틴아미드

[1024] THF(5 mL) 중의 메틸 1-((8-(2,6-디플루오로-4-(4-메톡시니코틴아미도)페닐)-3-메톡시-1,5-나프티리딘-2-일)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(0.35 g, 0.63 mmol)의 교반된 용액에 LAH(0.63 mL, 1.267 mmol)(THF 중의 2 M 용액)를 -78℃에서 가하였다. 수득된 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 출발 물질의 완료 후, 반응 혼합물을 얼음 물(0.5 mL) 후, 1 N 수산화나트륨(1 mL)으로 0℃에서 쉼차하였다. 얼음 물(10 mL)을 다시 가하고, 반응 혼합물을 셀라이트의 작은 패드를 통해 여과하고, EtOAc(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 감압하에 농축하여 미정제 화합물을 수득하고, 이를 prep HPLC로 정제하여 *N*-(3,5-디플루오로-4-((6-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로폭시)-7-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)옥시)페닐)-4-메톡시 니코틴아미드(53 mg, 15%)를 미백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.59(br s, 1H), 8.62-8.56(m, 3H), 7.72-7.67(m, 3H), 7.26(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.93(d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.09(t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.81(d, J = 5.6 Hz, 2H), 0.91-0.89(m, 4H); LC-MS: 98.55%, m/z 525.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

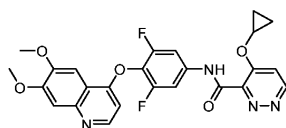
[1025] 실시예 148: 4-사이클로프로폭시-*N*-(3,5-디플루오로-4-((7-(2-하이드록시에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)피리다진-3-카복사미드



[1026]

[1027] 실시예 120과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 525.15 실측치 525.20. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.25(s, 1H), 9.26(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.83-7.79(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.45(s, 1H), 6.64(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.97(t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.24-4.13(m, 3H), 3.98(s, 3H), 3.88-3.84(m, 2H), 0.96-0.88(m, 2H), 0.82-0.75(m, 2H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.31(2F).

[1028] 실시예 149: 4-사이클로프로폭시-*N*-(4-((6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)피리다진-3-카복사미드



[1029]

[1030] 실시예 120과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다. 백색 고체. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS ESI 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 495.14 실측치 495.25. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.25(s, 1H), 9.26(d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.51(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85-7.78(m, 2H), 7.78(d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.44(s, 1H), 6.64(d, J = 5.2 Hz,

1H), 4.21-4.17(m, 1H), 3.97(s, 6H), 0.96-0.88(m, 2H), 0.81-0.79(m, 2H). ¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-d₆) δ -126.32(2F).

[1031] II. 생물학적 평가

[1032] 실시예 1a: MET 이동성 변화 검정

[1033] 형광 기반 미세유체 이동성 변화 검정을 사용하여 MET 키나제 활성의 소분자 억제제를 평가하였다. 기질 펩타이드, FLPeptide30(5-FAM-KKKKEEYFFF-CONH₂)(Perkin Elmer, 760430)로의 포스포릴 전달 동안 MET는 ATP로부터의 ADP 생성을 촉매한다. 0.625 nM의 MET 효소(Carna Biosciences, 08-151)는 50 mM HEPES, 1 mM EGTA, 0.01% Brij-35, 0.05% BSA, 및 2 mM DTT를 함유하는 버퍼 중의 10 mM MgCl₂ 및 1.5 μM 기질 펩타이드와 함께 제조하고, 반응 시작 전에 실온에서 30분 동안 사전 배양하였다. 100 μM ATP를 가하여 반응을 시작하였다. 이동성 변화 검정은 60분 키나제 반응 후, 형광 표지된 펩타이드(기질 및 포스포릴화된 생성물)를 전기영동적으로 분리한다. 반응을 0.5 M EDTA의 첨가로 종결시켰다. 기질 및 생성물 둘 다를 측정하고, 이들 값의 비를 사용하여 LabChip EZ 리더(Perkin Elmer)에 의한 생성물에 대한 기질의 전환율(%)을 생성하였다. 도트매틱스 놀리지 솔루션 스테디스(Dotmatics Knowledge Solutions Studies) 곡선 피팅 환경(Dotmatics, 영국 비숍스 스토포드 소재, CM23)을 사용하는 전환 비의 억제제를 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하고, 표 2에 기재한다.

[1034] 실시예 1b: MET D1228N 이동성 변화 검정

[1035] 형광 기반 미세유체 이동성 변화 검정을 사용하여 MET D1228N 키나제 활성의 소분자 억제제를 평가하였다. 기질 펩타이드, FLPeptide30(5-FAM-KKKKEEYFFF-CONH₂)(Perkin Elmer, 760430)로의 포스포릴 전달 동안 MET D1228N은 ATP로부터의 ADP 생성을 촉매한다. 0.313 nM의 MET D1228N 효소(Signalchem, M52-121G)는 50 mM HEPES, 1 mM EGTA, 0.01% Brij-35, 0.05% BSA, 및 2 mM DTT를 함유하는 버퍼 중의 10 mM MgCl₂ 및 1.5 μM 기질 펩타이드와 함께 제조하고, 반응 시작 전에 실온에서 30분 동안 사전 배양하였다. 100 μM ATP를 가하여 반응을 시작하였다. 이동성 변화 검정은 60분 키나제 반응 후, 형광 표지된 펩타이드(기질 및 포스포릴화된 생성물)를 전기영동적으로 분리한다. 반응을 0.5 M EDTA의 첨가로 종결시켰다. 기질 및 생성물 둘 다를 측정하고, 이들 값의 비를 사용하여 LabChip EZ 리더(Perkin Elmer)에 의한 생성물에 대한 기질의 전환율(%)을 생성하였다. 도트매틱스 놀리지 솔루션 스테디스 곡선 피팅 환경(Dotmatics, 영국 비숍스 스토포드 소재, CM23)을 사용하는 전환 비의 억제제를 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하고, 표 2에 기재한다.

[1036] 실시예 1c: CellTiter-Glo 세포 생존성 검정

[1037] Ba/F3-TPR-MET 및 Ba/F3-TPR-MET-D1228N 세포를 90 μL 성장 배지에서 96 웰 플레이트에 웰당 3000개의 세포로 시딩하고, 밤새 37℃에서 5% CO₂와 함께 배양하도록 하였다. 다음 날, 화합물을 DMSO 중에서 9점 3배 희석으로 10 mM 최고 용량으로부터 연속 희석하였다. 성장 배지 중에 10배 희석 후, 추가 10배 희석을 세포 플레이트에 100 μL의 최종 부피 및 0.1% DMSO로 만들었다. 화합물 및 세포를 함께 72시간 동안 37℃에서 5% CO₂와 함께 배양하였다. CellTiter-Glo® 2.0 검정은 ATP를 정량함으로써 배양 중의 생존 세포의 수를 결정하고, 이는 대사적으로 활성인 세포의 존재를 나타낸다. 발광 판독은 배양 중의 생존 세포의 수에 직접적으로 비례한다. CellTiter-Glo 시약(Promega, G9243) 및 세포 플레이트를 실온으로 적어도 15분 동안 평형을 유지하도록 한 다음, CellTiter-Glo 100 μL를 각각의 웰에 배지에 대한 시약의 1:1 비로 가하였다. 빛으로부터 보호된 실온에서 30분 동안 배양하기 전에 샘플을 셰이커에 2분 동안 넣었다. 발광을 퍼킨 엘머 엔비전(Perkin Elmer Envision) 플레이트 리더 2105에서 판독하고, 도트매틱스 놀리지 솔루션 스테디스 곡선 피팅 환경(Dotmatics, 영국 비숍스 스토포드 소재, CM23) 내에서 IC₅₀ 값을 계산하는데 사용하고, 표 2에 기재한다.

[1038] 예시적인 화합물에 대한 대표적인 데이터는 표 2에 기재된다.

표 2

#	MET	MET-D1228N	Ba/F3-TPR-MET	Ba/F3-TPR-MET-D1228N
1	A	A	A	A
2	A	A	C	B
3	A	A	A	B
4	A	A	B	B
5	A	A	A	A
6	A	A	B	B
7	A	A	C	B
8	A	A	B	B
9	A	A	B	A
10	A	A	A	A
11	A	A	NT	NT
12	A	A	A	A
13	A	A	B	A
14	A	A	B	B
15	A	A	B	B
16	A	A	B	B
17	A	A	A	A
18	A	A	B	A
19	A	A	D	D
20	A	A	A	A

[1039]

#	MET	MET-D1228N	Ba/F3-TPR-MET	Ba/F3-TPR-MET-D1228N
21	A	A	B	B
22	A	A	B	B
23	A	A	B	A
24	A	A	B	A
25	A	A	B	B
26	A	A	NT	NT
27	A	A	B	B
28	A	A	A	A
29	A	A	A	A
30	A	A	A	A
31	A	A	B	B
32	A	A	B	B
33	A	A	NT	NT
34	A	A	B	A
35	A	A	B	B
36	A	A	B	B
37	A	A	B	B
38	A	A	D	D
39	A	A	B	A
40	A	A	B	B
41	A	A	B	A
42	A	A	B	A
43	A	A	A	A
44	A	A	B	B
45	A	A	B	B
46	A	A	A	A
47	A	A	B	B
48	A	A	NT	NT
49	A	A	B	B
50	A	A	A	A
51	A	A	B	A
52	A	A	B	B
53	A	A	A	A
54	A	A	A	A
55	A	A	B	A
56	A	A	A	A
57	A	A	B	B

[1040]

#	MET	MET-D1228N	Ba/F3-TPR-MET	Ba/F3-TPR-MET-D1228N
58	A	A	A	A
59	A	A	A	A
60	A	A	A	A
61	A	A	A	A
62	A	A	A	A
63	A	A	B	B
64	A	A	B	B
65	A	A	B	A
66	A	A	B	B
67	A	A	B	B
68	A	A	B	A
69	A	A	A	A
70	A	A	B	B
71	A	A	B	B
72	A	A	B	A
73	A	A	A	A
74	A	A	B	B
75	A	A	A	A
76	A	A	B	B
77	A	A	A	A
78	A	A	B	B
79	A	A	B	B
80	A	A	B	A
81	A	A	A	A
82	A	A	B	B
83	A	A	NT	NT
84	A	A	B	A
85	A	A	B	B
86	A	A	B	B
87	A	A	A	A
88	A	A	B	A
89	A	A	B	B
90	A	A	B	A
91	A	A	A	A
92	A	A	B	B
93	A	A	A	A
94	A	A	A	A

[1041]

#	MET	MET-D1228N	Ba/F3-TPR-MET	Ba/F3-TPR-MET-D1228N
95	A	A	B	B
96	A	A	B	B
97	A	A	A	A
98	A	A	A	A
99	A	A	A	A
100	A	A	B	A
101	A	A	B	B
102	A	A	B	B
103	A	A	C	B
104	A	A	C	B
105	A	A	B	A
106	A	A	A	A
107	A	A	A	A
108	A	A	C	C
109	A	A	A	A
110	A	A	A	A
111	A	A	A	A
112	A	A	B	B
113	A	A	A	A
114	A	A	B	B
115	A	A	A	A
116	A	A	A	A
117	A	A	A	A
118	A	A	A	A
119	A	A	B	B
120	A	A	B	B
121	A	A	A	A
122	A	A	A	A
123	A	A	A	A
124	A	A	A	A
125	A	A	A	A
126	A	A	A	A
127	A	A	A	A
128	A	A	A	A
129	A	A	A	A
130	A	A	B	A
131	A	A	A	A

[1042]

#	MET	MET-D1228N	Ba/F3-TPR-MET	Ba/F3-TPR-MET-D1228N
132	A	A	A	A
133	A	A	A	A
134	A	A	A	A
135	A	A	A	A
136	A	A	A	A
137	A	A	A	A
138	A	A	A	A
139	A	A	A	A
140	A	A	A	A
141	A	A	A	A
142	A	A	A	A
143	A	A	A	A
144	A	A	A	A
145	A	A	A	A
146	A	A	A	A
147	A	A	A	A
148	A	A	A	A
149	A	A	B	A

[1043]

[1044] 주의: 생화학적 검정 IC₅₀ 데이터 및 세포 검정 EC₅₀ 데이터는 하기 범위 내에서 지정된다:

[1045] A: $\leq 0.10 \mu\text{M}$

[1046] B: $> 0.10 \mu\text{M}$ 내지 $\leq 1.0 \mu\text{M}$

[1047] C: $> 1.0 \mu\text{M}$ 내지 $\leq 10 \mu\text{M}$

[1048] D: $> 10 \mu\text{M}$

[1049] NT: 시험되지 않음

[1050] III. 약제학적 제형의 제조

[1051] 실시예 1: 경구 캡슐

[1052] 활성 성분은 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 활성 성분 1-1000 mg을 전분 또는 다른 적합한 분말 블렌드와 혼합하여 경구 투여용 캡슐을 제조한다. 혼합물을 경구 투여에 적합한 경질 젤라틴 캡슐과 같은 경구 투여량 단위로 통합한다.

[1053] 실시예 2: 주사용 용액

[1054] 활성 성분은 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이고, 이를 50 mg-eq/mL의 농도의 참기름 중의 용액으로서 제제화한다.

[1055] 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 오직 예시적인 목적을 위한 것이고, 당업자에게 제시된 다양한 변형 또는 변화는 본 명세서의 취지 및 범위 및 첨부된 청구범위 내에 포함된다.