(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0012188
(43) 공개일자 2025년01월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7000144(분할)
(22) 출원일자(국제) 2019년11월08일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2023-7033977
원출원일자(국제) 2019년11월08일
심사청구일자 2023년10월05일
(85) 번역문제출일자 2025년01월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/060578
(87) 국제공개번호 WO 2020/097537
국제공개일자 2020년05월14일
(30) 우선권주장
PCT/CN2018/114788 2018년11월09일 중국(CN)

(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
말호트라, 수샨트
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크.
도, 스티븐
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크.
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **축합 고리 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 Ras 단백질의 억제에 사용되는 본원에 더 상세된 바와 같은 화학식 (I)의 축합 고리 화합물, 및 이 화합물을 포함하는 조성물 및 이의 투여에 의한 치료 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
테레트, 잭
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크.
신, 지안펭
중국 100176 베이징 베이징 타이헤 로드 6 파마론 베이징 코., 엘티디.

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (17)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 합성 방법의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 11월 9일로 출원된 국제 출원 제PCT/CN2018/114788호의 우선권을 주장하며, 이것은 그 전문이 본원에 참조로 원용된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 K-Ras, H-Ras 및 N-Ras와 같은 Ras 단백질의 억제에 사용되는 본원에 더 상세된 바와 같은 화학식 (I)의 축합 고리 화합물, 및 이 화합물을 포함하는 조성물 및 이의 투여에 의한 치료 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] Ras는 중심적인 성장 신호전달 경로에 대한 뉴클레오타이드-의존적 스위치로서 기능하는 작은 GTP-결합 단백질이다. 세포외 신호에 반응하여, Ras는 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자(GEF: nucleotide exchange factor), 특히 SOS1 단백질에 의해 촉매화되어 GDP-결합된 (Ras^{GDP})로부터 GTP-결합된 (Ras^{GTP}) 상태로 전환된다. 활성 Ras^{GTP}는 Raf, PI3K 및 Ral 구아닌 뉴클레오타이드 분리 자극물질을 포함하는 효과기와의 이의 직접적인 상호작용을 통해 이의 다양한 성장-자극 기능을 매개한다. 이후, Ras의 고유한 GTPase 활성은 GTP를 GDP로 가수분해하여 Ras 신호전달을 종결시킨다. Ras GTPase 활성은 뉴로피브로민 1 종양 억제자를 포함하여 GTPase-활성화 단백질(GAP: GTPase-activating protein)과의 이의 상호작용에 의해 추가로 가속될 수 있다.

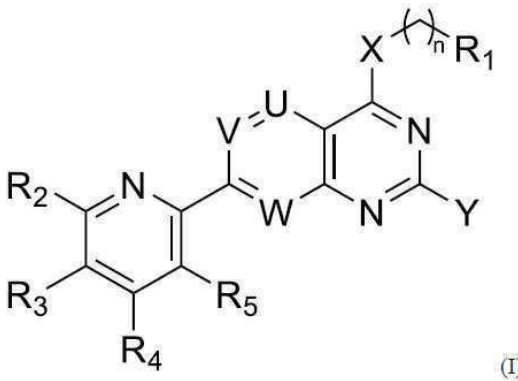
[0006] 돌연변이체 Ras는 감소된 GTPase 활성을 갖고, 이는 이의 활성화된 입체형태를 연장시켜 Ras-의존적 신호전달 및 암 세포 생존 또는 성장을 촉진한다. GAP와 상호작용하거나 GTP를 다시 GDP로 전환시키는 이의 능력에 영향을 미치는 Ras에서의 돌연변이는 단백질의 활성화를 연장시키고 결과적으로 세포가 계속 성장하고 분열함을 알려주는 세포에 대한 연장된 신호를 발생시킨다. 이들 신호가 세포 성장 및 분열을 발생시키므로, 과활성 RAS 신호전달은 궁극적으로 암으로 이어질 수 있다. RAS의 3개의 주요 동형단백질(H-Ras, N-Ras 또는 K-Ras) 유전자 중 어느 하나의 돌연변이는 인간 종양발생에서 흔한 사건이다. 3개의 Ras 동형단백질(K, N 및 H) 중에서, K-Ras가 가장 흔히 돌연변이된다.

[0007] 가장 흔한 K-Ras 돌연변이는 P-루프에서의 G12 및 G13 잔기에서 및 Q61 잔기에서 발견되었다. G12C는 K-Ras 유전자의 흔한 돌연변이(글리신-12가 시스테인으로)이다. G12D 및 G13D는 다른 흔한 돌연변이이다. 암에서의 Ras의 돌연변이는 불량한 예후와 연관된다. 마우스에서의 종양형성 Ras의 불활성화는 종양을 수축시킨다. 따라서, Ras는 예외적으로 중요한 종양학 표적으로 널리 생각된다.

발명의 내용

[0008] 개시내용의 요약

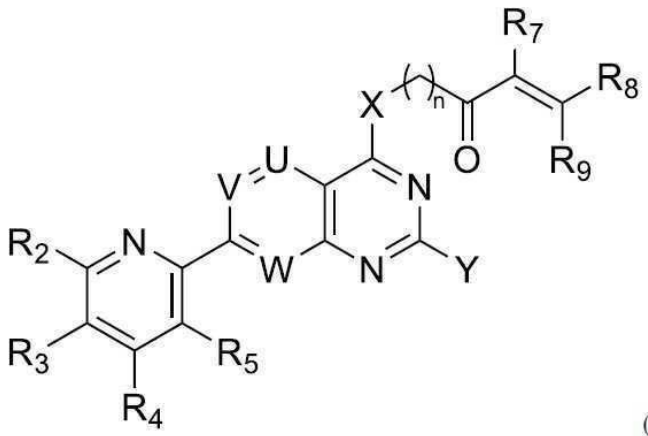
[0009] 일 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0010] (I)

[0011] 상기 식에서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, X, Y, U, V, W 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

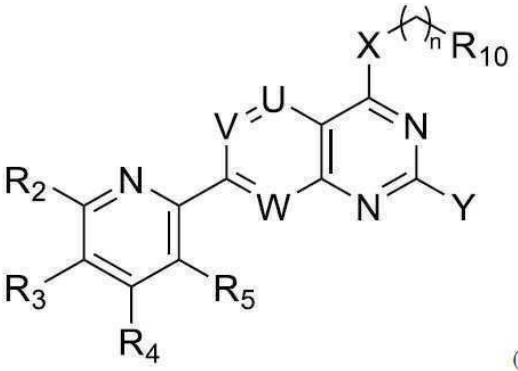
[0012] 본 개시내용의 다른 양태는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



[0013] (II)

[0014] 상기 식에서, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_8, R_9, X, Y, U, V, W 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

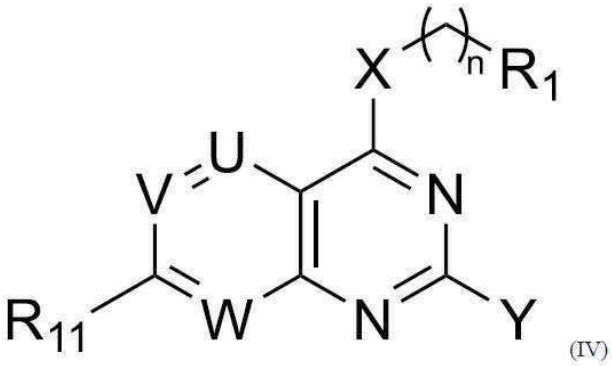
[0015] 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 또한 개시된다:



[0016] (III)

[0017] 상기 식에서, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{10}, X, Y, U, V, W 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

[0018] 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

[0019] 

(IV)

[0020] 상기 식에서, R_1, R_{11}, X, Y, U, V, W 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

[0021] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 또한 제공된다.

[0022] 다른 양태는 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 암의 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법을 포함한다.

[0023] 다른 양태는 돌연변이체 K-Ras G12C 단백질의 활성을 조절하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 돌연변이체 단백질을 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 반응시키는 단계를 포함한다.

[0024] 다른 양태는 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 개체에서 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 개체가 돌연변이를 갖는지를 결정하는 단계; 및 개체가 돌연변이를 갖는 것으로 결정되면, 치료학적 유효량의 본 발명의 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0025] 다른 양태는 종양 전이를 억제하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 치료학적 유효량의 본 발명의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 정의

[0027] 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다. 추가적으로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하도록 의도된다.

[0028] 용어 "알킬"은 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 일 예에서, 알킬 라디칼은 1개 내지 18개의 탄소 원자(C_{1-18})이다. 다른 예에서, 알킬 라디칼은 C_{1-12}, C_{1-10}, C_{1-8}, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, 또는 C_{1-3}이다. 알킬기의 예는 메틸(Me, $-CH_3$), 에틸(Et, $-CH_2CH_3$), 1-프로필(n-Pr, n-프로필, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-프로필(i-Pr, i-프로필, $-CH(CH_3)_2$), 1-부틸(n-Bu, n-부틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸-1-프로필(i-Bu, i-부틸, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸(s-Bu, s-부틸, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-메틸-2-프로필(t-Bu, t-부틸, $-C(CH_3)_3$), 1-펜틸(n-펜틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-펜틸($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-펜틸($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-2-부틸($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-부틸($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-메틸-1-부틸($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-1-부틸($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-헥실($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-헥실($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-메틸-2-펜틸($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-펜틸($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-메틸-2-펜틸($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-디메틸-2-부틸($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-디메틸-2-부틸($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$, 1-헵틸 및 1-옥틸을 포함한다.

[0029] 용어 "아미노"는 $-NH_2$를 지칭한다.

[0030] 용어 "알킬아미노"는 -NH-알킬을 지칭한다.

[0031] 용어 "디알킬아미노"는 -N(알킬)$_2$를 지칭한다.

[0032] 용어 "옥소"는 =O를 지칭한다.

[0033] 용어 "카복시"는 -C(=O)OH를 지칭한다.

[0034] 용어 "카바모일"은 -C(=O)NH_2를 지칭한다.

[0035] 용어 "알카노일"은 -C(=O)-알킬을 지칭한다.

[0036] 용어 "하이드록시알카노일"은 -C(=O)-하이드록시알킬을 지칭한다.

[0037] 용어 "알카노일아미노"는 -NH-C(=O)-알킬을 지칭한다.

[0038] 용어 "알콕시"는 -O-알킬을 지칭한다.

[0039] 용어 "알콕시알킬"은 1개의 알콕시 치환기로 치환된 알킬을 지칭한다.

[0040] 용어 "디알킬아미노 사이클로프로필"은 1개의 디알킬아미노 치환기로 치환된 사이클로프로필을 지칭한다.

[0041] 용어 "알킬설파닐"은 -S(=O)-알킬을 지칭한다.

[0042] 용어 "알킬설포닐"은 -S(=O)$_2$-알킬을 지칭한다.

[0043] 용어 "알킬설포닐아미노"는 -NH-S(=O)$_2$-알킬을 지칭한다.

[0044] 용어 "알킬티오"는 -S-알킬을 지칭한다.

[0045] 용어 "할로알킬티오"는 -S-할로알킬을 지칭한다.

[0046] 용어 "아미노알킬"은 1개의 아미노 치환기로 치환된 알킬을 지칭한다.

[0047] 용어 "카바모일알킬"은 1개의 카바모일 치환기로 치환된 알킬을 지칭한다.

[0048] 용어 "카복시알킬"은 1개의 카복시 치환기로 치환된 알킬을 지칭한다.

[0049] 용어 "시아노" 또는 "니트릴"은 -C≡N 또는 -CN을 지칭한다.

[0050] 용어 "시아노알킬"은 1개의 시아노 치환기로 치환된 알킬을 지칭한다.

[0051] 용어 "할로알콕시"는 -O-할로알킬을 지칭한다.

[0052] 용어 "헤테로사이클릴아미노"는 -NH-헤테로사이클릴을 지칭한다.

[0053] 용어 "하이드록시"는 -OH를 지칭한다.

[0054] 용어 "하이드록시알킬"은 1개의 하이드록시 치환기로 치환된 알킬을 지칭한다.

[0055] 용어 "알켄일"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 대안적으로, "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 일 예에서, 알켄일 라디칼은 2개 내지 18개의 탄소 원자(C_{2-18})이다. 다른 예에서, 알켄일 라디칼은 C_{2-12}, C_{2-10}, C_{2-8}, C_{2-6}, 또는 C_{2-3}이다. 예는 에테닐 또는 비닐(-CH=CH_2), 프로프-1-엔일(-CH=$CHCH_3$), 프로프-2-엔일(-CH_2CH=CH_2), 2-메틸프로프-1-엔일, 부트-1-엔일, 부트-2-엔일, 부트-3-엔일, 부타-1,3-디엔일, 2-메틸부타-1,3-디엔, 헥스-1-엔일, 헥스-2-엔일, 헥스-3-엔일, 헥스-4-엔일 및 헥사-1,3-디엔일을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0056] 용어 "알킨일"은 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 일 예에서, 알킨일 라디칼은 2개 내지 18개의 탄소 원자(C_{2-18})이다. 다른 예에서, 알킨일 라디칼은 C_{2-12}, C_{2-10}, C_{2-8}, C_{2-6}, 또는 C_{2-3}이다. 예는 에티닐(-C≡CH), 프로프-1-인일(-C≡CCH_3), 프로프-2-인일(프로파길, -CH_2C≡CH), 부트-1-인일, 부트-2-인일 및 부트-3-인일을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0057] 용어 "알킬렌"은 모 알칸의 동일한 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터의 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유래된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 포화, 분지쇄 또는 직쇄 탄화수소기를 지칭한다. 일 예에서, 2가 알킬렌기는 1개 내지 18개의 탄소 원자(C_{1-18})이다. 다른 예에서, 2가 알킬렌기는 C_{1-12}, C_{1-10}, C_{1-8}, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, 또는 C_{1-3}

이다. 알킬렌기의 예는 메틸렌(-CH_2-), 1,1-에틸(-CH(CH_3)-), (1,2-에틸(-CH_2CH_2-), 1,1-프로필(-CH(CH_2CH_3)-), 2,2-프로필(-C(CH_3)$_2$-), 1,2-프로필(-CH(CH_3)CH_2-), 1,3-프로필(-$CH_2CH_2CH_2$-), 1,1-디메틸에티-1,2-일(-C(CH_3)$_2CH_2$-), 1,4-부틸(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-) 등을 포함한다.

[0058] 용어 "아릴"은, 하나 이상의 기에 축합 되든지 또는 아니든지, 지정된 탄소 원자의 수 또는 수가 지정되지 않으면 14개 이하의 탄소 원자를 갖는 탄소환식 방향족 기를 지칭한다. 일 예는 6개 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴기를 포함한다. 다른 예는 6개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴기를 포함한다. 아릴기의 예는 페닐, 나프틸, 바이페닐, 페난트레닐, 나프타세닐, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈레닐, 1H-인데닐, 2,3-디하이드로-1H-인데닐 등을 포함한다(예를 들어, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed.) 제13판. 표 7-2 [1985] 참조). 특정 아릴은 페닐이다.

[0059] 용어 "사이클로알킬"은 포화 탄화수소 고리 기를 지칭한다. 사이클로알킬은 단환식, 이환식, 삼환식, 스피로 및 브리징된 포화 고리 시스템을 포괄한다. 일 예에서, 사이클로알킬기는 3개 내지 12개의 탄소 원자(C_{3-12})이다. 다른 예에서, 사이클로알킬은 C_{3-7}, C_{3-8}, C_{3-10}, 또는 C_{5-10}이다. 다른 예에서, 단환으로서의 사이클로알킬기는 C_{3-8}, C_{3-6}, 또는 C_{5-6}이다. 다른 예에서, 이환으로서의 사이클로알킬기는 C_7-C_{12}이다. 다른 예에서, 스피로 시스템으로서의 사이클로알킬기는 C_{5-12}이다. 단환식 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실 및 사이클로도데실을 포함한다. 7개 내지 12개의 고리 원자를 갖는 이환식 사이클로알킬의 예시적인 배열은 [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 고리 시스템을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예시적인 브리징된 이환식 사이클로알킬은 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄 및 바이사이클로[3.2.2]노난을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 스피로사이클로알킬의 예는 스피로[2.2]펜탄, 스피로[2.3]헥산, 스피로[2.4]헵탄, 스피로[2.5]옥탄 및 스피로[4.5]데칸을 포함한다.

[0060] 용어 "사이클로알켄일"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 비방향족, 탄화수소 고리 기를 지칭한다. 사이클로알켄일은 단환식, 이환식, 삼환식, 스피로 또는 브리징된 포화 고리 시스템을 포괄한다. 단환식 사이클로알켄일의 예는 1-사이클로펜트-1-엔일, 1-사이클로펜트-2-엔일, 1-사이클로펜트-3-엔일, 1-사이클로헥스-1-엔일, 1-사이클로헥스-2-엔일, 1-사이클로헥스-3-엔일 및 사이클로헥사디에닐을 포함한다. 7개 내지 12개의 고리 원자를 갖는 이환식 사이클로알켄일의 예시적인 배열은 [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 고리 시스템을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예시적인 브리징된 이환식 사이클로알켄일은 바이사이클로[2.2.1]헵텐, 바이사이클로[2.2.2]옥텐 및 바이사이클로[3.2.2]노넨을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 스피로 사이클로알킬의 예는 스피로[2.2]펜텐, 스피로[2.3]헥센, 스피로[2.4]헵텐, 스피로[2.5]옥텐 및 스피로[4.5]데센을 포함한다.

[0061] 용어 "헤테로사이클릭 기", "헤테로사이클릭", "헤테로사이클", "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클로"는 상호 교환되어 사용되고, 3개 내지 20개의 고리 원자를 갖는 임의의 단환식, 이환식, 삼환식, 스피로 또는 브리징된, 포화, 부분 포화 또는 불포화, 비방향족 고리 시스템을 지칭하고, 여기서 고리 원자는 탄소이고, 고리 또는 고리 시스템에서의 적어도 1개의 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 이종원자이다. 사이클릭 시스템의 임의의 고리 원자가 이종원자이면, 그 시스템은 분자의 나머지에 대한 사이클릭 시스템의 부착 점과 무관하에 헤테로사이클이다. 일 예에서, 헤테로사이클릴은 3개 내지 11개의 고리 원자("구성원")를 포함하고, 단환, 이환, 삼환, 스피로 및 브리징된 고리 시스템을 포함하고, 여기서 고리 원자는 탄소이고, 고리 또는 고리 시스템에서의 적어도 1개의 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 이종원자이다. 다른 예에서, 헤테로사이클릴은 4개 내지 10개 또는 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함한다. 일 예에서, 헤테로사이클릴은 1개 내지 4개의 이종원자를 포함한다. 일 예에서, 헤테로사이클릴은 1개 내지 3개의 이종원자를 포함한다. 다른 예에서, 헤테로사이클릴은 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 1개 내지 2개, 1개 내지 3개 또는 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 3원 내지 7원 단환을 포함한다. 다른 예에서, 헤테로사이클릴은 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 1개 내지 2개, 1개 내지 3개 또는 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 4원 내지 6원 단환을 포함한다. 다른 예에서, 헤테로사이클릴은 3원 단환을 포함한다. 다른 예에서, 헤테로사이클릴은 4원 단환을 포함한다. 다른 예에서, 헤테로사이클릴은 5원 내지 6원 단환을 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 적어도 1개의 질소를 포함한다. 일 예에서, 헤테로사이클릴기은 0개 내지 3개의 이중 결합을 포함한다. 임의의 질소 또는 황 이종원자는 선택적으로 산화될 수 있고(예를 들어, NO, SO, SO_2), 임의의 질소 이종원자는 선택적으로 4급화될 수 있다(예를 들어,

$[NR_4]^+Cl^-$, $[NR_4]^+OH^-$). 헤테로사이클의 예는 옥시라닐, 아지리디닐, 티이라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 1,2-디티에타닐, 1,3-디티에타닐, 피롤리디닐, 디하이드로-1H-피롤릴, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로티에닐, 테트라하이드로티에닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 헥사하이드로티오피라닐, 헥사하이드로피리미디닐, 옥사지나닐, 티아지나닐, 티오자닐, 호모피페라지닐, 호모피페리디닐, 아제파닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 옥사제파닐, 디아제파닐, 1,4-디아제파닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 티아제파닐, 테트라하이드로티오피라닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 1,1-디옥소이소티아졸리디노닐, 1,1-디옥소이소티아졸릴, 옥사졸리디노닐, 이미다졸리디노닐, 4,5,6,7-테트라하이드로[2H]인다졸릴, 테트라하이드로벤조이미다졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]이미다졸릴, 티아지닐, 옥사지닐, 티아디아지닐, 옥사디아지닐, 디티아지닐, 디옥사지닐, 옥사티아지닐, 티아트리아지닐, 옥사트리아지닐, 디티아디아지닐, 이미다졸리닐, 디하이드로피리미딜, 테트라하이드로피리미딜, 1-피롤리닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 티아피라닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 디티아닐, 디티올라닐, 피리미디노닐, 피리미딘디오닐, 피리미딘-2,4-디오닐, 피페라지노닐, 피페라진디오닐, 피라졸리디닐이미다졸리닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3,6-디아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 6-아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵타닐, 아자바이사이클로[2.2.2]헥사닐, 2-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐, 8-아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐, 7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄, 아자스피로[3.5]노나닐, 아자스피로[2.5]옥타닐, 아자스피로[4.5]데카닐, 1-아자스피로[4.5]데칸-2-온일, 아자스피로[5.5]운데카닐, 테트라하이드로인돌릴, 옥타하이드로인돌릴, 테트라하이드로이소인돌릴, 테트라하이드로인다졸릴, 1,1-디옥소헥사하이드로티오피라닐이다.

[0062] 용어 "메틸헤테로사이클릴"은 메틸기로 치환된 헤테로사이클릴을 지칭한다.

[0063] 용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 함유하는 임의의 단환식, 이환식, 삼환식 방향족 고리 시스템을 지칭하고, 예시적인 실시형태에서, 적어도 1개의 이종원자는 질소이다. 예를 들어, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed.) 제13판. 표 7-2 [1985]를 참조한다. 임의의 상기 헤테로아릴 고리가 아릴 고리에 축합된 임의의 이환식 기가 정의에 포함되고, 여기서 아릴 고리 또는 헤테로아릴 고리는 분자의 나머지에 연결된다. 일 실시형태에서, 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 원자가 질소, 황 또는 산소인 5원 내지 6원 단환식 방향족 기를 포함한다. 헤테로아릴기의 예는 티에닐, 푸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 티아트리아졸릴, 옥사트리아졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 테트라졸로[1,5-b]피리다지닐, 이미다졸[1,2-a]피리미디닐 및 푸리닐 및 벤조-축합된 유도체, 예를 들어 벤즈옥사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조이미다졸릴, 인다졸릴 및 인돌릴을 포함한다.

[0064] 특정 실시형태에서, 헤테로사이클릴기 또는 헤테로아릴기는 헤테로사이클릴기 또는 헤테로아릴기의 탄소 원자에서 부착된다. 예로서, 탄소 결합된 헤테로사이클릴기는 피리딘 고리의 2번, 3번, 4번, 5번 또는 6번 위치, 피리다진 고리의 3번, 4번, 5번 또는 6번 위치, 피리미딘 고리의 2번, 4번, 5번 또는 6번 위치, 피라진 고리의 2번, 3번, 5번 또는 6번 위치, 푸란, 테트라하이드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤 고리의 2번, 3번, 4번 또는 5번 위치, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸 고리의 2번, 4번 또는 5번 위치, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸 고리의 3번, 4번 또는 5번 위치, 아지리딘 고리의 2번 또는 3번 위치, 아제티딘 고리의 2번, 3번 또는 4번 위치, 퀴놀린 고리의 2번, 3번, 4번, 5번, 6번, 7번 또는 8번 위치 또는 이소퀴놀린 고리의 1번, 3번, 4번, 5번, 6번, 7번 또는 8번 위치에서의 결합 배열을 포함한다.

[0065] 소정의 실시형태에서, 헤테로사이클릴기 또는 헤테로아릴기는 N-부착된다. 예로서, 질소 결합된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기는 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 1번 위치, 이소인돌 또는 이소인돌린의 2번 위치, 모르폴린의 4번 위치 및 카바졸 또는 β-카볼린의 9번 위치에서의 결합 배열을 포함한다.

[0066] "축합된"은 본 발명의 화합물에서 기존의 고리 구조와 하나 이상의 원자(예를 들어, 탄소 또는 질소 원자)를 공유하는 본원에 기재된 임의의 고리 구조를 지칭한다.

[0067] 용어 "아실"은 화학식 -C(=O)-R로 표시된 카보닐 함유 치환기를 지칭하고, 여기서 R은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴과 같은 치환기이고, 알킬, 사이클로알킬, 아릴 및 헤테로사이클릴은 본원에 정의

된 바와 같다. 아실기는 알카노일(예를 들어, 아세틸), 아로일(예를 들어, 벤조일) 및 헤테로아로일(예를 들어, 피리디노일)을 포함한다.

[0068] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 수소가 할로겐에 의해 대체된 알킬 사슬을 지칭한다. 할로알킬의 예는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸 및 플루오로메틸이다.

[0069] 용어 "본 발명의 화합물(들)" 및 "본 발명 화합물(들)" 등은, 달리 표시되지 않는 한, 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (Ia) 내지 화학식 (Ik)의 화합물, 및 본원에서 표에 기재된 화합물, 및 이의 입체이성질체(회전장애이성질체 포함), 기하 이성질체, 호변이성질체, 동위원소, 및 염(예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 염)을 포함한다.

[0070] 용어 "선택적으로 치환된"은, 달리 기재되지 않은 한, 상기 치환기가 동일하거나 상이할 수 있는 기에 대해 기재된 치환기들 중 1개 이상(예를 들어, 0개, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상, 또는 이것 내에 추론 가능한 임의의 범위)에 의해 기가 치환되거나 비치환된다는 것을 의미한다. 실시형태에서, 선택적으로 치환된 기는 1개의 치환기를 갖는다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 기는 2개의 치환기를 갖는다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 기는 3개의 치환기를 갖는다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 기는 4개의 치환기를 갖는다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 기는 5개의 치환기를 갖는다.

[0071] 화학 구조에서 결합을 가로지르는 본원에 사용된 바와 같은 물결선 ""은 물결 결합이 화학 구조에서 분자의 나머지 또는 분자의 단편의 나머지에 연결된 원자의 부착점을 나타낸다.

[0072] 소정의 실시형태에서, 2가 기는 일반적으로 특정 결합 입체형태 없이 기재된다. 일반 설명이 달리 기재되지 않는 한 결합 입체형태 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다고 이해된다. 예를 들어, 기 R^1-R^2-R^3에서, 기 R^2가 -$CH_2C(O)$-로 기재되면, 이 기가 달리 기재되지 않는 한 R^1-$CH_2C(O)$-R^3 및 R^1-$C(O)CH_2$-R^3 둘 다로 결합될 수 있다고 이해된다.

[0073] 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 적절한 바대로 예를 들어 인간을 포함하는 동물에게 투여될 때 불리한, 알레르기 또는 다른 뜻밖의 반응을 생성하지 않는 분자 집합체 및 조성물을 지칭한다.

[0074] 본 발명의 화합물은 염, 예컨대 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. "약학적으로 허용 가능한 염"은 산 및 염기 부가염 둘 다를 포함한다. "약학적으로 허용 가능한 산 부가염"은 유리 염기의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 원해지고, 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 탄산, 인산 등과 형성되는 염을 지칭하고, 유기 산은 지방족, 지환족, 방향족, 아르지방족, 헤테로사이클릭, 카복실릭 및 설포닉 종류의 유기 산, 예컨대 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 아스파르트산, 아스코르브산, 글루탐산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 만델산, 엠본산, 페닐아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등으로부터 선택될 수 있다.

[0075] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염기 부가염"은 무기 염기, 예컨대 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등에서 유래된 것을 포함한다. 특정 염기 부가염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 약학적으로 허용 가능한 유기 비독성 염기로부터 유래된 염은 1차, 2차 및 3차 아민, 치환된 아민, 예를 들어 천연 발생 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디에틸아미노에탄올, 트로메타민, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함한다. 특정 유기 비독성 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트로메타민, 디사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인을 포함한다.

[0076] 일부 실시형태에서, 염은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 트리플루오로아세테이트, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 푸마레이트, 말레에이트, 타르트레이트, 락테이트, 시트레이트, 피루베이트, 숙시네이트, 옥살레이트, 메탄설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 바이설페이트, 벤젠설포네이트, 에탄설포네이트, 말로네이트, 지나포에이트, 아스코르베이트, 올레이트, 니코티네이트, 사카리네이트, 아디페이트, 포르메이트, 글리콜레이트, 팔미테이트, L-락테이트, D-락테이트, 아스파르테이트, 말레이트, L-타르트레이트, D-타르트레이트, 스테아레이트, 푸로에이트(예를 들어, 2-푸로에이트 또는 3-푸로에이트), 나파디실레이트(나프탈렌-1,5-디설포네이트 또는 나프탈렌-1-(설폰산)-5-설포네이트), 에디실레이트(에탄-1,2-디설포네이트 또는 에탄-1-(설폰

산)-2-설포네이트), 이소티오네이트(2-하이드록시에틸설포네이트), 2-메시틸렌설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 2,5-디클로로벤젠설포네이트, D-만델레이트, L-만델레이트, 신나메이트, 벤조에이트, 아디페이트, 에실레이트, 말로네이트, 메시틸레이트(2-메시틸렌설포네이트), 납실레이트(2-나프탈렌설포네이트), 캄실레이트(캄퍼-10-설포네이트, 예를 들어 (1S)-(+)-10-캄퍼설폰산 염), 글루타메이트, 글루타레이트, 히푸레이트(2-(벤조일아미노)아세테이트), 오로테이트, 자일레이트(p-자일렌-2-설포네이트) 및 파모익(2,2'-디하이드록시-1,1'-디나프틸메탄-3,3'-디카복실레이트)로부터 선택된다.

[0077] "무균" 제형은 무균성이거나 모든 살아 있는 미생물 및 이의 포자가 없다.

[0078] 용어 "입체이성질체"는 동일한 화학 구성을 갖지만, 공간에서 원자 또는 그룹의 배열과 관련하여 다른 화합물을 지칭한다. 입체이성질체는 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 형태이성질체 등을 포함한다.

[0079] 용어 "키랄"은 거울상 파트너의 비중첩성의 특성을 갖는 분자를 지칭하지만, 용어 "비키랄"은 이의 거울상 파트너와 중첩 가능한 분자를 지칭한다.

[0080] 용어 "부분입체이성질체"는 2개 이상의 키랄 중심을 갖고 분자가 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 특성, 예를 들어 융점, 비점, 스펙트럼 특성 또는 생물학적 활성을 갖는다. 부분입체이성질체의 혼합물은 고해상 분석 절차, 예컨대 전기영동 및 크로마토그래피, 예컨대 HPLC 하에 분리할 수 있다.

[0081] 용어 "거울상이성질체"는 서로의 중첩 불가능한 거울상인 화합물의 2개의 입체이성질체를 지칭한다.

[0082] 본원에 사용된 입체화학 정의 및 관례는 일반적으로 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 및 Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994를 따른다. 많은 유기 화합물은 광학 활성 형태로 존재하고, 즉 이것은 평면 편광의 면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학 활성 화합물을 기재하는 데에서, 접두사 D 및 L, 또는 *R* 및 *S*는 이의 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 입체형태를 나타내도록 사용된다. 접두사 d 및 l 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면 편광의 회전의 표시를 지칭하도록 사용되고, (-) 또는 l은 화합물이 좌선성이라는 것을 의미한다. (+) 또는 d가 접두사인 화합물은 우선성이다. 주어진 화학 구조에 대해, 이 입체이성질체는 이것이 서로의 거울상임을 제외하고는 동일하다. 특정 입체이성질체는 또한 거울상이성질체라고 칭해질 수 있고, 이러한 이성질체의 혼합물은 대개 거울상이성질체 혼합물이라 불린다. 거울상이성질체의 50:50 혼합물은 화학 반응 또는 공정에서 입체전자 또는 입체특이성이 없는 경우 발생할 수 있는 라세미 혼합물 또는 라세미체라고 칭해진다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 없는 2개의 거울상이성질체 종의 등몰의 혼합물을 지칭한다.

[0083] 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호 변환 가능한 상이한 에너지의 구조 이성질체를 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체(프로토트로픽 호변이성질체라고도 공지됨)는 양성자의 이동, 예컨대 케토-엔올 및 이민-엔아민 이성질체화를 통한 상호변환을 포함한다. 원자가 호변이성질체는 결합 전자의 일부의 재구성에 의한 상호변환을 포함한다.

[0084] "회전장애이성질체"는 단일 결합 주위의 장애 회전 때문에 생긴 입체이성질체이고, 여기서 입체 변형으로 인한 에너지 차이 또는 다른 기여자는 개별 형태이성질체의 단리를 허용하기에 충분히 높은 회전에 대한 장벽을 생성시킨다.

[0085] 본 발명의 소정의 화합물은 수화 형태를 포함하는 비용매화 형태, 및 용매화 형태로 존재할 수 있다. "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자 및 본 발명의 화합물의 회합 또는 착체를 지칭한다. 용매화물을 형성하는 용매의 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민을 포함한다. 본 발명의 소정의 화합물은 다수의 결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명의 범위 내에 있도록 의도된다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 착체를 지칭한다.

[0086] "대사물질"은 이의 기재된 화합물 또는 염의 신체에서의 대사를 통해 생성된 생성물을 지칭한다. 이 생성물은 예를 들어 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미노화, 탈아미노화, 에스테르화, 탈에스테르화, 효소 절단 등으로부터 생길 수 있다.

[0087] 대사물질 생성물은 통상적으로 본 발명의 화합물의 방사선 표지된(예를 들어, ^{14}C 또는 ^{3}H) 동위원소를 제조하고, 이것을 검출 가능한 용량(예를 들어, 약 0.5 mg/kg 초과)으로 동물, 예컨대 래트, 마우스, 기니피그, 원숭이 또는 인간에게 투여하고, 대사가 일어나기에 충분한 시간(통상적으로 약 30초 내지 30시간)을 허

용하고, 뇨, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플로부터 이의 전환 생성물을 단리시킴으로써 확인된다. 이 생성물은 표지되므로 쉽게 단리된다(다른 것은 대사물질에서 생존한 에피토프를 결합시킬 수 있는 항체의 사용에 의해 단리됨). 대사물질 구조는 종래의 방식으로, 예를 들어, MS, LC/MS 또는 NMR 분석에 의해 결정된다. 일반적으로, 대사물질의 분석은 당업자에게 널리 공지된 종래의 약물 대사 연구와 동일한 방식으로 수행된다. 대사물질 생성물은 생체내 달리 발견되지 않는 한 본 발명의 화합물의 치료학적 투약에 대한 진단 검정에서 유용하다.

[0088] 본원에 기재된 발명은 또한 하나 이상의 원자가 자연에서 보통 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다는 사실을 제외하고는 본원에 인용된 것과 동일한 동위원소로 표지된 본 발명의 화합물을 포괄한다. 기재된 바와 같은 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소는 본 발명의 화합물 및 이의 용도의 범위 내에 고려된다. 본 발명의 화합물로 도입될 수 있는 예시적인 동위원소는 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I 및 ^{125}I와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소를 포함한다. 소정의 동위원소로 표지된 본 발명의 화합물(예를 들어, ^{3}H 및 ^{14}C로 표지된 것)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에서 유용하다. 삼중수소화(^{3}H) 및 탄소-14(^{14}C) 동위원소는 이의 제조 용이성 및 검출가능성을 위해 유용하다. 추가로, 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소(즉, ^{2}H)에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 생긴 소정의 치료 이점(예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투약량 요건)을 제공할 수 있고, 그러므로 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C 및 ^{18}F는 기질 수용체 점유를 조사하기 위해 양전자 방출 단층촬영(PET: positron emission tomography) 연구에 유용하다. 동위원소로 표지된 본 발명의 화합물은 비동위원소로 표지된 시약에 대해 동위원소로 표지된 시약을 치환하여 일반적으로 본원에서 하기 실시예에 기재된 것과 유사한 하기 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0089] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "아미노-보호기"는 아미노기를 차단하거나 보호하도록 흔히 사용되는 기의 유도체를 지칭하는 반면, 반응은 화합물에서 다른 작용기에서 수행된다. 이러한 보호기의 예는 카바메이트, 아미드, 알킬 및 아릴기 및 이민, 및 원하는 아민기를 재성성시키도록 제거될 수 있는 많은 N-이종원자 유도체를 포함한다. 특정 아미노 보호기는 Pmb(p-메톡시벤질), Boc(tert-부틸옥시카보닐), Fmoc(9-플루오레닐메틸옥시카보닐) 및 Cbz(카보벤질옥시)이다. 이 기의 추가의 예는 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 제3판, John Wiley & Sons, Inc., 1999에서 발견된다. 용어 "보호된 아미노"는 상기 아미노-보호기 중 하나로 치환된 아미노기를 지칭한다.

[0090] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "카복시-보호기"는 비보호된 카복시기를 생성시키도록 분자의 나머지를 파괴하지 않으면서 적절한 지점에서 제거될 수 있는 분자의 다른 위치에서의 후속하는 반응(들)의 조건에 안정한 기를 지칭한다. 카복시 보호기의 예는 에스테르기 및 헤테로사이클릴기를 포함한다. 카복실산기의 에스테르 유도체는 카복실산기를 차단하거나 보호하도록 사용될 수 있지만, 반응은 화합물에서 다른 작용기에서 수행된다. 이러한 에스테르기의 예는 치환된 아릴알킬, 예를 들어 치환된 벤질, 예컨대 4-니트로벤질, 4-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 2,4-디메톡시벤질, 2,4,6-트리메톡시벤질, 2,4,6-트리메틸벤질, 펜타메틸벤질, 3,4-메틸렌디옥시벤질, 벤즈하이드릴, 4,4'-디메톡시벤즈하이드릴, 2,2',4,4'-테트라메톡시벤즈하이드릴, 알킬 또는 치환된 알킬 에스테르, 예컨대 메틸, 에틸, t-부틸 알릴 또는 t-아밀, 트리페닐메틸(트리틸), 4-메톡시트리틸, 4,4'-디메톡시트리틸, 4,4',4"-트리메톡시트리틸, 2-페닐프로프-2-일, 티오에스테르, 예컨대 t-부틸 티오에스테르, 실릴 에스테르, 예컨대 트리메틸실릴, t-부틸디메틸실릴 에스테르, 펜아실, 2,2,2-트리클로로에틸, 베타-(트리메틸실릴)에틸, 베타-(디(n-부틸)메틸실릴)에틸, p-톨루엔설포닐에틸, 4-니트로벤질설포닐에틸, 알릴, 신나밀, 1-(트리메틸실릴메틸)프로프-1-엔-3-일, 및 유사한 모이어티를 포함한다. 카복시-보호기의 다른 예는 헤테로사이클릴기, 예컨대 1,3-옥사졸리닐이다. 이 그룹의 추가의 예는 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 제3판, John Wiley & Sons, Inc., 1999에서 발견된다. 용어 "보호된 카복시"는 상기 카복시-보호기의 하나로 치환된 카복시기를 지칭한다.

[0091] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있다. 따라서, 화합물은 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 화합물의 합성은 출발 재료로서 또는 중간체로서 라세미체, 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체를 사용할 수 있다. 특성 부분입체이성질체 화합물의 혼합물은 크로마토그래피 또는 결정화 방법에 의해 분리되거나 하나 이상의 특정 부분입체이성질체에서 농후화될 수 있다. 유사하게, 거울상이성질체 혼합물은 동일한 기법 또는 당해 분야에 공지된 다른 것을 사용하여 분리되거나 거울상이성질체로 농후화될 수 있다. 각각의 비대칭 탄소 또는 질소 원자는 R 또는 S 구성에 있을 수 있고,

이들 구성의 둘 다는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0092] 임의의 특정 키랄 원자의 입체화학이 기술되지 않은 본원에서 도시된 구조에서, 모든 입체이성질체가 본 발명의 화합물로서 고려되고 포함된다. 입체화학이 특정 입체형태를 나타내는 실선 쐐기 또는 파선으로 기재될 때, 입체이성질체는 그렇게 기재되고 정의된다. 달리 기술되지 않는 한, 실선 쐐기 또는 파선이 사용되면, 상대 입체화학이 의도된다.

[0093] 다른 양태는 생리학적 조건 하에 본 발명의 화합물을 생성시키도록 방출되는, 예를 들어 가수분해되는 공지된 아미노-보호기 및 카복시-보호기를 포함하는 본 발명의 화합물의 전구약물을 포함한다.

[0094] 용어 "전구약물"은 모 약물과 비교하여 환자에게 덜 효육적이고, 효소로 또는 가수분해적으로 활성화되거나 더 활성인 모 형태로 전환될 수 있는 약학적 활성 물질의 전구체 또는 유도체 형태를 지칭한다. 예를 들어, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) 및 Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985)를 참조한다. 전구약물은 포스페이트-함유 전구약물, 티오포스페이트-함유 전구약물, 설페이트-함유 전구약물, 펩타이드-함유 전구약물, D-아미노산-변형된 전구약물, 글라이코실화 전구약물, β-락탐-함유 전구약물, 선택적으로 치환된 페녹시아세트아미드-함유 전구약물 또는 선택적으로 치환된 페닐아세트아미드-함유 전구약물, 및 5-플루오로사이토신 및 5-플루오로우리딘 전구약물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0095] 특정 종류의 전구약물은 아미노, 아미디노, 아미노알킬렌아미노, 이미노알킬렌아미노 또는 구아니디노기에서의 질소 원자가 하이드록시기, -CO-R, -CO-OR 또는 -CO-O-R-O-CO-R로 치환되되 R은 1가 또는 2가 기, 예를 들어 알킬, 알킬렌 또는 아릴인 화합물, 또는 화학식 -C(O)-O-CP1P2-할로알킬을 갖되 P1 및 P2는 동일하거나 상이이고, 수소, 알킬, 알콕시, 시아노, 할로겐, 알킬 또는 아릴인 기이다. 특정 실시형태에서, 질소 원자는 본 발명의 화합물의 아미디노기의 질소 원자 중 하나이다. 전구약물은 예를 들어 화합물에서의 질소 원자를 활성화된 아실기의 예시적인 카보닐에 결합시키도록 본 발명의 화합물을 활성화 기, 예컨대 아실기와 반응시켜 제조될 수 있다. 활성화된 카보닐 화합물의 예는 카보닐기에 결합된 이탈기를 함유하는 것이고, 예를 들어, 아실 할라이드, 아실 아민, 아실 피리디늄염, 아실 알콕사이드, 아실 페녹사이드, 예컨대 p-니트로페녹시 아실, 디니트로페녹시 아실, 플루오로페녹시 아실, 및 디플루오로페녹시 아실을 포함한다. 반응은 일반적으로 불활성 용매 중에 약 -78 내지 약 50℃와 같은 온도에서 수행된다. 반응은 또한 무기 염기, 예를 들어 탄산칼륨 또는 중탄산나트륨, 또는 유기 염기, 예컨대 피리딘, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리에탄올아민 등을 포함하는 아민의 존재 하에 수행될 수 있다.

[0096] 추가 유형의 전구약물이 또한 포함된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 유리 카복실기는 아미드 또는 알킬 에스테르로서 유도체화될 수 있다. 다른 예로서, 유리 하이드록시기를 포함하는 본 발명의 화합물은 Fleisher, D. et al., (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115에 개략된 바대로 하이드록시 기를 비제한적인 예로서 포스페이트 에스테르, 헤미숙시네이트, 디메틸아미노아세테이트 또는 포스포릴옥시메틸옥시카보닐기와 같은 기로 전환시켜 전구약물로서 유도체화될 수 있다. 하이드록시기 및 아미노기의 카바메이트 전구약물은 하이드록시기의 카보네이트 전구약물, 설포네이트 에스테르 및 설페이트 에스테르로서 또한 포함된다. 아실기가 비제한적인 예로서 에테르, 아민 및 카복실산 작용기를 포함하는 기로 선택적으로 치환된 알킬 에스테르일 수 있거나, 아실기가 상기 기재된 바대로 아미노산 에스테르인, (아실옥시)메틸 및 (아실옥시)에틸 에테르로서의 하이드록시기의 유도체화가 또한 포함된다. 이 유형의 전구약물은 J. Med. Chem., (1996), 39:10에 기재되어 있다. 더 구체적인 예는 (C_{1-6})알카노일옥시메틸, 1-((C_{1-6})알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C_{1-6})알카노일옥시)에틸, (C_{1-6})알콕시카보닐옥시메틸, N-(C_{1-6})알콕시카보닐아미노메틸, 숙시노일, (C_{1-6})알카노일, 알파-아미노(C_{1-4})알카노일, 아릴아실 및 알파-아미노아실 또는 알파-아미노아실-알파-아미노아실과 같은 기에 의한 알코올기의 수소 원자의 대체를 포함하고, 여기서 각각의 알파-아미노아실기는 천연 발생 L-아미노산, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_{1-6})알킬)_2$ 또는 글라이코실(탄수화물의 헤미아세탈 형태의 하이드록실기의 제거로부터 생긴 라디칼)로부터 독립적으로 선택된다.

[0097] 용어 "이탈기"는 화학 반응에서의 제1 반응물로부터 제거된 화학 반응에서의 제1 반응물의 일부를 지칭한다. 이탈기의 예는 할로겐 원자, 알콕시 및 설포닐옥시기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 설포닐옥시기의 예는 알킬설포닐옥시기(예를 들어, 메틸 설포닐옥시(메실레이트기) 및 트리플루오로메틸설포닐옥시(트리플레이트기)) 및 아릴설포닐옥시기(예를 들어, p-톨루엔설포닐옥시(토실레이트기) 및 p-니트로설포닐옥시(노실레이트

기))를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0098] "대상체", "개체" 또는 "환자"는 척추동물이다. 소정의 실시형태에서, 척추동물은 포유류이다. 포유류는 농장 동물(예컨대, 소), 스포츠 동물, 애완동물(예컨대, 기니 피그, 고양이, 개, 토끼 및 말), 영장류, 마우스 및 래트를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 소정의 실시형태에서, 포유류는 인간이다. 환자에 대한 화합물의 투여를 포함하는 실시형태에서, 환자는 통상적으로 이를 필요로 한다.

[0099] 용어 "억제하는" 및 "감소시키는" 또는 임의의 이들 용어의 변형어는 원하는 결과를 달성하기 위한 임의의 측정 가능한 감소 또는 완전한 억제를 포함한다. 예를 들어, 이것은 정상과 비교하여 약, 기껏해야 약, 또는 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 이상의 감소, 또는 여기서 추론 가능한 임의의 범위의 활성 감소일 수 있다.

[0100] "치료학적 유효량"은, (i) 특정 질병, 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하거나, (ii) 특정 질병, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화시키거나 경감시키거나 제거하고, 선택적으로 (iii) 본원에 기재된 특정 질병, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발병을 예방하거나 지연시키는, 본 발명의 화합물, 예컨대 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양을 의미한다. 암의 경우에, 약물의 치료학적 유효량은 암 세포의 수를 감소시키거나; 종양 크기를 감소시키거나; 말초 장기로의 암 세포 침윤을 억제하거나(즉, 어느 정도로 느리게 하고 바람직하게는 중단시키거나); 종양 전이를 억제하거나(즉, 어느 정도로 느리게 하고 바람직하게는 중단시키거나); 어느 정도로 종양 성장을 억제하거나; 암과 연관된 증상의 하나 이상을 어느 정도로 경감시킬 수 있다. 약물이 성장을 방지하거나 존재하는 암 세포를 사멸할 수 있는 정도로, 이것은 세포증식억제성 또는 세포독성일 수 있다. 암 치료를 위해, 효능은 예를 들어 질병 진행 시간(TTP: time to disease progression)을 평가하여 또는 반응 속도(RR: response rate)를 결정하여 측정될 수 있다.

[0101] "치료"(및 변형어, 예컨대 "치료한다" 또는 "치료하는")는 치료되는 개체 또는 세포의 자연 과정을 변경하려는 시도에서의 임상 중재를 지칭하고, 임상 병리학의 예방을 위해 또는 이의 과정 동안 수행될 수 있다. 바람직한 치료 효과는 질병의 발생 또는 재발의 예방, 증상의 경감, 질병의 임의의 직접적인 또는 간접적인 병리학적 결과의 감소, 안정화된 (즉, 악화하지 않는) 질병 상태, 질병 진행의 속도의 감소, 질병 상태의 경감 또는 완화, 치료를 받지 않는 경우의 기대 수명과 비교하여 생존 연장, 및 관해 또는 개선된 예후를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 질병 또는 장애의 발생을 지연시키거나 질병 또는 장애의 진행을 느리게 하도록 사용된다. 치료를 필요로 하는 사람은 이미 질환 또는 장애를 갖는 사람, 및 (예를 들어, 유전자 돌연변이를 통해) 질환 또는 장애를 갖기 쉬운 사람 또는 질환 또는 장애가 예방되어야 하는 사람을 포함한다.

[0102] "치료 효과"는, 그 용어가 본원에 사용되면서, 상기 기재된 바와 같은 치료 이익 및/또는 예방 이익을 포괄한다. 예방 효과는 질병 또는 질환의 출현을 지연시키거나 제거하는 것, 질병 또는 질환의 증상의 발병을 지연시키거나 제거하는 것, 질병 또는 질환의 진행을 느리게 하거나 중단시키거나 역전시키는 것, 또는 임의의 이들의 조합을 포함한다.

[0103] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "동시투여", "병용되어 투여되는" 및 이의 문법적 균등어는 물질 및/또는 이의 대사물질 둘 다가 대상체에 동시에 존재하도록 인간을 포함하는 동물에 대한 2개 이상의 물질의 투여를 포괄한다. 동시투여는 별개의 조성물에서의 동시의 투여, 별개의 조성물에서의 상이한 시간에서의 투여, 또는 물질 둘 다가 존재하는 조성물에서의 투여를 포함한다.

[0104] 용어 "길항체" 및 "억제제"는 상호 교환되어 사용되고, 이들은 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C와 같은 단백질의 활성 또는 발현을 억제하여 그러든 표적 단백질의 생물학적 기능을 억제하는 능력을 갖는 화합물을 지칭한다. 따라서, 용어 "길항체" 및 "억제제"는 표적 단백질의 생물학적 역할의 맥락에서 정의된다. 본원에서 바람직한 길항체가 표적과 특이적으로 상호작용하지만(예를 들어, 이에 결합하지만), 표적 단백질이 구성원인 신호 전달 경로의 다른 구성원과 상호작용함으로써 표적 단백질의 생물학적 활성을 억제하는 화합물은 이 정의 내에 구체적으로 포함된다. 길항체에 의해 억제되는 바람직한 생물학적 활성은 종양의 발생, 성장 또는 분산과 연관된다.

[0105] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "작용제"는, 표적 단백질의 활성 또는 발현을 억제하여 그러든, 표적 단백질의 생물학적 기능을 개시시키거나 향상시키는 능력을 갖는 화합물을 지칭한다. 따라서, 용어 "작용제"는 표적 폴리펩타이드의 생물학적 역할의 맥락에서 정의된다. 본원에서 바람직한 작용제가 표적과 특이적으로 상호작용하지만(예를 들어, 이에 결합하지만), 표적 폴리펩타이드가 구성원인 신호 전달 경로의 다른 구성원과 상호작용함으로써 표적 폴리펩타이드의 생물학적 활성을 개시시키거나 향상시키는 화합물이 이 정의 내에 또한 구체적으로

포함된다.

[0106] 용어 "암" 및 "암성", "신생물" 및 "종양" 및 관련 용어는 통상적으로 비조절된 세포 성장을 특징으로 하는 포유류에서의 생리학적 질환을 지칭하거나 이를 기술한다. "종양"은 하나 이상의 암성 세포를 포함한다. 암의 예는 암종, 아세포종, 육종, 정상피종, 교모세포종, 흑색종, 백혈병, 및 골수성 또는 림프구성 악성종양을 포함한다. 이러한 암의 더 구체적인 예는 편평 세포암(예를 들어, 상피조직 편평 세포암) 및 소세포 폐암, 비소세포 폐암("NSCLC"), 폐의 선암 및 폐의 편평 암종을 포함하는 폐암을 포함한다. 다른 암은 피부, 각질가시세포종, 소포 암종, 모발 세포 백혈병, 구강, 인두(경구), 입술, 혀, 입, 침샘, 식도, 후두, 간세포, 위, 복부, 위장, 소장, 대장 췌장, 자궁경부, 난소, 간, 방광, 간세포, 유방, 결장, 직장, 결장직장, 비뇨생식기, 담즙 통로, 갑상선, 유두상, 간, 자궁내막, 자궁, 침샘, 콩팥 또는 신장, 전립선, 고환, 외음, 배막, 항문, 음경, 골, 다발성 골수종, B-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL: diffuse large B-Cell lymphoma), 중추 신경계, 뇌, 두경부, 호지킨 및 연관된 전이를 포함한다. 신생물 장애의 예는 골수증식성 장애, 예컨대 진성 다혈구증, 본태성 고혈소판증, 골수섬유증, 예컨대 원발성 골수섬유증 및 만성 골수성 백혈병(CML)을 포함한다.

[0107] "화학치료제"는 주어진 장애, 예를 들어, 암 또는 염증성 장애의 치료에 유용한 물질이다. 화학치료제의 예는 당해 분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 미국 공개 출원 제2010/0048557호에 개시된 것과 같은 예를 포함한다. 추가적으로, 화학치료제는 임의의 화학치료제의 약학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체, 및 이들의 2개 이상의 조합을 포함한다.

[0108] 달리 기술되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소로 농후한 원자의 존재가 오직 다른 화합물을 포함하도록 의도된다. 본 발명의 화합물로 도입될 수 있는 예시적인 동위원소는 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I 및 ^{125}I와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소를 포함한다. 동위원소로 표지된 화합물(예를 들어, ^{3}H 및 ^{14}C로 표지된 것)은 화합물 또는 기질 조직 분포 검정에서 유용할 수 있다. 삼중수소화(즉, ^{3}H) 및 탄소-14(즉, ^{14}C) 동위원소는 이의 제조 용이성 및 검출가능성을 위해 유용할 수 있다. 추가로, 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소(즉, ^{2}H)에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 생긴 소정의 치료 이점(예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투약량 요건)을 제공할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물에서, 하나 이상의 탄소 원자는 ^{13}C- 또는 ^{14}C-농후화된 탄소에 의해 대체된다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C 및 ^{18}F는 기질 수용체 점유도를 조사하도록 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용하다. 동위원소로 표지된 화합물은 화학식에 또는 본원에서 실시예에 개시된 것과 유사한 하기 절차에 의해 동위원소로 비표지된 시약에 대해 동위원소로 표지된 시약을 치환하여 일반적으로 제조될 수 있다.

[0109] 본 발명의 하나의 실시형태와 관련하여 기술된 임의의 제한이 임의의 본 발명의 다른 실시형태에 적용할 수 있다는 것이 구체적으로 고려된다. 더욱이, 본 발명의 임의의 방법에서 본 발명의 임의의 화합물 또는 조성물이 사용될 수 있고, 본 발명의 임의의 방법은 본 발명의 임의의 화합물 또는 조성물을 제조하거나 사용하도록 사용될 수 있다.

[0110] 본 개시내용이 오직 대안 및 "및/또는"을 지칭하는 정의를 지지하지만, 용어 "또는"의 사용은 오직 대안을 지칭하도록 달리 명확히 표시되지 않는 한 "및/또는"을 의미하도록 사용되거나, 대안은 상호 배타적이다.

[0111] 본원에 걸쳐, 용어 "약"은 값을 결정하기 위해 사용되는 장치 또는 방법에 대한 오차의 표준 편차를 값이 포함한다는 것을 나타내도록 사용된다.

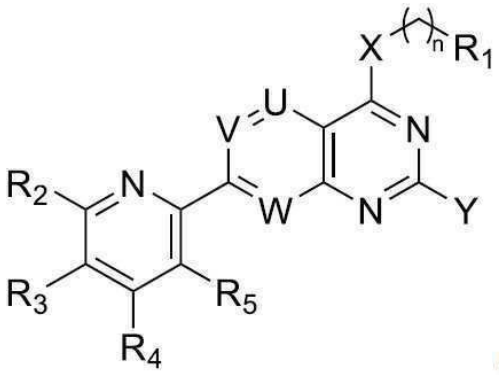
[0112] 본원에 사용된 바와 같은, 단수 표현은 달리 명확히 표시되지 않는 한 하나 이상을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같은, "다른"은 적어도 제2의 것 이상을 의미한다.

[0113] 본원에 사용된 표제는 오직 체계 목적을 위해 의도된다.

[0114] RAS 억제제

[0115] 일 양태에서, 본 발명은 G12C, G12D, 또는 G13D 돌연변이체 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 단백질에 선택적으로 결합하고/하거나 이를 조절할 수 있는 화합물을 제공한다.

[0116] 기술된 바대로, 본 발명의 일 양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



(I)

[0117]

[0118] 상기 식에서,

[0119] R_1은 K-Ras G12C 돌연변이체 단백질의 12번 위치에서의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티이고;

[0120] R_2는 H, OH, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 사이클로프로필 및 -NHR로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 하이드록시알카노일, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 알킬아미노, -(C_{1-6} 알킬렌일)NH(CH_3)-(C_{1-6} 알킬렌일)N(CH_3)$_2$ 및 -(C_{1-3} 알킬렌일)(3원 내지 7원-헤테로사이클릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0121] R_3 및 R_4는 각각 독립적으로 H, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{1-6} 알킬아미노 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0122] R_5은 H, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{1-6} 알킬아미노 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0123] R_2, R_3, R_4, 및 R_5 중 적어도 하나는 H가 아니거나; 또는

[0124] R_2와 R_3, R_3과 R_4, 또는 R_4와 R_5는, 이들이 각각 결합된 원자와 함께, C_{3-7} 사이클로알킬, 3원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴을 형성하고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0125] X는 NH_2, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, 시아노, 카복시, 카바모일, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 2개의 같은자리 치환기는 함께 취해져 C_{3-7} 스피로사이클로알킬 또는 4원 내지 7원 스피로헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

[0126] Y는 -L-Y_1 또는 Y_1로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0127] Y_1은 H, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 1개 내지 4개의 Y_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 사이클로프로필로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복

시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 디알킬아미노로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴, 메틸, 하이드록시 및 옥소로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0128] 각각의 Y_{1a}는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 3원 내지 7원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, 하이드록시, NH_2, 시아노, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0129] L은 결합, O, S 및 $N(L^a)$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0130] L^a는 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0131] U는 $C(R_{6a})$이고;

[0132] V는 $C(R_{6b})$이고;

[0133] W는 $C(R_{6c})$ 또는 N이고;

[0134] 각각의 R_{6a}, R_{6b} 및 R_{6c}는 독립적으로 H, OH, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0135] n은 0, 1 및 2로 이루어진 군으로부터 선택된다.

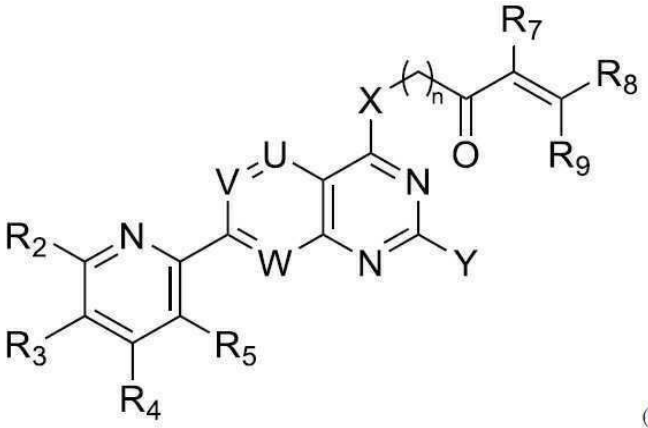
[0136] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R^1은 K-Ras G12C 돌연변이체 단백질의 12번 위치에서의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티이다.

[0137] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R^1은 H-Ras G12C 돌연변이체 단백질의 12번 위치에서의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티이다.

[0138] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R^1은 N-Ras G12C 돌연변이체 단백질의 12번 위치에서의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티이다.

[0139] R^1의 상기 정의에서, 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티는 K-Ras G12C-알킬화 연구 및 균질 시간 분해 형광법(HTRF: Homogeneous Time Resolved Fluorescence) 검정을 통해 결정된다. K-Ras 유전자의 G12C 돌연변이는 12번째 아미노산에서 글리신으로부터 시스테인으로의 아미노산 변화이다. 본 개시내용에 따른 화합물은 본원에 하기에 그 외 더 기술된 바대로 HTRF 검정 및 K-Ras G12C-알킬화 검정을 사용하여 발견되었고, 이후 NMR 분광법은 분자가 G12C에 부착하는 특이성을 검증하도록 차후에 사용되었다.

[0140] 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



[0141] (II)

[0142] 상기 식에서,

[0143] R_2는 H, OH, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 사이클로프로필 및 -NHR로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 하이드록시알카노일, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 알킬아미노, -(C_{1-6} 알킬렌일)NH(CH_3)-(C_{1-6} 알킬렌일)N(CH_3)$_2$ 및 -(C_{1-3} 알킬렌일)(3원 내지 7원-헤테로사이클릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0144] R_3 및 R_4는 각각 독립적으로 H, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{1-6} 알킬아미노 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0145] R_5는 H, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{1-6} 알킬아미노 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0146] R_2, R_3, R_4, 및 R_5 중 적어도 하나는 H가 아니거나; 또는

[0147] R_2와 R_3, R_3과 R_4, 또는 R_4와 R_5는, 이들이 각각 결합된 원자와 함께, C_{3-7} 사이클로알킬, 3원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴을 형성하고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0148] R_7은 H, 시아노 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_8 및 R_9는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 시아노 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 메탄설포닐(메실), p-톨루엔설포닐(토실), 알킬 또는 아릴 설포네이트 이탈기, C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 선택적으로 치환되거나;

[0149] 또는

[0150] R_7과 R_8은 함께 이들이 부착된 탄소들 사이에 삼중 결합을 형성하거나, R_7과 R_8은 이들이 각각 결합된 탄소와 함께 1개 또는 2개의 할로 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알켄일을 형성하고; R_9는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 시아노 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0151] X는 NH_2, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, 시아노, 카복시, 카바모일, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 2개의 같은자리 치환기는 함께 취해져 C_{3-7} 스피로사이클로알킬 또는 4원 내지 7원 스피로헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

[0152] Y는 -L-Y_1 또는 Y_1로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0153] Y_1은 H, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 1개 내지 4개의 Y_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 사이클로프로필로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 디알킬아미노로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴, 메틸, 하이드록시 및 옥소로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0154] 각각의 Y_{1a}는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 3원 내지 7원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, 하이드록시, NH_2, 시아노, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0155] L은 결합, O, S 및 N(L^a)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0156] L^a는 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0157] U는 C(R_{6a})이고;

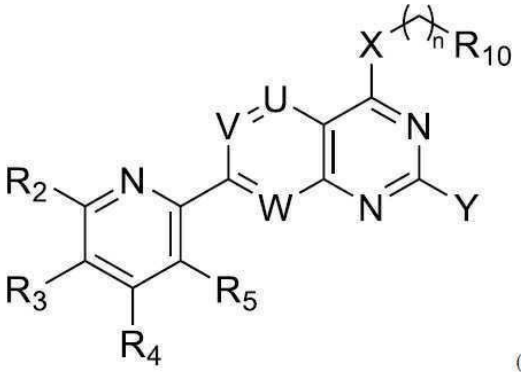
[0158] V는 C(R_{6b})이고;

[0159] W는 C(R_{6c}) 또는 N이고;

[0160] 각각의 R_{6a}, R_{6b} 및 R_{6c}는 독립적으로 H, OH, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0161] n은 0, 1 및 2로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0162] 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:

[0163] 

(III)

[0164] 상기 식에서,

[0165] R_2는 H, OH, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 사이클로프로필 및 -NHR로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 하이드록시알카노일, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 알킬아미노, -(C_{1-6} 알킬렌일)NH(CH_3)-(C_{1-6} 알킬렌일)N(CH_3)$_2$ 및 -(C_{1-3} 알킬렌일)(3원 내지 7원-헤테로사이클릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0166] R_3 및 R_4는 각각 독립적으로 H, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{1-6} 알킬아미노 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0167] R_5는 H, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{1-6} 알킬아미노 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0168] R_2, R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 하나는 H가 아니거나; 또는

[0169] R_2와 R_3, R_3과 R_4, 또는 R_4와 R_5는, 이들이 각각 결합된 원자와 함께, C_{3-7} 사이클로알킬, 3원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴을 형성하고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0170] R_{10}은 R_{10a} 및 -C(O)-R_{10a}로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0171] R_{10a}는 옥시라닐 및 아지리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0172] X는 NH_2, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, 시아노, 카복시, 카바모일, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 2개의 같은자리 치환기는 함께 취해져 C_{3-7} 스피로사이클로알킬 또는 4원 내지 7원 스피로헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

[0173] Y는 -L-Y_1 또는 Y_1로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0174] Y_1은 H, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 1개 내지 4개의 Y_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 사이클로프로필로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 디알킬아미노로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴, 메틸, 하이드록시 및 옥소로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0175] 각각의 Y_{1a}는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 3원 내지 7원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, 하이드록시, NH_2, 시아노, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0176] L은 결합, O, S 및 N(L^a)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0177] L^a는 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0178] U는 $C(R_{6a})$이고;

[0179] V는 $C(R_{6b})$이고;

[0180] W는 $C(R_{6c})$ 또는 N이고;

[0181] 각각의 R_{6a}, R_{6b} 및 R_{6c}는 독립적으로 H, OH, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0182] n은 0, 1 및 2로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0183] 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_2는 NH_2 및 -NHR로 이루어진 군으로부터 선택되고; R은 C_{1-6} 알킬이다.

[0184] 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_2는 NH_2이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일 실시형태에서, R_2는 -NHR이고, 여기서 R은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, R_2는 -NHR이고, 여기서 R은 $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2OH$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CN 또는 CH_3이다.

[0185] 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_3 및 R_4는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일 실시형태에서, R_3은 C_{1-3} 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸) 또는 C_{1-3} 할로알킬(예를 들어, $-CF_3$ 또는 $-CH_2CF_3$)이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, R_3은 수소이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일 실시형태에서, R_4는 수소, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 사이클로프로필이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, R_4는 수소 또는 할로이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, R_4는 C_{1-3} 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸)이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, R_4는 메틸이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 또 다른 실시형태에서, R_4는 $-CF_3$이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, R_4는 수소이다.

[0186] 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_5는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬아미노 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일 실시형태에서, R_5는 C_{1-6} 할로알킬이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, R_5는 C_{1-3} 할로알킬이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, R_5는 C_{1-3} 알킬이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, R_5는 C_{1-3} 할로알콕시이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 또 다른 실시형태에서, R_5는 H, CH_3, CHF_2, CF_3, OCF_3, CH_2CF_3, 할로 또는 사이클로프로필이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 또 다

른 실시형태에서, R_5는 CF_3이다.

[0187] 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, R_5는 CF_3이고, R_2는 NH_2이다.

[0188] 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, R_2는 NH_2이고, R_4는 C_{1-3} 알킬이고, R_5는 CF_3이다.

[0189] 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_5는 사이클로프로필이다.

[0190] 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_2, R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 2개는 H가 아니다.

[0191] 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_2, R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 3개는 H가 아니다.

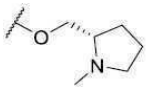
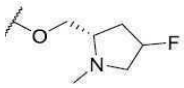
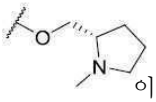
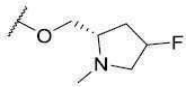
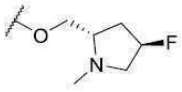
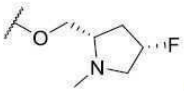
[0192] 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_4와 R_5는, 이들이 각각 결합된 원자와 함께, C_{3-7} 사이클로알킬, 3원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴을 형성하고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0193] 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_4와 R_5는, 이들이 각각 결합된 원자와 함께, 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴을 형성하고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0194] 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_4와 R_5는, 이들이 각각 결합된 원자와 함께, 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_6 아릴을 형성하고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, C_6 아릴은 비치환된다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, C_6 아릴은 1개 내지 4개의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 할로이다.

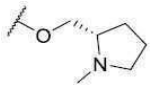
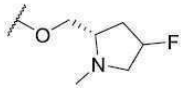
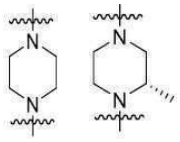
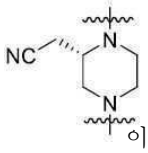
[0195] 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, Y는 -L-Y_1이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일 실시형태에서, L은 O 또는 N(L^a)이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, L은 O이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일 실시형태에서, Y_1은 C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알킬, 또는 4원 내지 10원 헤테로사이클릴 또는 메틸헤테로사이클릴 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, Y_1은 C_{1-6} 알킬, 또는 4원 내지 10원 헤테로사이클릴 또는 메틸헤테로사이클릴 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 또 다른 실시형태에서, Y_1은 4원 내지 10원 헤테로사이클릴 또는 메틸헤테로사이클릴 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, Y_1은 4원 내지 10원 헤테로사이클릴 또는 드메틸헤테로사이클릴 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 헤테로사이클릴 또는 메틸헤테로사이클릴 치환기는 적어도 1개의 질소 이종원자를 포함한다. 일 실시형태에서, 헤테로사이클릴 또는 메틸헤

테로사이클릴 치환기는 피롤리디닐 모이어티이다. 일 실시형태에서, 피롤리디닐은 F로 치환된다. 일 실시형태에서, 헤테로사이클릴 및 메틸헤테로사이클릴 모이어티는 각각 독립적으로 OH, NH_2, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 할로알킬 또는 C_{1-6} 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0196] 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일 실시형태에서, Y는  또는  이다. 일 실시형태에서, Y는  이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, Y는  이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 또 다른 실시형태에서, Y는  이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 또 다른 실시형태에서, Y는  .이다.

[0197] 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_{6a}는 수소, 할로 또는 C_{1-3} 알킬이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_{6b}는 수소, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 사이클로프로필이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일 실시형태에서, R_{6b}는 수소, 할로 또는 C_{1-3} 할로알킬이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, R_{6b}는 할로 또는 C_{1-3} 할로알킬이다. 다른 실시형태에서, R_{6b}는 할로(예를 들어, Cl 또는 F)이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 또 다른 실시형태에서, R_{6b}는 Cl이다. 다른 실시형태에서, R_{6b}는 CF_3 또는 CHF_2이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_{6c}는 수소 또는 할로이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일 실시형태에서, R_{6c}는 수소이다. 일 실시형태에서, R_{6c}는 할로이다. 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일 실시형태에서, R_{6b} 및 R_{6c}는 독립적으로 할로이다. 다른 실시형태에서, R_{6b}는 할로이고, R_{6c}는 수소이다.

[0198] 화학식 (I), 화학식 (II), 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 제공되고: 여기서

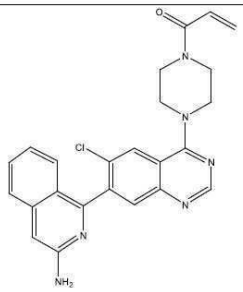
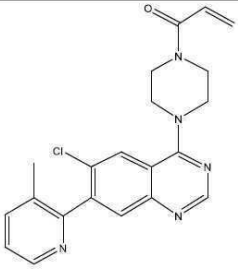
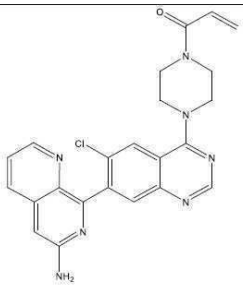
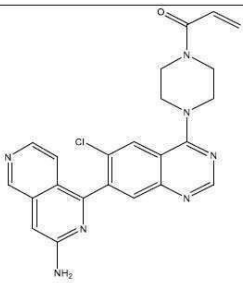
[0199] Y는  또는  이고; X는  , 또는  이고; R_2는 NH_2이고; R_3은 수소이고; R_4는 수소 또는 C_{1-3} 메틸이고; R_5는 CF_3이다.

[0200] 화학식 (I), 화학식 (II), 또는 화학식 (III), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, 상기 화합물은 하기 도시된 표 1에서의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

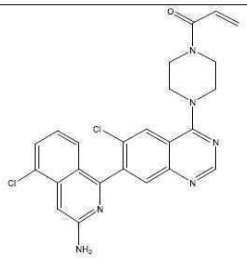
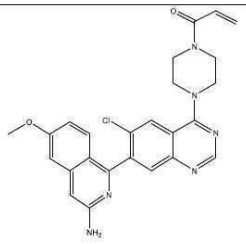
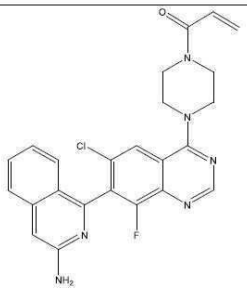
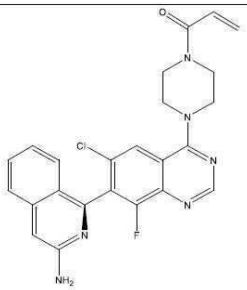
[0201] **표 1.** 본 개시내용의 예시적인 화합물. 이러한 화합물의 염이 또한 고려된다. 이러한 화합물의 제법을 위해 실시예 부문을 참조한다. 실시예에 명확히 기재된 제법 상세내용을 갖지 않는 화합물은 당해 분야에서 일반적으로

공지된 방법을 사용하여 본원에 제공된 다른 화합물에 대한 제법 상세내용을 변형하여 제조될 수 있다.

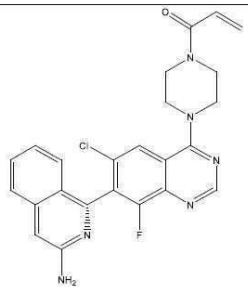
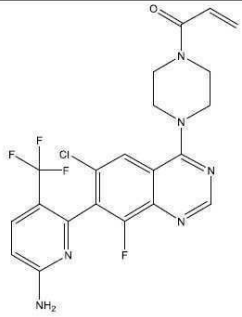
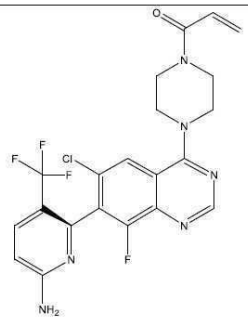
[0202]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
1		1-[4-[7-(3-아미노-1-이소퀴놀릴)-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
2		1-[4-[6-클로로-7-(3-메틸-2-피리딜)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
3		1-[4-[7-(6-아미노-1,7-나프티리딘-8-일)-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
4		1-[4-[7-(3-아미노-2,6-나프티리딘-1-일)-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

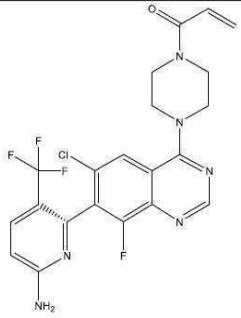
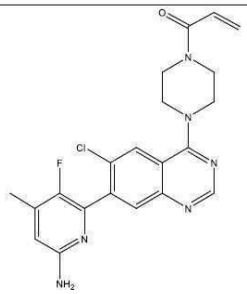
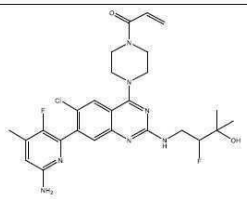
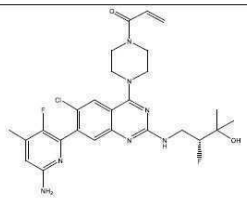
[0203]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
5		1-[4-[7-(3-아미노-5-클로로-1-이소퀴놀릴)-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
6		1-[4-[7-(3-아미노-6-메톡시-1-이소퀴놀릴)-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
7		(S)-1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

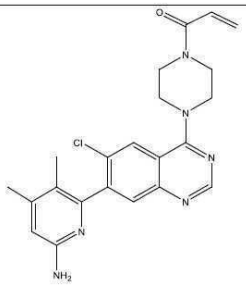
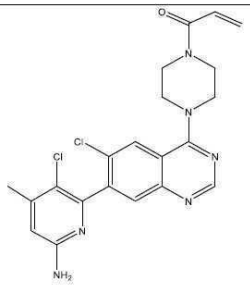
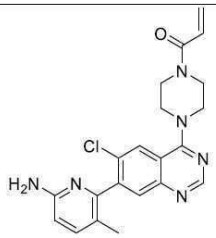
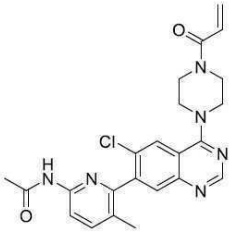
[0204]

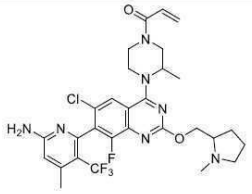
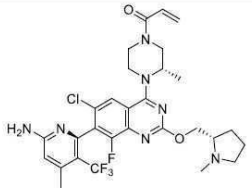
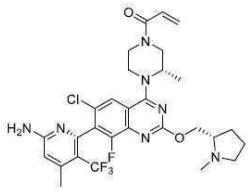
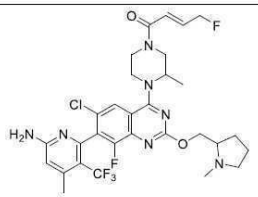
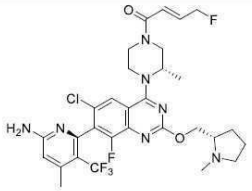
화합물 번호	구조	화합물 명칭
8		(R)-1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
9		(S)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0205]

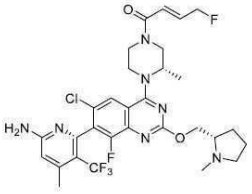
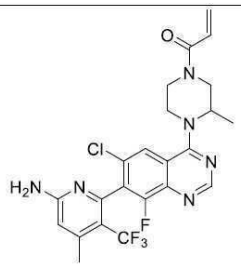
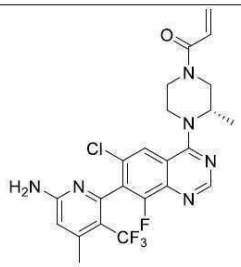
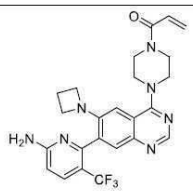
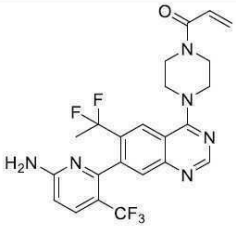
화합물 번호	구조	화합물 명칭
10		(R)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
11		1-(4-(7-(6-아미노-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2-((2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
12		(R)-1-(4-(7-(6-아미노-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2-((2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0206]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
13		1-(4-(7-(6-아미노-3,4-디메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
14		1-(4-(7-(6-아미노-3-클로로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
15		1-(4-(7-(6-아미노-3-메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
16		N-(6-[6-클로로-4-[4-(프로프-2-엔오일)피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-5-메틸피리딘-2-일)아세트아미드

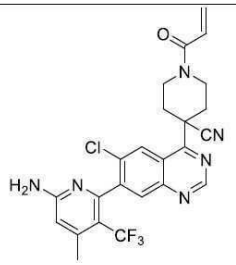
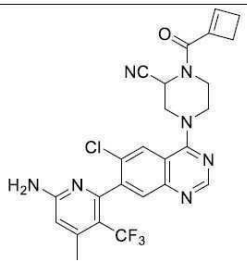
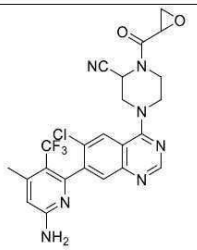
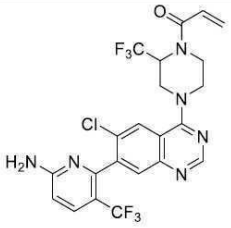
화합물 번호	구조	화합물 명칭
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
17a		1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
17b		1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
n/a		(E)-1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-플루오로부트-2-엔-1-온
18a/18b		(E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-플루오로부트-2-엔-1-온

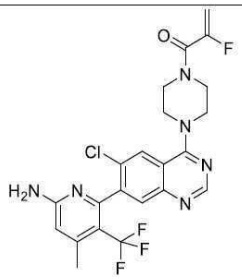
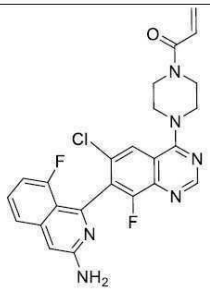
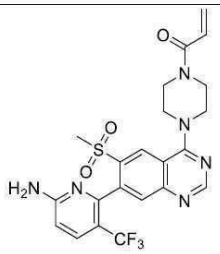
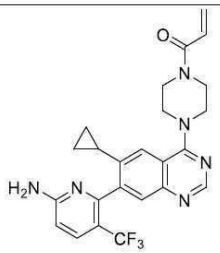
[0207]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
18a/18b		(E)-1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-플루오로부트-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
19		1-((3S)-4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
20		1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-(아제티딘-1-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
21		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-(1,1-디플루오로에틸)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0208]

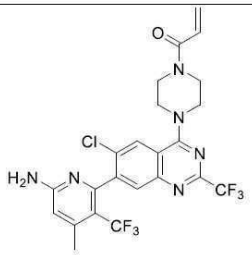
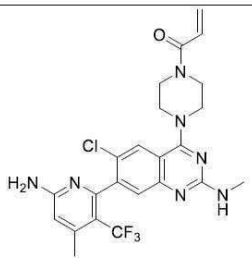
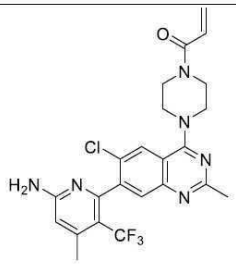
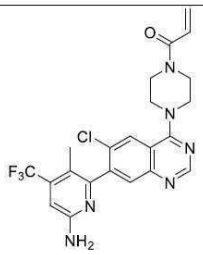
[0209]

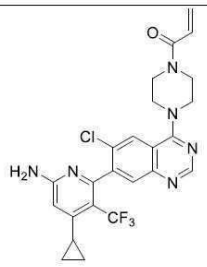
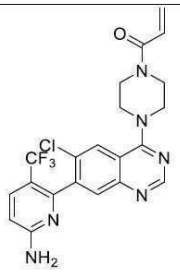
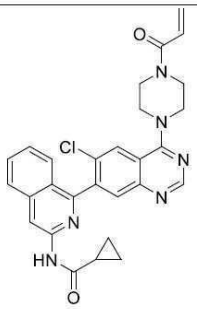
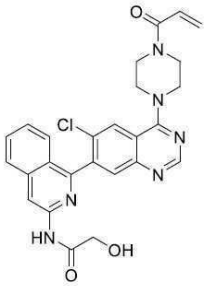
화합물 번호	구조	화합물 명칭
22		4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-1-프로프-2-엔오일-피페리딘-4-카보니트릴
23		4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-1-(사이클로부텐-1-카보닐)피페라진-2-카보니트릴
24		4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-1-(옥시란-2-카보닐)피페라진-2-카보니트릴
25		4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-1-프로프-2-엔오일-피페리딘-4-카보니트릴

화합물 번호	구조	화합물 명칭
26		1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온
27		1-[4-[7-(3-아미노-8-플루오로-1-이소퀴놀릴)-6-클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
28		1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸설포닐-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
29		1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-사이클로프로필-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

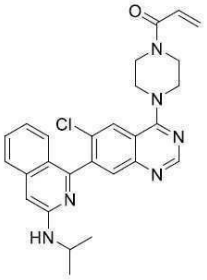
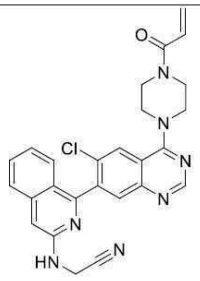
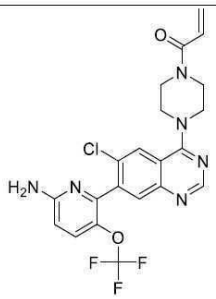
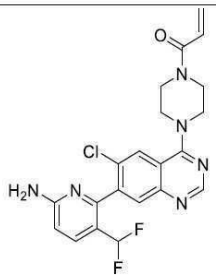
[0210]

[0211]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
30		1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
31		1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-(메틸아미노)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
32		1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-메틸퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
33		1-(4-[7-[6-아미노-3-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

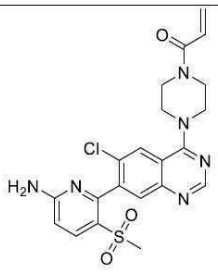
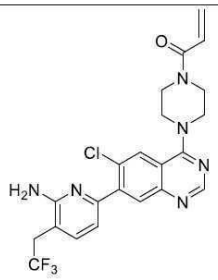
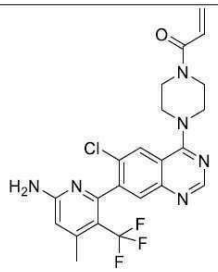
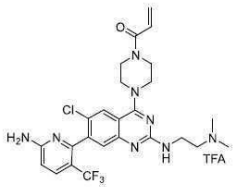
화합물 번호	구조	화합물 명칭
34		1-(4-(7-(6-아미노-4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
35		1-(4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
36		*N*-(1-(4-(4-아크릴로일피페라진-1-일)-6-클로로퀴나졸린-7-일)이소퀴놀린-3-일)사이클로프로판카복스아미드
37		*N*-(1-[6-클로로-4-[4-(프로프-2-엔오일)피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]이소퀴놀린-3-일)-2-하이드록시아세트아미드

[0212]

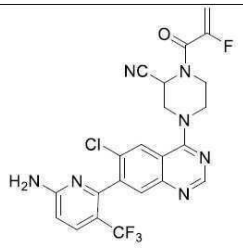
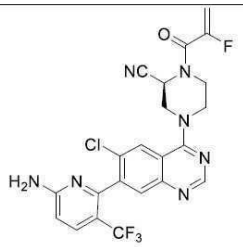
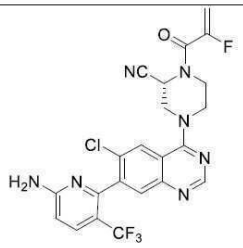
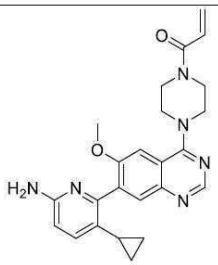
화합물 번호	구조	화합물 명칭
38		1-[4-(6-클로로-7-[3-[(프로판-2-일)아미노]이소퀴놀린-1-일]퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
39		2-[(1-[6-클로로-4-[4-(프로프-2-엔오일)피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]이소퀴놀린-3-일)아미노]아세토니트릴
40		1-(4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
41		1-(4-[7-[6-아미노-3-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0213]

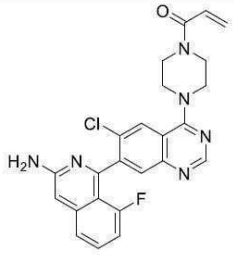
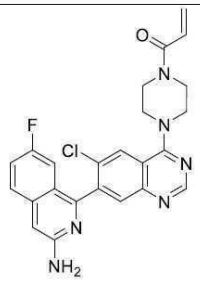
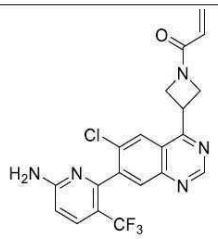
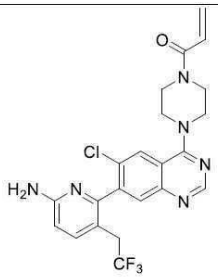
[0214]

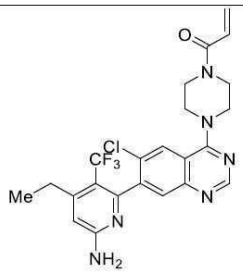
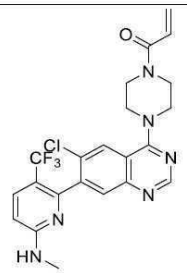
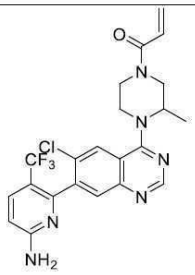
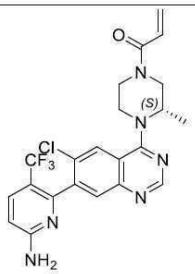
화합물 번호	구조	화합물 명칭
42		1-[4-[7-(6-아미노-3-메탄설포닐피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
43		1-(4-[7-[6-아미노-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
44		1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
45		1-(4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온.트리플루오로아세트산 염

[0215]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
n/a		4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-카보니트릴
46a		(S)-4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-카보니트릴
46b		(R)-4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-카보니트릴
47		1-[4-[7-(6-아미노-3-사이클로프로필피리딘-2-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

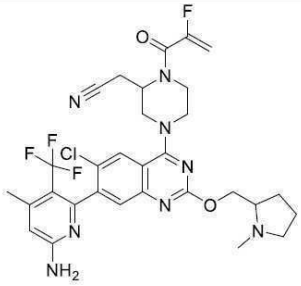
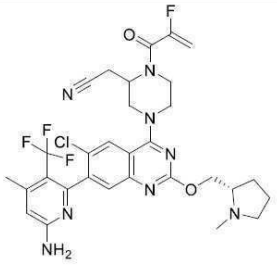
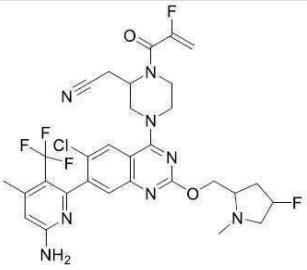
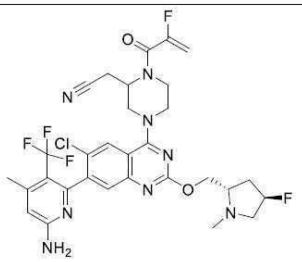
[0216]

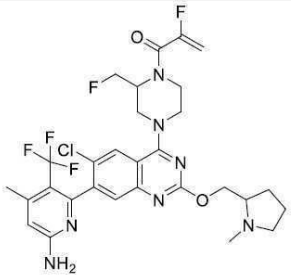
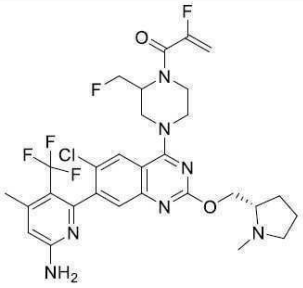
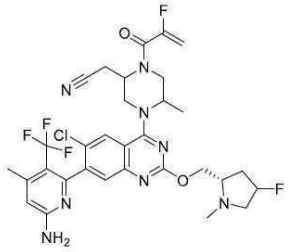
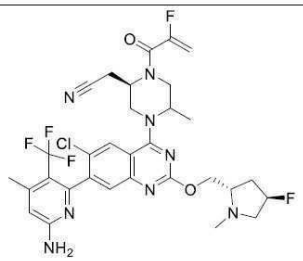
화합물 번호	구조	화합물 명칭
48		1-[4-[7-(3-아미노-8-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
49		1-[4-[7-(3-아미노-7-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
50		1-(3-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
51		1-[4-[7-[6-아미노-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

화합물 번호	구조	화합물 명칭
52		1-[4-[7-[6-아미노-4-에틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
53		1-(4-[6-클로로-7-[6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
54		1-[(3*S*)-4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]-3-메틸피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

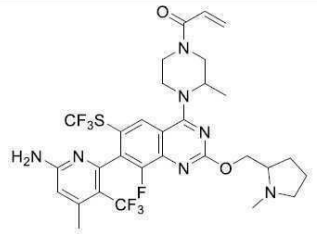
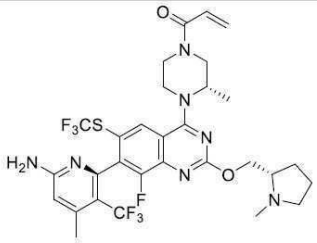
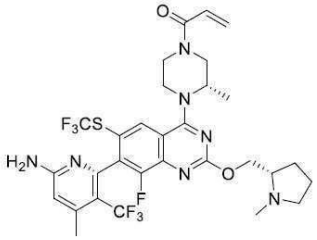
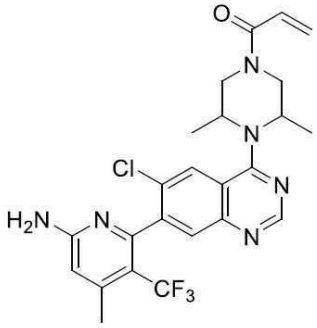
[0217]

[0218]

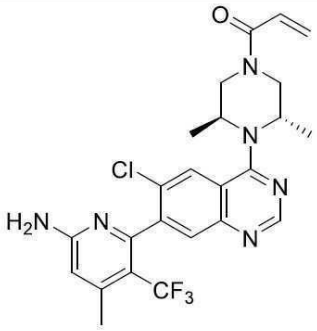
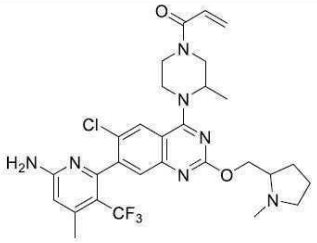
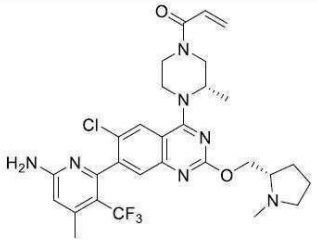
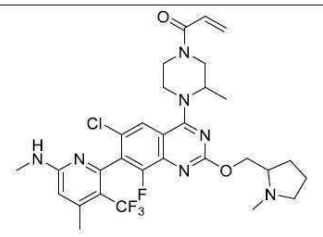
화합물 번호	구조	화합물 명칭
n/a		2-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴
55		2-[4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-1-(2-플루오로프로프-2-엔오일)피페라진-2-일]아세토니트릴
n/a		2-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴
56		2-[4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-1-(2-플루오로프로프-2-엔오일)피페라진-2-일]아세토니트릴

화합물 번호	구조	화합물 명칭
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(플루오로메틸)피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온
57		1-[4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-2-(플루오로메틸)피페라진-1-일]-2-플루오로-프로프-2-엔-1-온
n/a		2-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((2S)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)-5-메틸피페라진-2-일)아세토니트릴
58		2-[(2R)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-1-(2-플루오로프로프-2-엔오일)-5-메틸-피페라진-2-일]아세토니트릴

[0219]

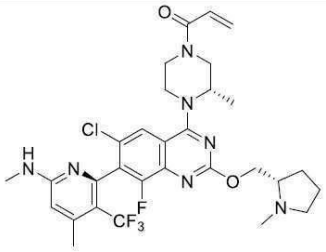
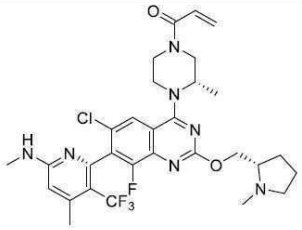
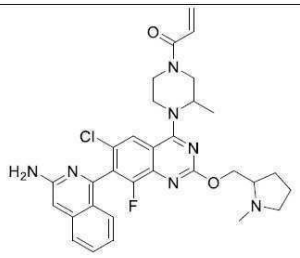
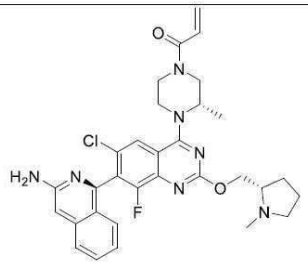
화합물 번호	구조	화합물 명칭
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
59a		1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
59b		1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

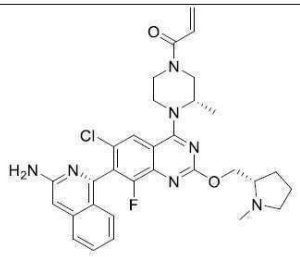
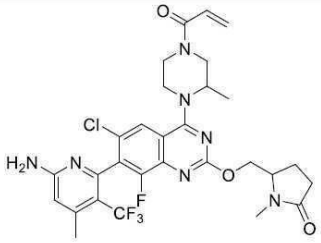
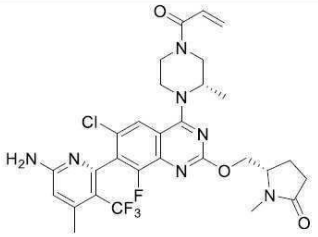
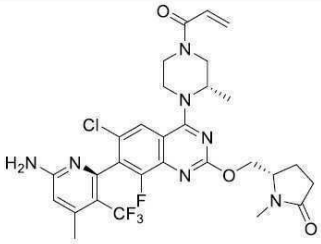
[0220]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
60		1-[(3S,5S)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
61		1-((S)-4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(6-클로로-8-플루오로-7-(4-메틸-6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

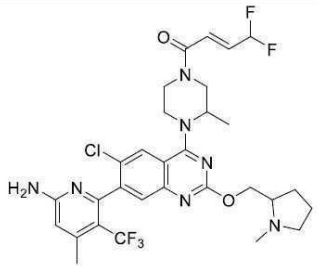
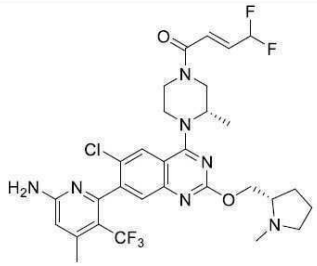
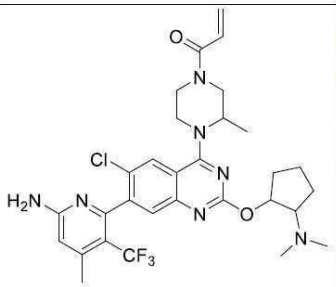
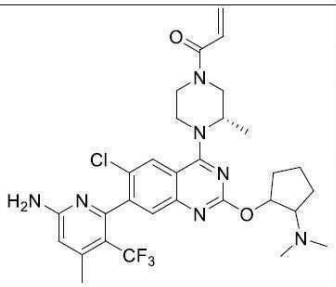
[0221]

[0222]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
62a		1-((S)-4-((R)-6-클로로-8-플루오로-7-(4-메틸-6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
62b		1-((S)-4-((S)-6-클로로-8-플루오로-7-(4-메틸-6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
63a		1-((S)-4-((R)-7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

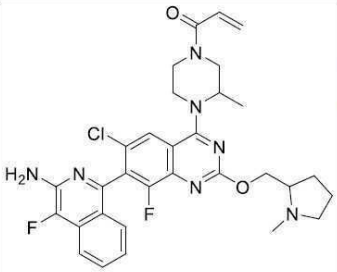
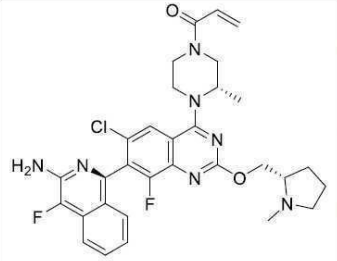
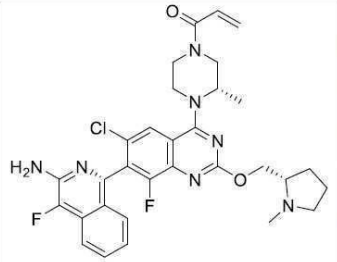
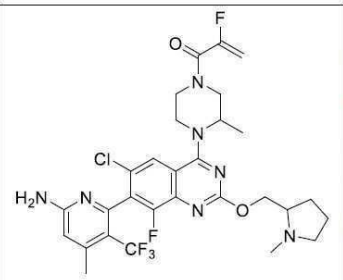
화합물 번호	구조	화합물 명칭
63b		1-((S)-4-((S)-7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
n/a		5-(((4-(4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-2-일)옥시)메틸)-1-메틸피롤리딘-2-온
64a		(S)-5-((((S)-4-((S)-4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-2-일)옥시)메틸)-1-메틸피롤리딘-2-온
64b		(S)-5-((((R)-4-((S)-4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-2-일)옥시)메틸)-1-메틸피롤리딘-2-온

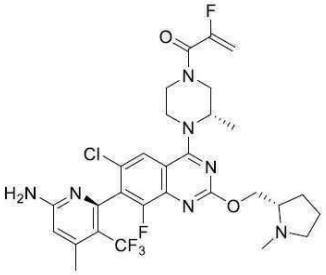
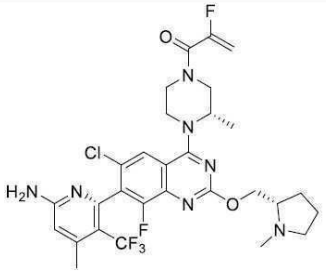
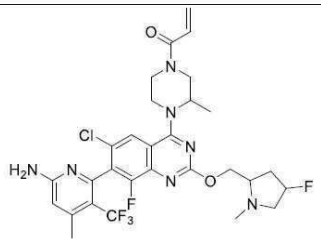
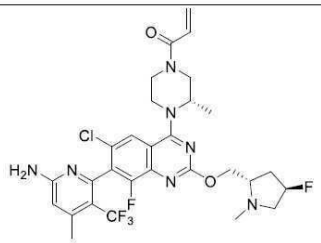
[0223]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
n/a		(E)-1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4,4-디플루오로부트-2-엔-1-온
65		(E)-1-((S)-4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4,4-디플루오로부트-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((2-(디메틸아미노)사이클로펜틸)옥시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
66		1-[(3S)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[2-(디메틸아미노)사이클로펜톡시]퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

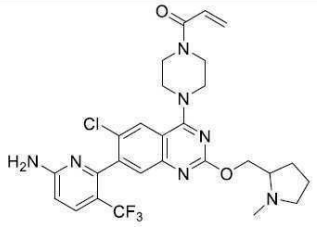
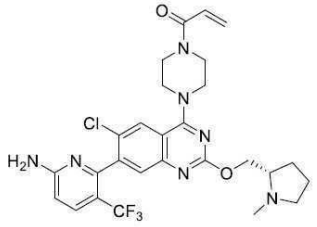
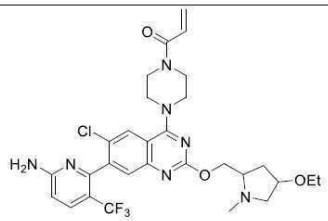
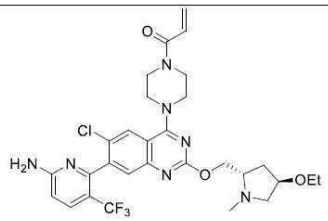
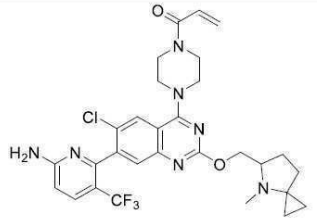
[0224]

[0225]

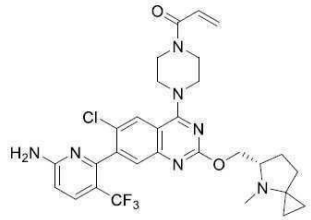
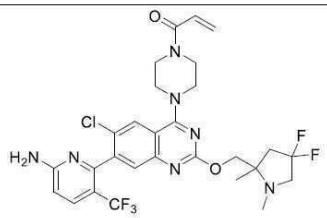
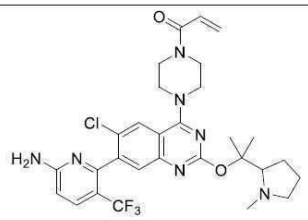
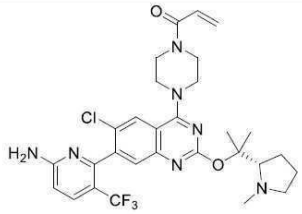
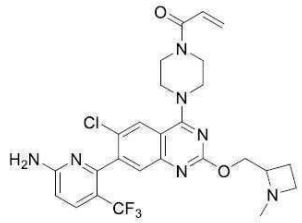
화합물 번호	구조	화합물 명칭
n/a		1-(4-(7-(3-아미노-4-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
67a		1-((S)-4-((R)-7-(3-아미노-4-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
67b		1-((S)-4-((S)-7-(3-아미노-4-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온

화합물 번호	구조	화합물 명칭
68a		1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온
68b		1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
69		1-[(3S)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

[0226]

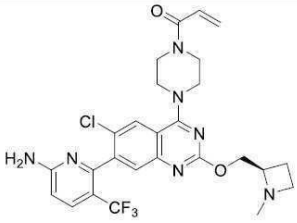
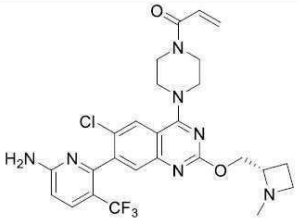
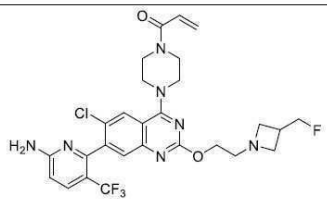
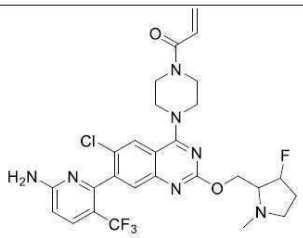
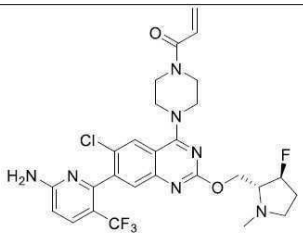
화합물 번호	구조	화합물 명칭
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
70		(S)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4-에톡시-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
71		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((2S,4R)-4-에톡시-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4-메틸-4-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0227]

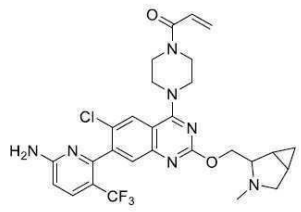
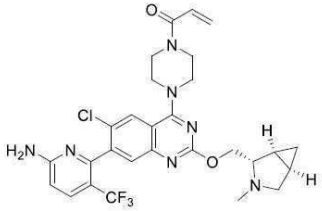
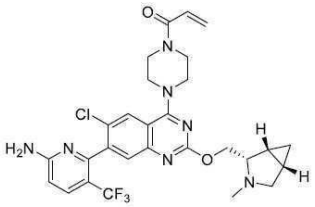
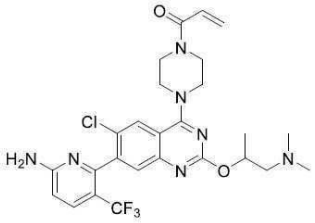
화합물 번호	구조	화합물 명칭
72		(S)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4-메틸-4-아자스피로[2.4] -헵탄-5-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
73		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4,4-디플루오로-1,2-디메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((2-(1-메틸피롤리딘-2-일)프로판-2-일)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
74		1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[1-메틸-1-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]에톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸아제티딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

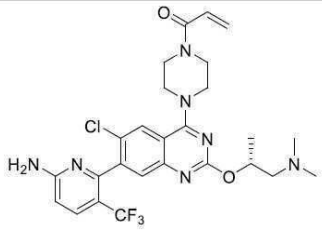
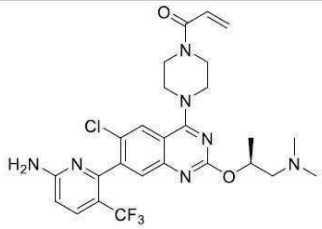
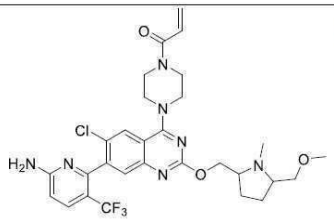
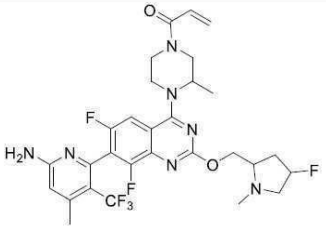
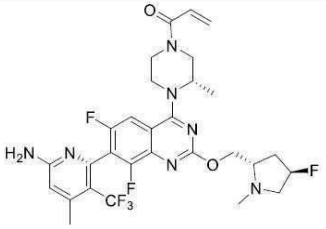
[0228]

[0229]

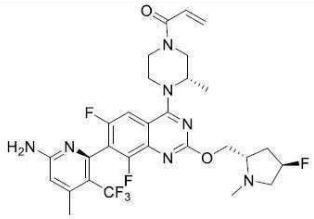
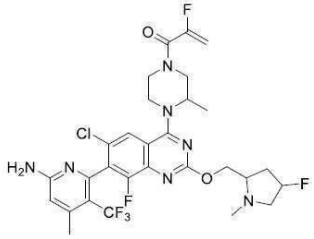
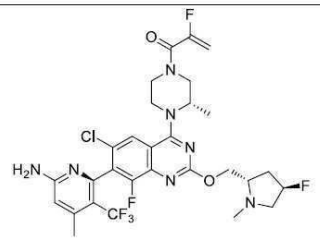
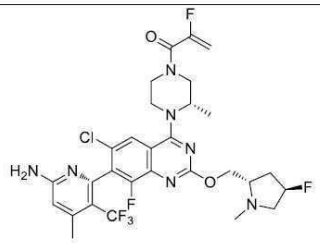
화합물 번호	구조	화합물 명칭
75a		(R)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸아제티딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
75b		(S)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸아제티딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
76		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((3-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
77		1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2R, 3S)-3-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

[0230]

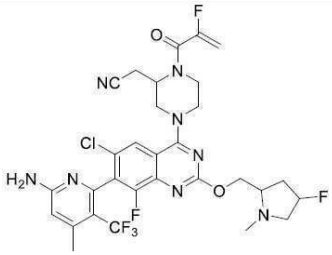
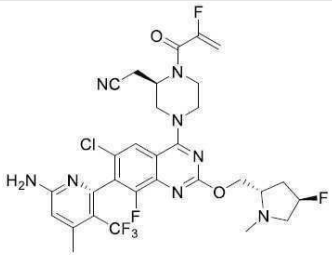
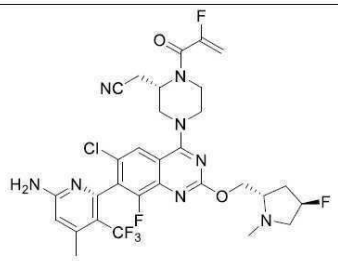
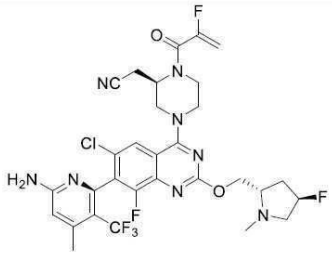
화합물 번호	구조	화합물 명칭
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((3-메틸-3-아자바아사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
78a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((1S,2S,5R)-3-메틸-3-아자바아사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
78b		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((1R,2S,5S)-3-메틸-3-아자바아사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)프로판-2-일)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

화합물 번호	구조	화합물 명칭
79a/79b		(R)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)프로판-2-일)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
79a/79b		(S)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)프로판-2-일)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
80		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((5-(메톡시메틸)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6,8-디플루오로-2-((4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
81a		1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6,8-디플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0231]

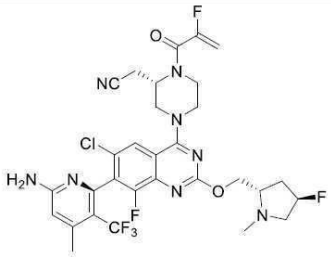
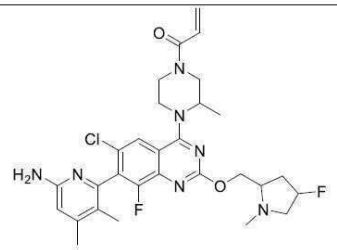
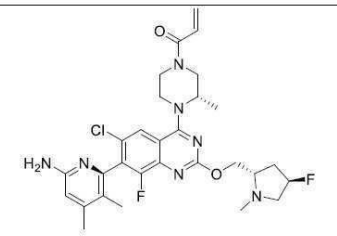
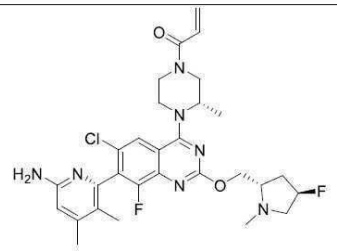
화합물 번호	구조	화합물 명칭
81b		1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6,8-디플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온
82a		1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온
82b		1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온

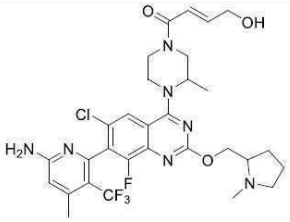
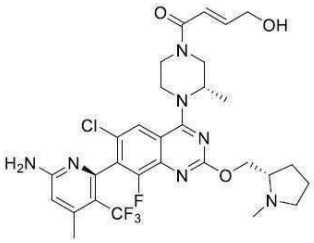
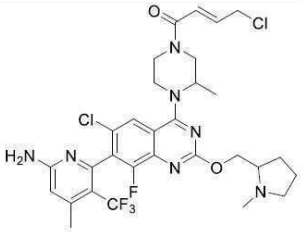
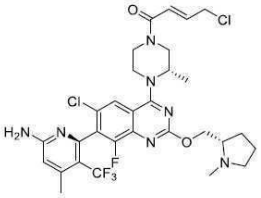
[0232]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
n/a		2-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴
83a		2-((R)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴
83b		2-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴
83c		2-((R)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴

[0233]

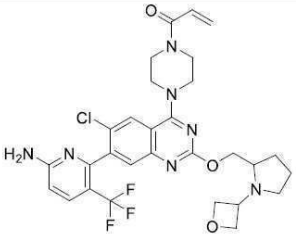
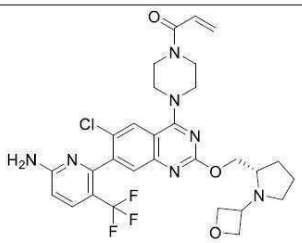
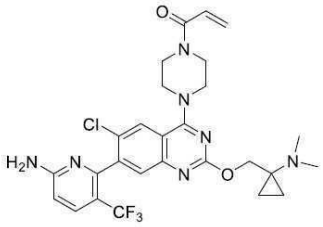
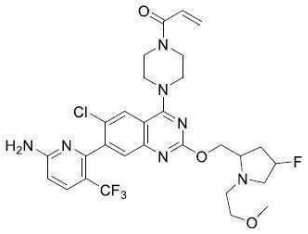
[0234]

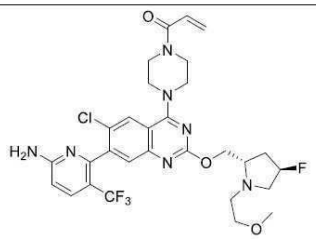
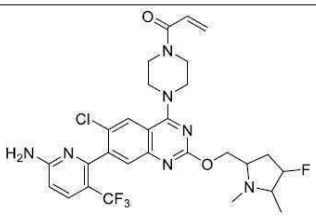
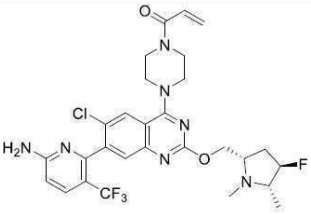
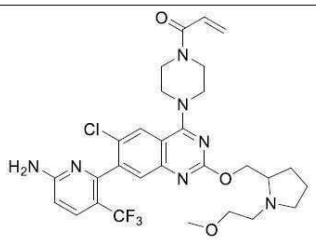
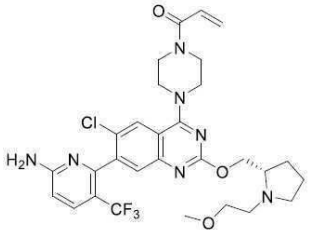
화합물 번호	구조	화합물 명칭
83d		2-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3,4-디메틸피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
84a		1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-3,4-디메틸피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
84b		1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-3,4-디메틸피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

화합물 번호	구조	화합물 명칭
n/a		(E)-1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-하이드록시부트-2-엔-1-온
85		(E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-하이드록시부트-2-엔-1-온
n/a		(E)-1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-클로로부트-2-엔-1-온
86		(E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-클로로부트-2-엔-1-온

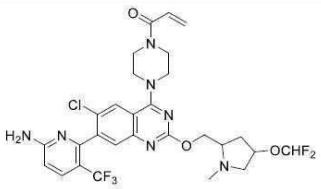
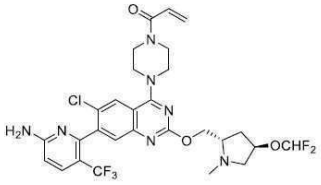
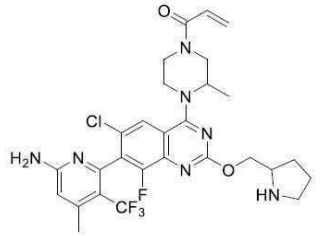
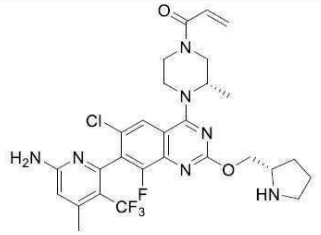
[0235]

[0236]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
87		1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2S)-1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
88		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)사이클로프로필)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4-플루오로-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

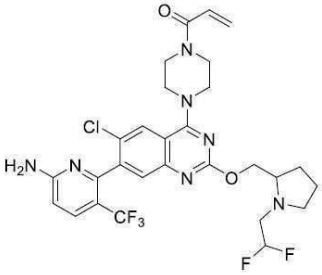
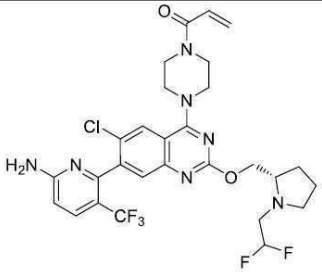
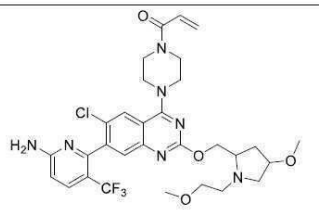
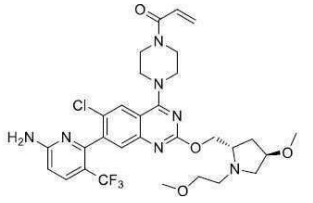
화합물 번호	구조	화합물 명칭
89		1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2S, 4R)-4-플루오로-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4-플루오로-1,5-디메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
90		1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2S,4R,5S)-4-플루오로-1,5-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
91		1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2S)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

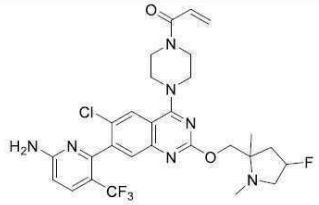
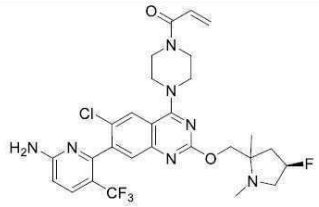
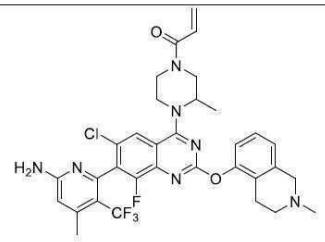
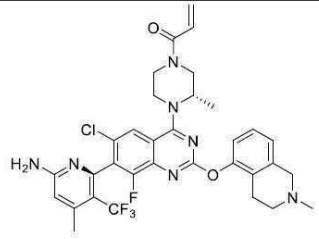
[0237]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4-(디플루오로메톡시)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
92		1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2S,4R)-4-(디플루오로메톡시)-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(피롤리딘-2-일메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
93		1-((3S)-4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0238]

[0239]

화합물 번호	구조	화합물 명칭
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
94		(S)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4-메톡시-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
95		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((2S,4R)-4-메톡시-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

화합물 번호	구조	화합물 명칭
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4-플루오로-1,2-디메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
96		1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(4R)-4-플루오로-1,2-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온
n/a		1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온
97		1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0240] n/a = 이용 불가

[0241] 다른 실시형태에서, 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면:

[0242] R_2는 H, OH, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 사이클로프로필 및 -NHR로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R은 선형 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 하이드록시알카노일, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 알킬아미노, -(C_{1-6} 알킬렌일)NH(CH_3)-(C_{1-6} 알킬렌일)N(CH_3)$_2$ 및 -(C_{1-3} 알킬렌일)(3원 내지 7원-헤테로사이클릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0243] R_3 및 R_4는 각각 독립적으로 H, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오 및 C_{1-6} 알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0244] R_5는 H, Cl, Br, I, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{1-6} 알킬아미노 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0245] R_2, R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 2개는 H가 아니거나; 또는

[0246] R_2와 R_3, R_3과 R_4, 또는 R_4와 R_5는, 이들이 각각 결합된 원자와 함께, C_{3-7} 사이클로알킬, 3원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{6-14} 아릴을 형성하고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0247] X는 NH_2, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, 시아노, 카복시, 카바모일, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 2개의 같은자리 치환기는 함께 취해져 C_{3-7} 스피로사이클로알킬 또는 4원 내지 7원 스피로헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

[0248] Y는 $-L-Y_1$ 또는 Y_1로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0249] Y_1은 H, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 1개 내지 4개의 Y_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 사이클로프로필로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 디알킬아미노로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴, 메틸, 하이드록시 및 옥소로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0250] 각각의 Y_{1a}는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 3원 내지 7원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, 하이드록시, NH_2, 시아노, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0251] L은 결합, O, S 및 $N(L^a)$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0252] L^a는 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0253] U는 $C(R_{6a})$이고;

[0254] V는 $C(R_{6b})$이고;

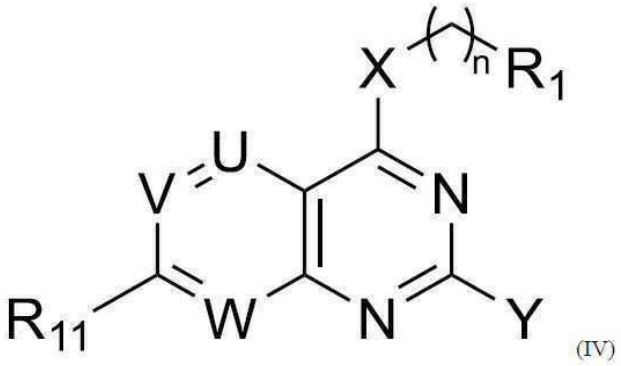
[0255] W는 $C(R_{6c})$ 또는 N이고;

[0256] 각각의 R_{6a}, R_{6b} 및 R_{6c}는 독립적으로 H, OH, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0257] n은 0, 1 및 2로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0258] 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 실시형태에 따르면, R_2와 R_3, R_3과 R_4, 또는 R_4와 R_5 중 하나가, 이들이 각각 결합된 원자와 함께, 고리를 형성할 때, 고리를 형성하지 않는 치환기는 화학식 (I)에 대해 상기 기재된 바대로 정의된다고 이해되어야 한다.

[0259] 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:

[0260] 

(IV)

[0261] 상기 식에서,

[0262] R_1은 K-Ras G12C 돌연변이체 단백질의 12번 위치에서의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티이고;

[0263] X는 NH_2, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, 시아노, 카복시, 카바모일, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 2개의 같은자리 치환기는 함께 취해져 C_{3-7} 스피로사이클로알킬 또는 4원 내지 7원 스피로헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

[0264] Y는 -L-Y_1 또는 Y_1로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0265] Y_1은 H, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 1개 내지 4개의 Y_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 사이클로프로필로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 디알킬아미노로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴, 메틸, 하이드록시 및 옥소로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0266] 각각의 Y_{1a}는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 3원 내지 7원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬, C_{1-6}-할로알킬, 옥소, 하이드록시, NH_2, 시아노, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0267] L은 결합, O, S 및 N(L^a)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0268] L^a는 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0269] U는 C(R_{6a})이고;

[0270] V는 C(R_{6b})이고;

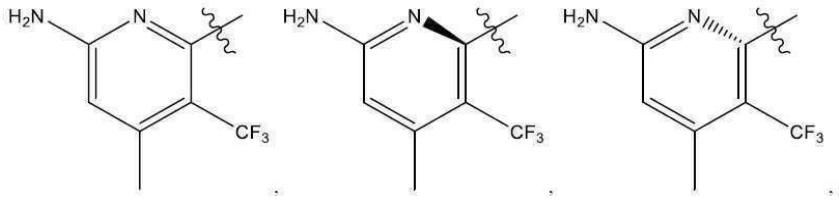
[0271] W는 C(R_{6c}) 또는 N이고;

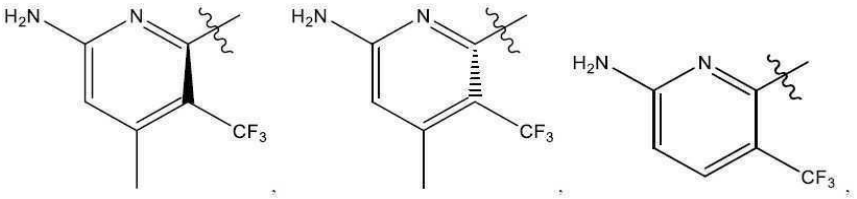
[0272] 각각의 R_{6a}, R_{6b} 및 R_{6c}는 독립적으로 H, OH, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할

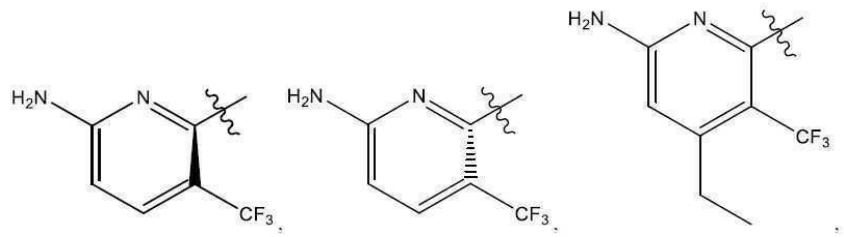
로알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

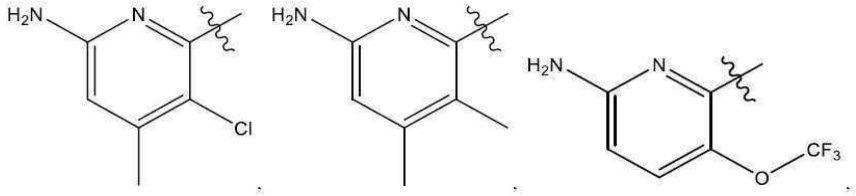
[0273] n은 0, 1 및 2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

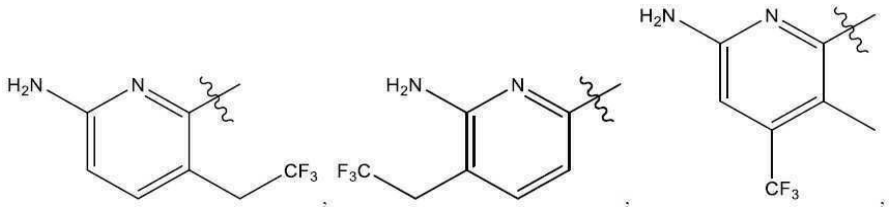
[0274] R_{11}은

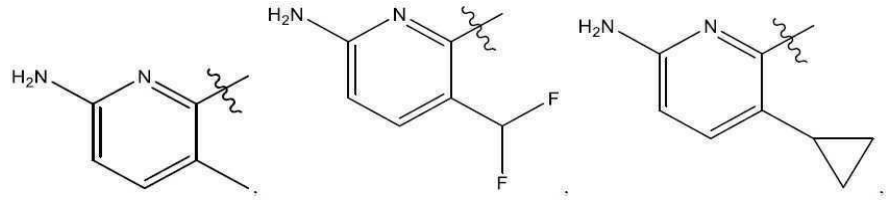
[0275] 

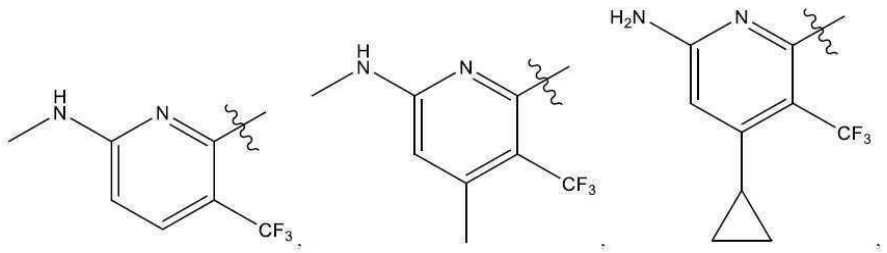
[0276] 

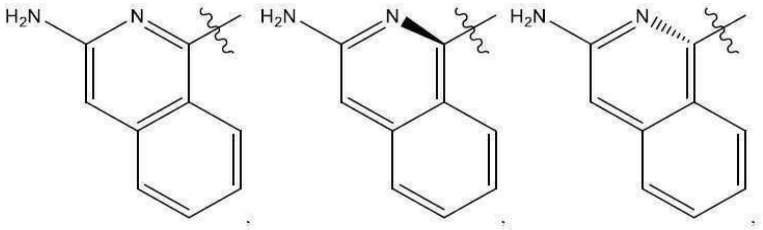
[0277] 

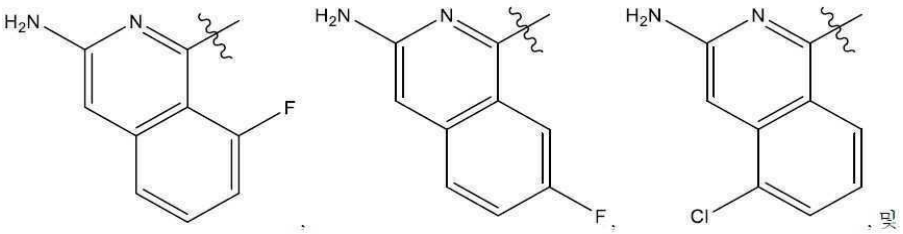
[0278] 

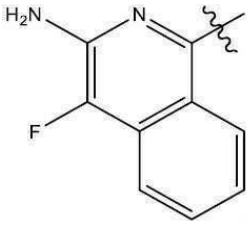
[0279] 

[0280] 

[0281] 

[0282] 

[0283] 

[0284] 

[0285] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0286] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, Y는 Y_1이고, Y_1는 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0287] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, Y_1은 H이다.

[0288] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, Y는 -L-Y_1이고; L은 O 및 N(L^a)로 이루어진 군으로부터 선택되고; L^a는 H이고; Y_1은 C_{1-6} 알킬, 메틸헤테로사이클릴 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 디알킬아미노 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0289] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, Y_1은 단환식 아릴 또는 단환식 헤테로아릴이다.

[0290] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, Y는 -L-Y_1이고; L은 O 및 N(L^a)로 이루어진 군으로부터 선택되고; L^a는 H이고; Y_1은 C_{1-6} 알킬, 1개 내지 4개의 Y_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 사이클로프로필로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 및 메틸로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되

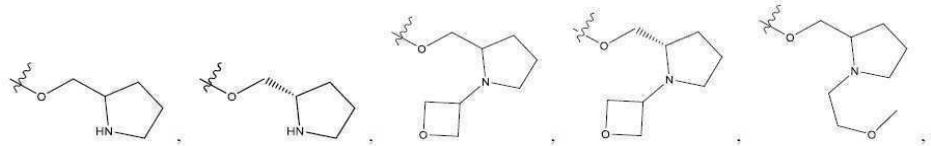
고; 각각의 Y_{1a}는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 3원 내지 7원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, 하이드록시, NH_2, 시아노, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

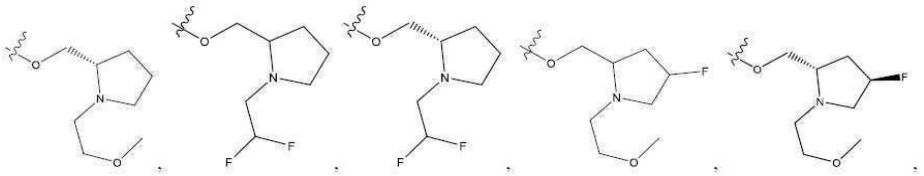
[0291] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, Y는 -L-Y_1이고; L은 N(L^a)이고; L^a는 H이고; Y_1은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 디알킬아미노 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

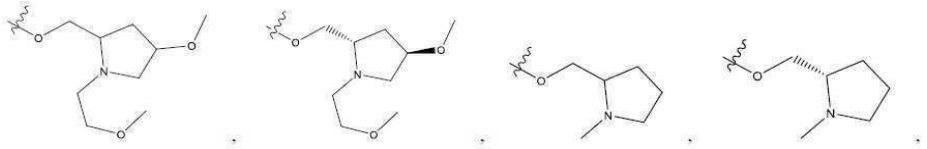
[0292] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, Y는 -L-Y_1이고; L은 O이고; Y_1은 1개 내지 4개의 Y_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 사이클로프로필로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 및 메틸로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 Y_{1a}는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 3원 내지 7원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, 하이드록시, NH_2, 시아노, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

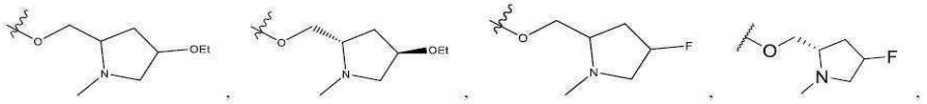
[0293] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, Y는 -L-Y_1이고; L은 O 및 N(L^a)로 이루어진 군으로부터 선택되고; L^a는 H이고; Y_1은 4원 내지 10원 메틸헤테로사이클릴 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

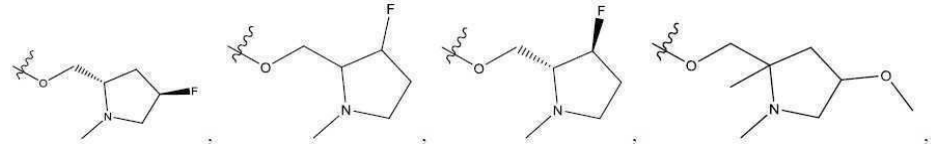
[0294] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, Y는

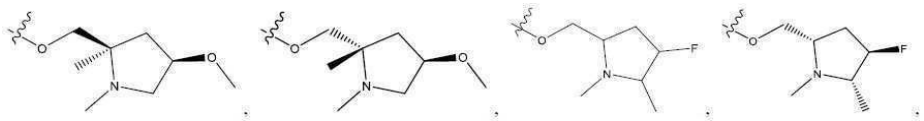
[0295] 

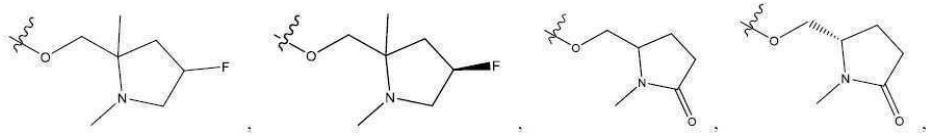
[0296] 

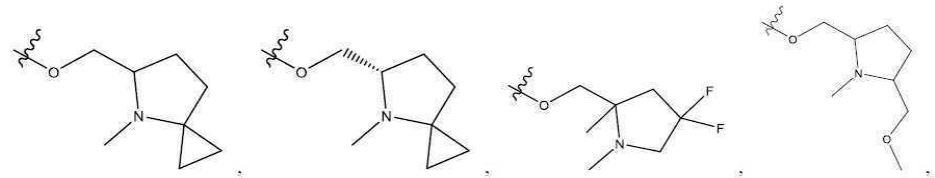
[0297] 

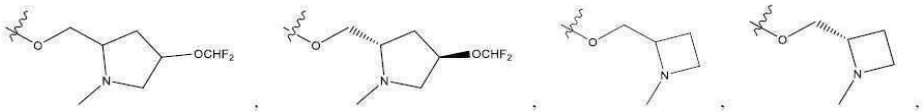
[0298] 

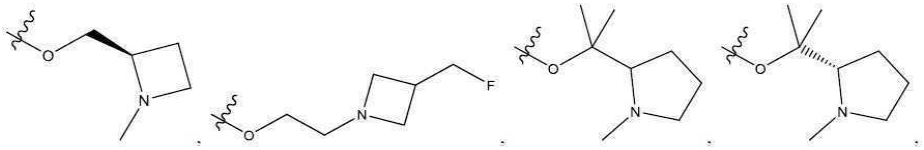
[0299] 

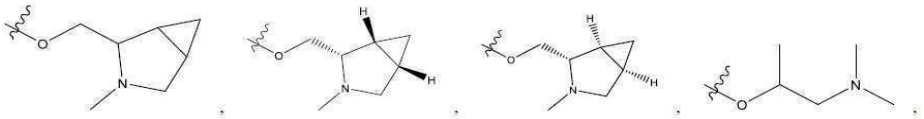
[0300] 

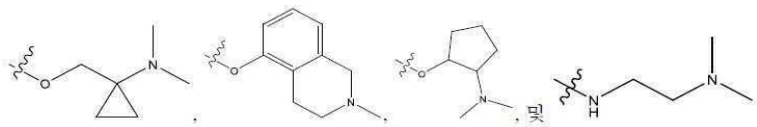
[0301] 

[0302] 

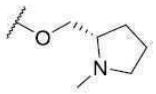
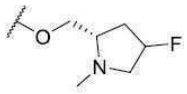
[0303] 

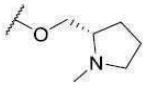
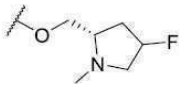
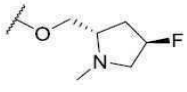
[0304] 

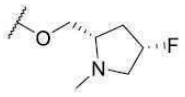
[0305] 

[0306] 

[0307] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0308] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, Y는  또는  이다.

[0309] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일 실시형태에서, Y는  이다. 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, Y는  이다. 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 또 다른 실시형태에서, Y는  이다. 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물,

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 또 다른 실시형태에서, Y는  이다.

[0310] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_{6a}는 H이다.

[0311] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_{6b}는 H, 할로, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬티오, 및 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0312] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_{6b}는 H, 할로, C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0313] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, W는 $C(R_{6c})$이고, R_{6c}는 H 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0314] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, W는 $C(R_{6c})$이고, R_{6c}는 할로이다.

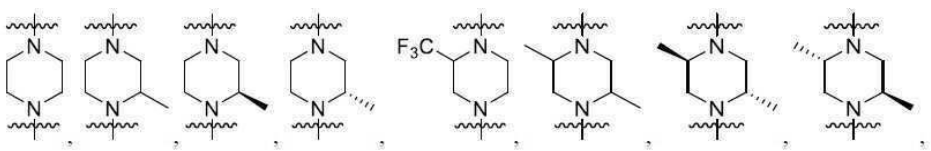
[0315] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_{6a}, R_{6b} 및 R_{6c}는 독립적으로 단환식 아릴 및 단환식 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

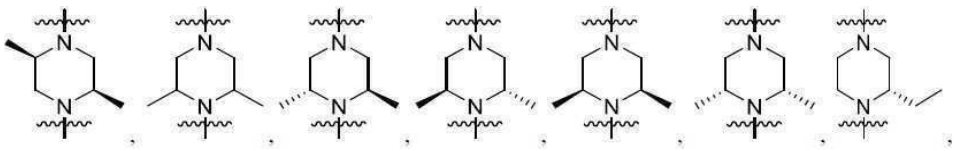
[0316] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, X는 C_{3-7} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 또는 4원 내지 7원 헤테로사이클릴아미노이고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, 시아노, 카복시, 카바모일, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일 실시형태에서, X는 C_{3-7} 사이클로알킬 또는 4원 내지 7원 헤테로사이클릴이고, 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, X는 피페라지닐 또는 아제티디닐 모이어티이고, 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 또 다른 실시형태에서, X는 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환된 피페라지닐 모이어티이고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 할로, 시아노, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

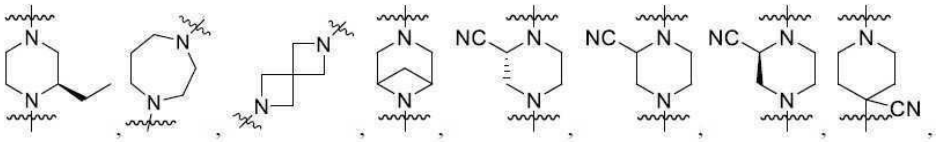
[0317] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, X는 4원 내지 7원 헤테로사이클릴이다.

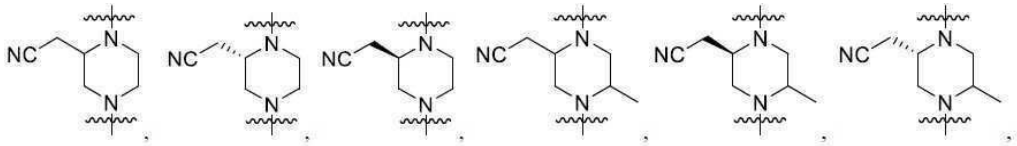
[0318] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, X는 1개 내지 4개의 치환기로 치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클릴이고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 시아노알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

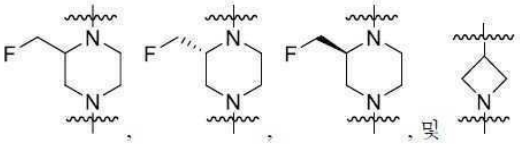
[0319] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, X는

[0320] 

[0321] 

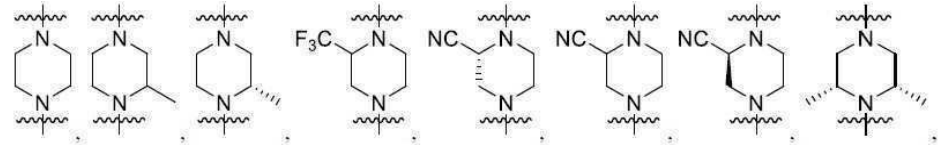
[0322] 

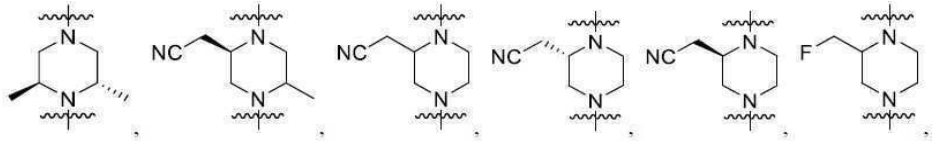
[0323] 

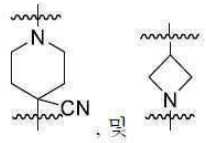
[0324] 

[0325] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0326] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, X는

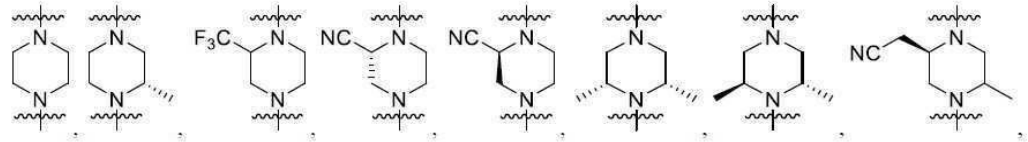
[0327] 

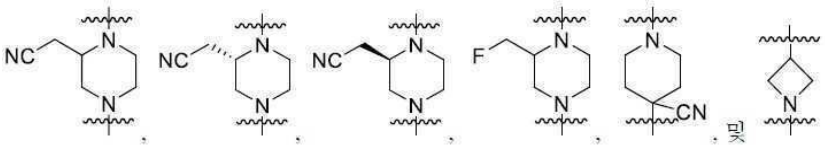
[0328] 

[0329] 

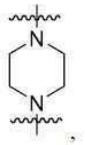
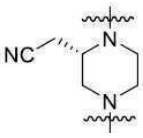
[0330] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

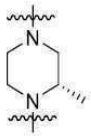
[0331] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, X는

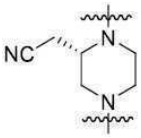
[0332] 

[0333] 

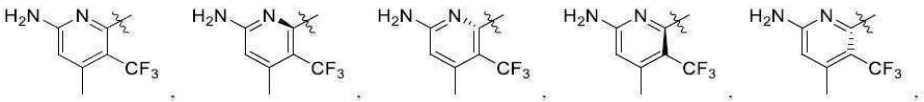
[0334] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

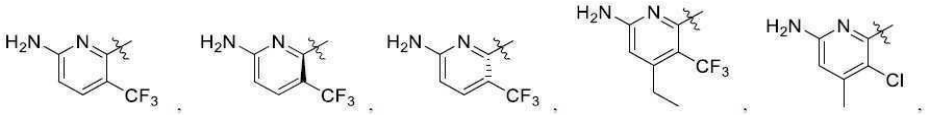
[0335] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, X는 , , 또는 이다.

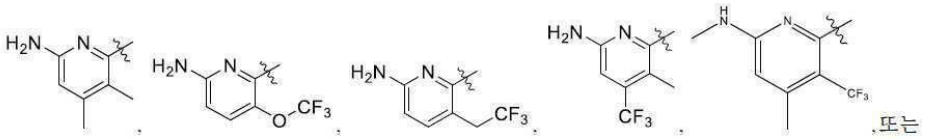
[0336] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, X는 이다.

[0337] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 실시형태에서, X는 이다.

[0338] 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_{11}은

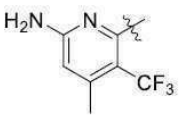
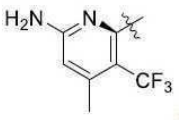
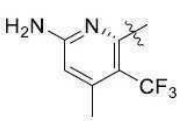
[0339] 

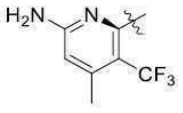
[0340] 

[0341] , 또는

[0342] 이다.

[0343] 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_{11}은

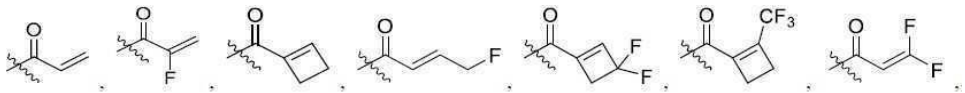
[0344] ,  또는 이다.

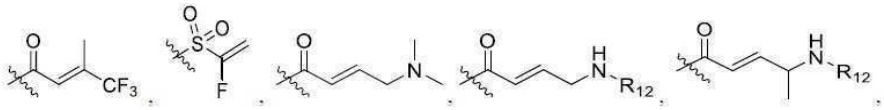
[0345] 
화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_{11}은 이다.

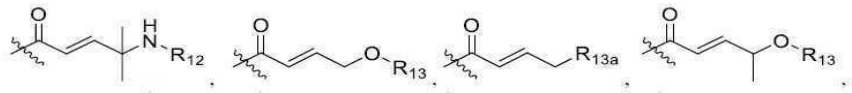
[0346] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의

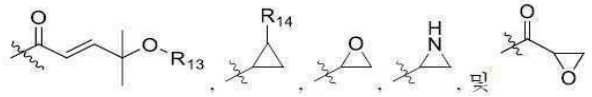
일부 실시형태에 따르면, n은 0이다.

[0347] 화학식 (I) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_1은

[0348] 

[0349] 

[0350] 

[0351] 

[0352] 로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0353] 상기 식에서,

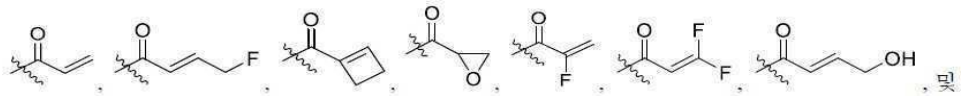
[0354] R_{12}는 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

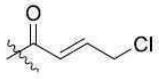
[0355] R_{13}은 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0356] R_{13a}는 할로이고;

[0357] R_{14}는 할로이다.

[0358] 화학식 (I) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_1은

[0359] 

[0360] 

[0361] 로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0362] 화학식 (I) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_1은

 또는  이다.

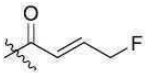
[0363] 화학식 (I) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_1은

 이다.

[0364] 화학식 (I) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_1은

 이다.

[0365] 화학식 (I) 또는 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_1은


이다.

[0366] 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_7은 H, 시아노 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_8 및 R_9는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 시아노 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 메탄설포닐(메실), p-톨루엔설포닐(토실), 알킬 또는 아릴 설포네이트 이탈기, C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

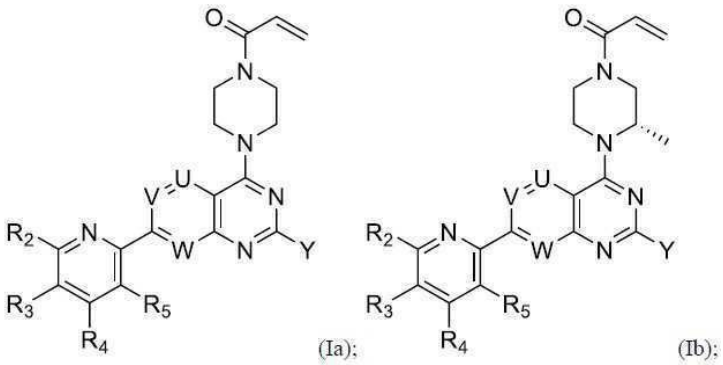
[0367] 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_7과 R_8은 함께 이들이 부착된 탄소들 사이에 삼중 결합을 형성하거나, R_7과 R_8은 이들이 각각 결합된 탄소와 함께 1개 또는 2개의 할로 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알켄일을 형성하고; R_9는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 시아노 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

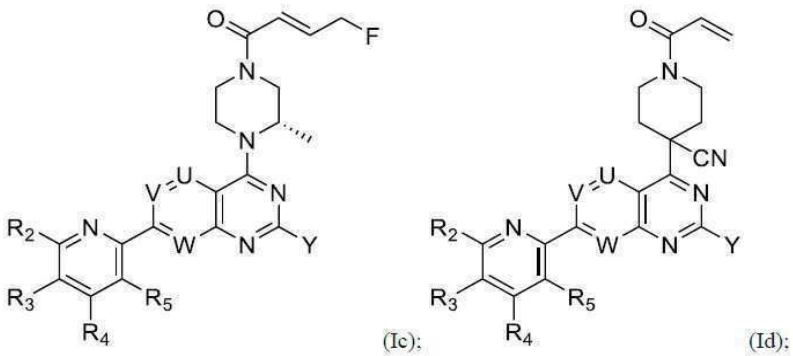
[0368] 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_7, R_8 및 R_9는 각각 H이다.

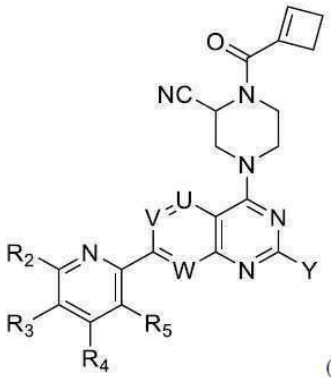
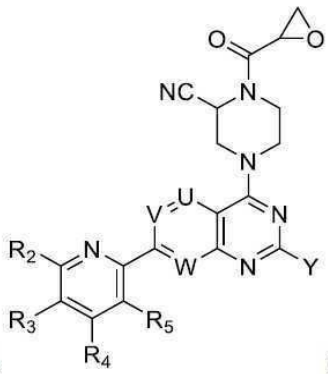
[0369] 화학식 (III), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_{10}은 $-C(O)-R_{10a}$이고, R_{10a}는 옥시라닐이다.

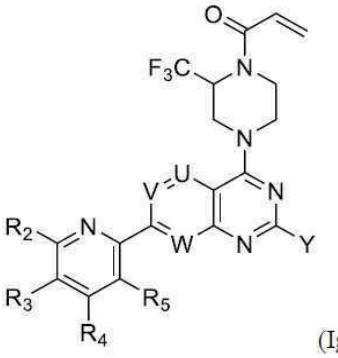
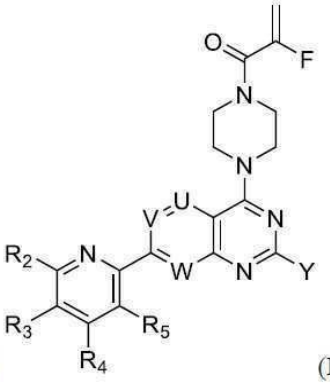
[0370] 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, R_{10}은 $-C(O)-R_{10a}$이고, R_{10a}는 아지리디닐이다

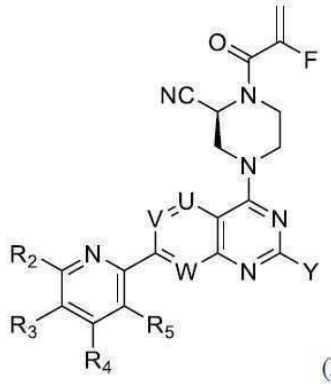
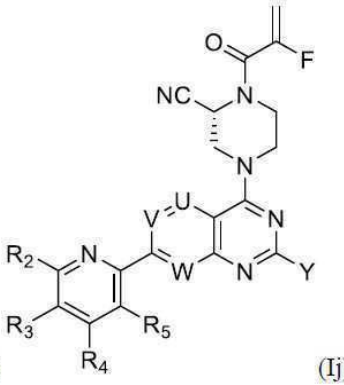
[0371] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시형태에 따르면, 화합물은

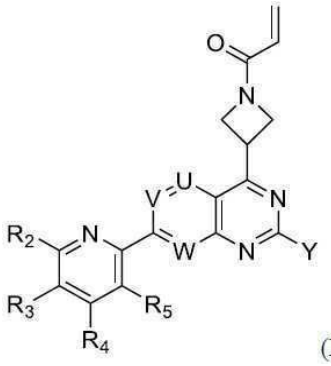
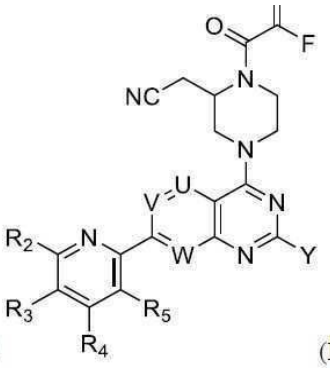
[0372] 
(Ia); (Ib);

[0373] 
(Ic); (Id);

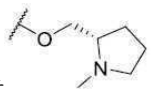
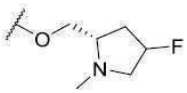
[0374]  (Ie):  (If):

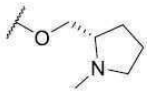
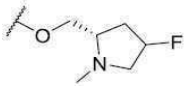
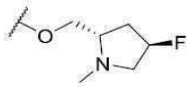
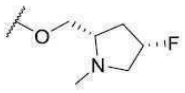
[0375]  (Ig):  (Ih):

[0376]  (Ii):  (Ij):

[0377]  (Ik); 및  (Il)

[0378] 로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는다.

[0379] 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ij), (Ik) 또는 (Il)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일 실시형태에서, Y는  또는  이다. 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ij), (Ik) 또는 (Il)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염

의 일 실시형태에서, Y는  이다. 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ij), (Ik) 또는 (Il)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일 실시형태에서, Y는  이다. 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ij), (Ik) 또는 (Il)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일 실시형태에서, Y는  이다. 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ij), (Ik) 또는 (Il)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 또 다른 실시형태에서,, Y는  이다.

[0380] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시형태에 따르면, 화합물은 화학식 (Ia) 또는 (Ic), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는다.

[0381] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시형태에 따르면, 화합물은 화학식 (Ib) 또는 화학식 (Il), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는다.

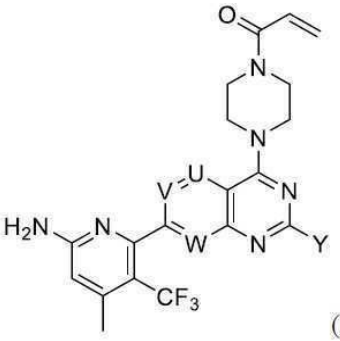
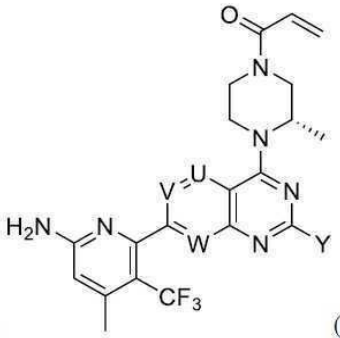
[0382] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시형태에 따르면, 화합물은 화학식 (Ia), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는다.

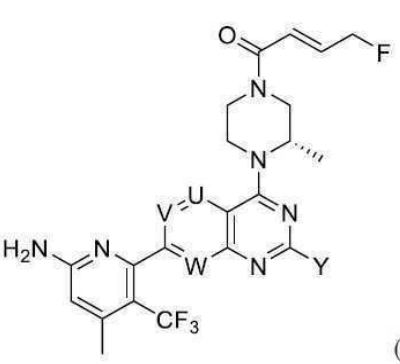
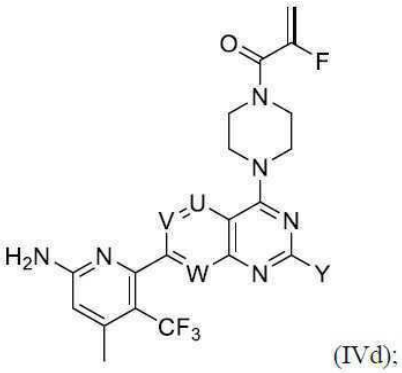
[0383] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시형태에 따르면, 화합물은 화학식 (Ib), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는다.

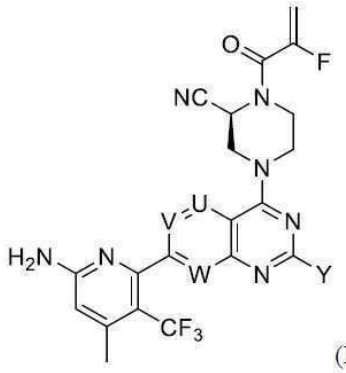
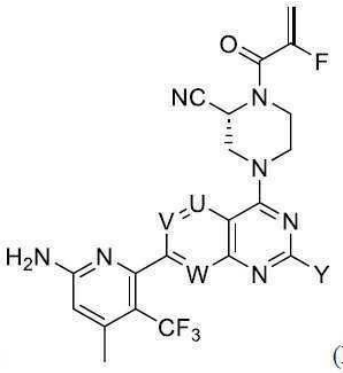
[0384] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시형태에 따르면, 화합물은 화학식 (Ic), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는다.

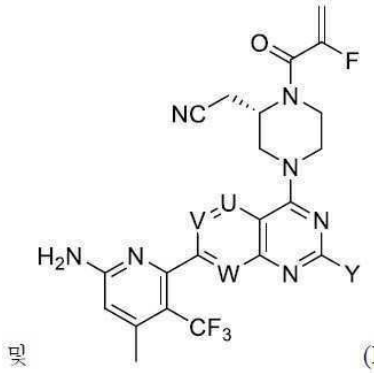
[0385] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시형태에 따르면, 화합물은 화학식 (Il), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는다.

[0386] 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에 따르면, 화합물은

[0387]  (IVa);  (IVb);

[0388]  (IVc);  (IVd);

[0389] 
(IVe);

(IVf);

[0390] 
및 (IVg)

[0391] 로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 갖는다.

[0392] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 실시형태에 따르면, 화합물은 화학식 (IVa), 화학식 (IVb), 화학식 (IVd) 또는 화학식 (IVg)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 실시형태에 따르면, 화합물은 화학식 (IVa) 또는 화학식 (IVb)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 화학식 (IV)의 화합물의 일부 실시형태에 따르면, 화합물은 화학식 (IVd) 또는 화학식 (IVg)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0393] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물의 일 실시형태에서, 화합물은 본원에서 표 1에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0394] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)의 화합물의 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 9, 화합물 17a, 화합물 17b, 화합물 18a, 화합물 18b, 화합물 19, 화합물 44, 화합물 83a, 화합물 83b, 화합물 83c, 화합물 83d 또는 화합물 69에 상응하는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0395] 일 실시형태에서, 화합물은 화합물 9이다. 일 실시형태에서, 화합물은 화합물 17a이다. 일 실시형태에서, 화합물은 화합물 17b이다. 일 실시형태에서, 화합물은 화합물 18a이다. 일 실시형태에서, 화합물은 화합물 18b이다. 일 실시형태에서, 화합물은 화합물 19이다. 일 실시형태에서, 화합물은 화합물 83a이다. 일 실시형태에서, 화합물은 화합물 83b이다. 일 실시형태에서, 화합물은 화합물 83c이다. 일 실시형태에서, 화합물은 화합물 83d이다. 일 실시형태에서, 화합물은 화합물 69이다.

[0396] 화학식 (I)의 일부 실시형태에 따르면, 화합물은 표 1의 화합물 1, 5, 7 내지 10, 13 내지 15, 17a, 17b, 18a, 18b, 19 내지 33, 35, 40 내지 41, 43 내지 45, 46a, 46b, 47 내지 58, 59a, 59b, 60 내지 61, 62a, 62b, 63a, 63b, 64a, 64b, 65, 66, 67a, 67b, 68a, 68b, 69 내지 74, 75a, 75b, 76, 77, 78a, 78b, 79a, 79b, 80, 81a, 81b, 82a, 82b, 83a, 83b, 83c, 83d, 84a, 84b 및 85 내지 97, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I)의 다른 실시형태에 따르면, 화합물은 표 1의 화합물 1, 5, 7 내지 10, 13 내지 15, 17a, 17b, 18a, 18b, 19 내지 33, 35, 40 내지 41, 43 내지 45, 46a, 46b 및 47 내지 54, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I)의 다른 실시형태에 따르면, 화합물은 표 1의 화합물 55 내지 58, 59a, 59b, 60 내지 61, 62a, 62b, 63a, 63b, 64a, 64b, 65, 66, 67a, 67b, 68a, 68b, 69 내지 74, 75a, 75b, 76, 77, 78a, 78b, 79a, 79b, 80, 81a, 81b, 82a, 82b, 83a, 83b, 83c, 83d, 84a, 84b 및 85 내지 97, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0397] 본 발명의 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용 가능

한 염은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 면에서 아미노산에 대해 (R)- 또는 (S)-로 또는 (D)- 또는 (L)-로 정의된 다른 입체이성질체 형태를 생성시킬 수 있다. 실시형태는 따라서 모든 이러한 가능한 이성질체, 및 이의 라세미성 및 광학적으로 순수한 형태를 포함한다. 광학적으로 활성인 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)- 이성질체는 키랄 신톤 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 종래의 기법, 예를 들어, 크로마토그래피 및 분별 결정화를 사용하여 분할될 수 있다. 개별 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 종래의 기법은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분할을 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기하 비대칭의 다른 중심을 함유할 때 그리고 달리 기재되지 않는 한, 화합물이 E 및 Z 기하 이성질체 둘 다를 포함하도록 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되도록 의도된다.

[0398] 본 발명의 실시형태는 본 발명의 화합물의 모든 방식의 회전이성질체 및 형태적으로 제한된 상태를 포함한다. 입체 변형으로 인한 에너지 차이 또는 다른 기여자가 개별 형태이성질체의 단리를 허용하기에 충분히 높은 회전에 대한 장벽을 생성하는 단일 결합 주위의 장애 회전 때문에 생긴 입체이성질체인 회전장애이성질체가 또한 포함된다. 예로서, 본 발명의 소정의 화합물은 회전장애이성질체의 혼합물로서 존재하거나, 하나의 회전장애이성질체의 존재에 대해 정제되거나 농후화될 수 있다.

[0399] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 회전장애이성질체의 혼합물이다. 다른 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 실질적으로 정제된 회전장애이성질체이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 실질적으로 정제된 R-회전장애이성질체이다. 일부 다른 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 실질적으로 정제된 R-회전장애이성질체이다.

[0400] RAS 억제제의 합성

[0401] 본 개시내용의 화합물은 하기 도시되고 기재된 예시적인 합성 반응식에 도시된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 이 화합물을 제조하는 데 사용되는 출발 재료 및 시약은 일반적으로 상업용 공급자, 예컨대 Aldrich Chemical Co.로부터 입수 가능하거나, Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, vol. 1-21; R. C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 제2판 Wiley-VCH, New York **1999**; *Comprehensive Organic Synthesis*, B. Trost and I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, **1991**; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds.) Pergamon, Oxford **1984**, vol. 1-9; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford **1996**, vol. 1-11; 및 *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, **1991**, vol. 1-40과 같은 문헌에 기재된 절차에 따라 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조된다. 하기 합성 반응식은 본 발명의 화합물이 합성될 수 있는 일부 방법을 단지 예시하고, 이들 합성 반응식의 다양한 변형이 이루어질 수 있고 본원에 함유된 본 개시내용과 관련된 분야의 당업자에게 제안될 것이다.

[0402] 예시적인 목적을 위해, 하기 반응식은 본 발명의 화합물, 및 핵심 중간체를 합성하기 위한 경로를 제공한다. 개별 반응 단계의 보다 상세한 설명을 위해, 하기 실시예 부문을 참조한다. 당업자는 다른 합성 경로가 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 일부 특정 출발 재료 및 시약이 반응식에 도시되고 하기 기술되지만, 다른 출발 재료 및 시약이 다양한 유도체 또는 반응 조건을 제공하도록 치환될 수 있다. 또한, 하기 기재된 방법에 의해 제조된 많은 화합물은 당업자에게 널리 공지된 종래의 화학을 사용하여 본 개시내용의 견지에서 추가로 변형될 수 있다.

[0403] 합성 반응식의 출발 재료 및 중간체는 비제한적인 예로서 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하는 종래의 기법을 사용하여 원하는 경우 단리되고 정제될 수 있다. 이러한 재료는 물리 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함하는 종래의 수단을 사용하여 규명될 수 있다.

[0404] 반대로 기술되지 않는 한, 본원에 기재된 반응은 바람직하게는 불활성 분위기 하에 대기압에서 약 -78℃ 내지 약 150℃, 더 바람직하게는 약 0℃ 내지 약 125℃의 반응 온도 범위에서, 그리고 가장 바람직하고 편리하게는 대략 실온(또는 상온), 또는 약 20℃에서 수행된다.

[0405] 하기 반응식에서의 일부 화합물은 일반화된 치환기로 도시되어 있지만, 당업자는 치환기의 성질이 본 발명에서 고려되는 다양한 화합물을 제공하도록 변할 수 있다는 것을 즉시 이해할 것이다. 더욱이, 반응 조건은 예시적이고, 대안적인 조건은 널리 공지되어 있다. 하기 실시예에서 반응 순서는 청구항에 기재된 바와 같은 본 발명의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다.

[0406] 당업자는 기재된 화학 반응이 본 발명의 다른 화합물을 제조하기 위해 쉽게 조정될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 비예시된 화합물의 합성은 당업자에게 명확한 변형에 의해, 예를 들어 방해하는 기를 적절히 보호하여, 기재된 것 이외의 당해 분야에 공지된 다른 적합한 시약을 사용하여 또는 반응 조건의 일상적 변형을 만들어서 성공적으로 수행될 수 있다. 대안적으로, 본원에 개시되거나 당해 분야에 공지된 다른 반응은 본 발명의 다른 화합물을 제조하기 위한 적용 가능성을 갖는 것으로 인식될 것이다.

[0407] RAS 억제제에 의한 치료 방법 및 이의 용도

[0408] 본 개시내용의 화합물은 Ras 억제제로서 유용하다. 일 양태에서, 본 개시내용의 화합물은 K-Ras 억제제로서 유용하다. 다른 양태에서, 본 개시내용의 화합물은 N-Ras 억제제로서 유용하다. 다른 양태에서, 본 개시내용의 화합물은 H-Ras 억제제로서 유용하다. 따라서, 일 실시형태에서 세포에서 Ras 활성(예를 들어, K-Ras, H-Ras, 및/또는 N-Ras 활성)을 억제하기 위해 세포, 예컨대 *생체외* 세포를 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 방법이 제공된다. 본원에 기재된 치료 방법이 소정의 실시형태에서 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여 전에 G12 Ras 돌연변이의 존재 또는 부재의 결정을 추가로 포함할 수 있다고 이해된다.

[0409] 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 Ras(예를 들어, K-Ras, H-Ras, 및/또는 N-Ras)의 억제에 반응성인 질병 또는 질환을 예방하거나 치료하거나 이의 중증도를 줄이는 방법이 추가로 제공된다.

[0410] 일 양태에서, 본 개시내용은 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 K-Ras의 억제에 반응성인 질병 또는 질환을 예방하거나 치료하거나 이의 중증도를 줄이는 방법에 관한 것이다.

[0411] 일 양태에서, 본 개시내용은 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 H-Ras의 억제에 반응하는 질병 또는 질환을 예방하거나 치료하거나 이의 중증도를 줄이는 방법에 관한 것이다.

[0412] 일 양태에서, 본 개시내용은 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 N-Ras의 억제에 반응하는 질병 또는 질환을 예방하거나 치료하거나 이의 중증도를 줄이는 방법에 관한 것이다.

[0413] 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 또한 제공된다.

[0414] 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 치료를 필요로 하는 환자에서 Ras(예를 들어, K-Ras, H-Ras, 및/또는 N-Ras)를 억제하는 방법이 또한 제공된다.

[0415] 일 양태에서, 본 개시내용은 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 치료를 필요로 하는 환자에서 K-Ras를 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0416] 일 양태에서, 본 개시내용은 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 치료를 필요로 하는 환자에서 H-Ras를 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0417] 일 양태에서, 본 개시내용은 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 치료를 필요로 하는 환자에서 N-Ras를 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0418] 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 또한 제공된다. 본 발명의 화합물, 및 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있다.

[0419] 본 개시내용의 실시형태는 세포를 치료학적 유효량의 본원에 개시된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 Ras-매개된 세포 신호 전달을 억제하는 방법을 제공한다. Ras-매개된 신호 전달의 억제는 당해 분야에 공지된 매우 다양한 방식에 의해 평가되고 나타날 수 있다. 비제한적인 예는 (a) Ras의 GTPase 활성 감소; (b) GTP 결합 친화도 감소 또는 GDP 결합 친화도 증가; (c) GTP의 K 오프 증가 또는 GDP의 K 오프 감소; (d) pMEK 수준 감소와 같은 Ras 경로에서의 하류에 신호 전달 분자의 수준 감소; 및/또는 (e) 비제한적인 예로서 Raf를 포함하는 하류 신호 전달 분자에 대한 Ras 착체의 결합 감소의 나타남을

포함한다. 키트 및 상업적으로 입수 가능한 검정은 상기 중 하나 이상을 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0420] 실시형태는 또한 비제한적인 예로서 G12C K-Ras 돌연변이, G12C H-Ras 돌연변이 및/또는 G12C N-Ras 돌연변이와 연루된 질환(예를 들어, 암)을 포함하는 질병 질환을 치료하기 위해 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0421] 일부 실시형태에서, 본 발명은 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 장애를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 대상체가 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 돌연변이를 갖는지를 결정하는 단계 및 대상체가 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 돌연변이를 갖는 것으로 결정되면, 대상체에게 치료학적 유효량의 적어도 하나의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0422] K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 돌연변이는 또한 혈액학적 악성종양(예를 들어, 혈액, 골수, 및/또는 림프절에 영향을 미치는 암)에서 확인되었다. 따라서, 소정의 실시형태는 혈액학적 악성종양의 치료를 필요로 하는 환자에 대한 (예를 들어, 약학적 조성물의 형태의) 개시된 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여와 관련된다. 이러한 악성종양은 백혈병 및 림프종을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예를 들어, 현재 개시된 화합물은 급성 림프아구성 백혈병(ALL: acute lymphoblastic leukemia), 급성 골수성 백혈병(AML: acute myelogenous leukemia), 만성 림프구성 백혈병(CLL: chronic lymphocytic leukemia), 소림프구성 림프종(SLL: small lymphocytic lymphoma), 만성 골수성 백혈병(CML: chronic myelogenous leukemia), 급성 단핵구 백혈병(AMoL: acute monocytic leukemia) 및/또는 다른 백혈병과 같은 질병의 치료에 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종의 모든 아형과 같은 림프종의 치료에 유용하다.

[0423] 종양 또는 암이 G12C K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 돌연변이를 포함하는지의 결정은 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 평가함으로써, K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 단백질의 아미노산 서열을 평가함으로써, 또는 추정 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 돌연변이체 단백질의 특징을 평가함으로써 수행될 수 있다. 야생형 인간 K-Ras(예를 들어, 수탁 번호 NP203524), H-Ras(예를 들어, 수탁 번호 NP001123914) 및 N-Ras(예를 들어, 수탁 번호 NP002515)의 서열은 당해 분야에 공지된다.

[0424] K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 뉴클레오타이드 서열에서 돌연변이를 검출하는 방법은 당업자에 의해 공지되어 있다. 이들 방법은 중합효소 연쇄 반응-제한 단편 길이 다형성(PCR-RFLP) 검정, 중합효소 연쇄 반응-단일 가닥 입체형태 다형성(PCR-SSCP) 검정, 실시간 PCR 검정, PCR 시퀀싱, 돌연변이체 대립유전자-특이적 PCR 증폭(MASA) 검정, 직접적인 시퀀싱, 프라이머 연장 반응, 전기영동, 올리고뉴클레오타이드 결찰 검정, 혼성화 검정, TaqMan 검정, SNP 유전자형분석 검정, 고해상 용융 검정 및 마이크로어레이 분석을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 샘플은 실시간 PCR에 의해 G12C K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 돌연변이에 대해 평가된다. 실시간 PCR에서, K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 돌연변이에 특이적인 형광 프로브를 사용한다. 돌연변이가 존재할 때, 프로브가 결합하고, 형광이 검출된다. 일부 실시형태에서, K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 돌연변이는 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 유전자에서 특정 영역(예를 들어, 엑손 2 및/또는 엑손 3)의 직접적인 시퀀싱 방법을 사용하여 확인된다. 이 기법은 서열분석된 영역에서 모든 가능한 돌연변이를 확인할 것이다.

[0425] K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 단백질에서 돌연변이를 검출하는 방법은 당업자에 의해 공지되어 있다. 이들 방법은 돌연변이체 단백질에 특이적인 결합제(예를 들어, 항체)를 사용한 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 돌연변이체의 검출, 단백질 전기영동 및 웨스턴 블로팅 및 직접적인 펩타이드 시퀀싱을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 종양 또는 암이 G12C K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 돌연변이를 포함하는지를 결정하는 방법은 다양한 샘플을 사용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 샘플은 종양 또는 암을 갖는 대상체로부터 취해진다. 일부 실시형태에서, 샘플은 새로운 종양/암 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 동결된 종양/암 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 포르말린-고정된 파라핀-포매된 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 세포 용해물로 처리된다. 일부 실시형태에서, 샘플은 DNA 또는 RNA로 처리된다.

[0426] 실시형태는 또한 포유류에게 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 상기 포유류에서 과증식성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 암, 예컨대 급성 골수성 백혈병, 청소년에서의 암, 소아 부신피질 암종, AIDS-관련된 암(예를 들어, 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 비전형 기형 횡문근 종양, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 신경교종, 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 배아성 종양, 생식 세포 종양, 원발성 림프종, 자궁경부암, 소아암, 척삭종, 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 간외 담

관 제자리 암종(DCIS: extrahepatic ductal carcinoma in situ), 배아성 종양, CNS 암, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개외 생식 세포 종양, 생식샘외 생식 세포 종양, 눈암, 골의 섬유성 조직구증, 방광암, 위암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양(GIST: gastrointestinal stromal tumor), 생식 세포 종양, 임신성 융모성 종양, 모발 세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암, 눈내 흑색종, 췌도 세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장암, 후두암, 구순 및 구강암, 소엽 제자리 암종(LCIS: lobular carcinoma in situ), 폐암, 림프종, 잠복 원발성 전이성 편평 경부암, 중앙선 관 암종, 구강암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종/혈장 세포 신생물, 균상식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 다발성 골수종, 머켈 세포 암종, 악성 중피종, 골의 악성 섬유성 조직구증 및 골육종, 및 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암(NSCLC: non-small cell lung cancer), 구강암, 구강인두암, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐아세포종, 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 이행성 세포암, 망막아세포종, 횡문근육종, 침샘암, 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, T-세포 림프종, 고환암, 목암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행성 세포암, 영양막 종양, 소아의 비전형적 암, 요도암, 자궁 육종, 질암, 외음부암 또는 바이러스-유도된 암의 치료와 관련된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 비암성 과증식성 장애, 예컨대 양성 피부 증생(예를 들어, 건선), 재협착증 또는 전립선 비대증(BPH: benign prostatic hyperplasia)의 치료와 관련된다.

[0427] 소정의 실시형태에서, 본 발명은 폐암의 치료 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염(또는 이를 포함하는 약학적 조성물)을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폐암은 비소세포 폐 암종(NSCLC), 예를 들어 선암, 편평-세포 폐 암종 또는 대세포 폐 암종이다. 다른 실시형태에서, 폐암은 소세포 폐 암종이다. 개시된 화합물로 치료 가능한 다른 폐암은 선상 종양, 카르시노이드 종양 및 미분화 암종을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0428] 일부 실시형태에서, 본 발명은 세포를 상기 세포에서 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시켜 상기 세포에서 K-Ras, H-Ras, 또는 N-Ras G12C 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 조직을 상기 조직에서 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시켜 상기 조직에서 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 유기체를 상기 유기체에서 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시켜 상기 유기체에서 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 동물을 상기 동물에서 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시켜 상기 동물에서 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 포유류를 상기 포유류에서 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시켜 상기 포유류에서 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 상기 인간에서 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 인간을 접촉시켜 상기 인간에서 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에서 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 활성에 의해 매개되는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0429] 일부 실시형태에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 발명의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 개체는 인간이다. 일부 실시형태에서, 투여는 경구 경로를 통해서이다. 일부 실시형태에서, 투여는 주사를 통해서이다. 일부 실시형태에서, 암은 K-Ras G12C, H-Ras G12C 또는 N-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 암은 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 암은 혈액암, 췌장암, MYH 연관된 폴립증, 결장직장암 또는 폐암이다. 일 실시형태에서, 암은 폐암, 결장직장암, 충수암 또는 췌장암이다. 일 실시형태에서, 암은 결장직장암이다. 다른 실시형태에서, 암은 췌장암이다. 일부 실시형태에서, 암은 폐 선암이다.

[0430] 일부 실시형태에서, 본 발명은 K-Ras G12C, H-Ras G12C 및 N-Ras G12C로 이루어진 군으로부터 돌연변이체 단백질의 활성을 조절하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 돌연변이체 단백질을 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적

으로 허용 가능한 염과 반응시키는 단계를 포함한다.

[0431] 일부 실시형태에서, 본 발명은 세포 집단의 증식을 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 세포 집단을 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 증식의 억제는 세포 집단의 세포 생존능력의 감소로 측정된다.

[0432] 일부 실시형태에서, 본 발명은 돌연변이에 의해 매개된 장애의 치료를 필요로 하는 개체에서 K-Ras G12C, H-Ras G12C 및 N-Ras G12C로 이루어진 군으로부터 돌연변이에 의해 매개된 장애를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 개체가 돌연변이를 갖는지를 결정하는 단계; 및 개체가 돌연변이를 갖는다고 결정되면, 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 발명의 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 장애는 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 장애는 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 혈액암, 췌장암, MYH 연관된 폴립증, 결장직장암 또는 폐암이다. 일 실시형태에서, 암은 폐암, 결장직장암, 충수암 또는 췌장암이다. 일 실시형태에서, 암은 결장직장암이다. 다른 실시형태에서, 암은 췌장암이다. 일부 실시형태에서, 암은 폐 선암이다.

[0433] 일부 실시형태에서, 본 발명은 표지된 K-Ras G12C, H-Ras G12C 또는 N-Ras G12C 돌연변이체 단백질을 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 K-Ras G12C, H-Ras G12C 또는 N-Ras G12C 돌연변이체 단백질을 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 반응시켜, 표지된 K-Ras G12C, H-Ras G12C 또는 N-Ras G12C 돌연변이체 단백질을 생성시키는 단계를 포함한다.

[0434] 일부 실시형태에서, 본 발명은 종양 전이의 억제를 필요로 하는 개체에게 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 발명의 약학적 조성물을 종양 전이의 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 종양 전이를 억제하는 방법을 제공한다.

[0435] 일부 실시형태에서, 본 발명은 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 약제는 경구 투여를 위해 제형화된다. 일부 실시형태에서, 약제는 주사를 위해 제형화된다. 일부 실시형태에서, 암은 K-Ras G12C, H-Ras G12C 또는 N-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 암은 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 암은 H-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 암은 N-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 암은 혈액암, 췌장암, MYH 연관된 폴립증, 결장직장암 또는 폐암이다. 일 실시형태에서, 암은 폐암, 결장직장암, 충수암 또는 췌장암이다. 일 실시형태에서, 암은 결장직장암이다. 다른 실시형태에서, 암은 췌장암이다. 일부 실시형태에서, 암은 폐 선암이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 종양 전이를 억제하기 위한 약제의 제조에서의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0436] 일부 실시형태에서, 본 발명은 치료에 의한 인간 또는 동물 신체의 치료의 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 발명의 약학적 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 발명의 약학적 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 암은 K-Ras G12C, H-Ras G12C 또는 N-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 암은 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 암은 H-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 암은 N-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 암은 혈액암, 췌장암, MYH 연관된 폴립증, 결장직장암 또는 폐암이다. 일 실시형태에서, 암은 폐암, 결장직장암, 충수암 또는 췌장암이다. 일 실시형태에서, 암은 결장직장암이다. 다른 실시형태에서, 암은 췌장암이다. 일부 실시형태에서, 암은 폐 선암이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 종양 전이를 억제하는 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 발명의 약학적 조성물을 제공한다.

[0437] 치료학적 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염(또는 이를 포함하는 약학적 조성물)을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 폐암을 갖는 환자에서 폐암을 치료하는 방법이 본원에 추가로 제공된다. 일 실시형태에서, 폐암은 비소세포 폐 암종(NSCLC)이다. NSCLC는 예를 들어 선암, 편평-세포 폐 암종 또는 대세포 폐 암종일 수 있다. 다른 실시형태에서, 폐암은 소세포 폐 암종이다. 또 다른 실시형태에서, 폐암은 선상 종양, 카르시노이드 종양 또는 미분화 암종이다. 폐암은 I 병기 또는 II 병기 폐암일 수 있다. 일 실시형태에서, 폐암은 III 병기 또는 IV 병기 폐암이다. 본원에 제공된 방법은 1선 치료로서의 화합물의 투여를 포함한다. 일 실시형태에서, 폐암은 G12C KRas 돌연변이를 포함한다.

[0438] 치료학적 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 환자에게 투여하는 단계를 포

함하는 췌장암을 갖는 환자에서 췌장암을 치료하는 방법이 본원에 더 추가로 제공된다. 일 실시형태에서, 환자는 방사선 및 하나 이상의 화학치료제에 의해 과거에 치료되었다. 일 실시형태에서, 췌장암은 0 병기, I 병기 또는 II 병기이다. 다른 실시형태에서, 췌장암은 III 병기 또는 IV 병기이다. 일 실시형태에서, 췌장암은 G12C KRas 돌연변이를 포함한다.

[0439] 치료학적 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 결장암을 갖는 환자에서 결장암을 치료하는 방법이 본원에 더 추가로 제공된다. 일 실시형태에서, 결장암은 I 병기 또는 II 병기이다. 다른 실시형태에서, 결장암은 III 병기 또는 IV 병기이다. 일 실시형태에서, 결장암은 G12C KRas 돌연변이를 포함한다.

[0440] 종양 작용성(tumor agnostic) G12C 돌연변이체 KRas 매개된 암을 치료하는 방법이 본원에 추가로 제공된다. 이러한 방법의 일 실시형태에서, 상기 방법은

[0441] a. 암이 의심 진단된 환자로부터 취한 샘플에서 KRas G12C 돌연변이의 부재 또는 존재를 결정하는 단계; 및

[0442] b. 치료학적 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0443] 이러한 방법의 일 실시형태에서, 환자는 본원에 기재된 암으로 진단된다. 이러한 방법의 다른 실시형태에서, 샘플은 대상체로부터 취해진 종양 샘플이다. 하나의 이러한 실시형태에서, 샘플은 임의의 치료의 투여 전에 취해진다. 다른 이러한 실시형태에서, 샘플은 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여 전에 및 다른 화학치료제의 투여 후에 취해진다. 이러한 방법의 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에 제공된 바대로 (예를 들어, 경구로) 투여된다.

[0444] 투약량 및 투여

[0445] 본 발명은 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 하나의 치료학적으로 불활성인 부형제를 함유하는 약학적 조성물 또는 약제, 및 이러한 조성물 및 약제를 제조하기 위해 본 발명의 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0446] 실시형태는 따라서 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 포함한다. 추가의 실시형태는 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 약학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 포함하는 약학적 조성물을 포함한다.

[0447] 일 예에서, 원하는 순도 정도를 갖는 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 생리학적으로 허용 가능한 부형제, 즉 주위 온도에서 및 적절한 pH에서 투여형으로 사용되는 투약량 및 농도에서 수혜자에게 비독성인 부형제와 혼합함으로써 제형화될 수 있다. 제형의 pH는 주로 화합물의 특정 용도 및 농도에 따라 변하지만, 통상적으로 약 3 내지 약 8 중 어느 곳의 범위이다. 일 예에서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 pH 5에서 아세테이트 완충액 중에 제형화된다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 무균이다. 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 예를 들어 고체 또는 무정형 조성물로서, 동결건조 제형으로서 또는 수성 용액으로서 저장될 수 있다.

[0448] 조성물은 우수 의료 실무에 일치하는 방식으로 제형화되고 투약되고 투여된다. 이의 맥락에서 고려를 위한 인자는 치료되는 특정 장애, 장애의 중증도, 치료되는 특정 환자, 개별 환자의 임상 컨디션, 장애 원인, 물질의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄, 및 의학 실행자에게 공지된 다른 인자를 포함한다. 투여되는 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 "치료학적 유효량"은 이러한 고려사항에 의해 지배될 것이고, K-Ras, H-Ras, 및/또는 N-Ras 활성을 억제하는 데 필요한 최소 양이다. 통상적으로, 이러한 양은 정상 세포, 또는 전체로서 환자에 독성인 양보다 적을 수 있다.

[0449] 적용을 위한 약학적 조성물(또는 제형)은 약물을 투여하기 위해 사용된 방법에 따라 다양한 방식으로 패키징될 수 있다. 일반적으로, 분포를 위한 물품은 내부에 약학적 제형이 적절한 형태로 침착된 용기를 포함한다. 적합한 용기는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 병(플라스틱 및 유리), 샤세, 앰플, 플라스틱 백, 금속 실린더 등과 같은 재료를 포함한다. 용기는 또한 패키지의 내용물에 대한 조심성 없는 접근을 방지하도록 변조 방지 아상블라주를 포함할 수 있다. 또한, 용기는 용기의 내용물을 기재하는 표지가 위에 놓여질 수 있다. 표지는 또한 적절한 경고를 포함할 수 있다.

[0450] 서방형 제제가 제조될 수 있다. 서방형 제제의 적합한 예는 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약

학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 매트릭스는 성형 물품, 예를 들어 필름, 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 서방형 매트릭스의 예는 폴리에스테르, 하이드로겔(예를 들어, 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐알코올)), 폴리락타이드, L-글루탐산과 감마-에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 LUPRON DEPOT™(락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤라이드 아세테이트로 이루어진 주사용 마이크로구) 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산을 포함한다.

[0451] 인간 환자를 치료하기 위한 용량은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg의 범위일 수 있다. 예를 들어, 성인 인간의 치료에서, 1일 0.01 내지 1000 mg, 0.5 내지 100 mg, 1 내지 50 mg, 및 1일 5 내지 40 mg의 투약량은 일부 실시형태에서 사용되는 투약량의 예이다. 예시적인 투약량은 1일 10 내지 30 mg이다. 정확한 투약량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료되는 대상체, 치료되는 대상체의 체중 및 주치의의 선호 및 경험에 따라 달라질 것이다. 용량은 특정 화합물의 흡수, 분포, 대사 및 배설을 포함하는 약동학적 및 약력학적 특성에 따라 1일 1회(QD), 1일 2회(BID), 또는 더 자주 투여될 수 있다. 또한, 독성 인자는 투약량 및 투여 요법에 영향을 미칠 수 있다. 경구로 투여될 때, 환제, 캡슐 또는 정제는 특정 시간 기간 동안 매일 또는 덜 자주 섭취될 수 있다. 요법은 수회의 치료 사이클 동안 반복될 수 있다.

[0452] 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 경구, 국소(협측 및 설하를 포함), 직장, 질내, 경피, 비경구, 피하, 복강내, 폐내, 피내, 초내, 경막외 및 비강내 및 원하는 경우 국소 치료를 위해, 병변내 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다.

[0453] 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 임의의 편리한 투여 형태, 예를 들어, 정제, 산제, 캡슐, 액제, 분산액, 현탁액, 시럽, 스프레이, 좌제, 겔, 에멀션, 패치 등으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학적 제제에 관습적인 성분, 예를 들어, 희석제, 담체, pH 변형제, 감미료, 벌크화제 및 추가의 활성제를 함유할 수 있다.

[0454] 통상적인 제형은 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 부형제를 혼합하여 제조된다. 적합한 부형제는 담체(예를 들어, 미정질 셀룰로스, 락토스, 만니톨), 용매(예를 들어, 액체 폴리에틸렌 글리콜), 유화제 및 분산제 또는 습윤제(예를 들어, 나트륨 도데실 설페이트, 폴리옥시소르비탄 올레이트), 결합제(예를 들어, 폴리비닐피롤리돈), 합성 및 천연 중합체(예를 들어, 알부민), 안정화제(예를 들어, 항산화제, 예를 들어 아스코르브산), 착색제(예를 들어, 무기 안료, 예를 들어 철 산화물) 및 맛 및/또는 냄새 교정제를 포함하고, 당업자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어, Ansel, H. C., *et al.*, Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 및 Rowe, R. C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Chicago, Pharmaceutical Press, 2005에 자세히 기재되어 있다. 제형은 또한 약물(즉, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적 조성물)의 우아한 제시를 제공하거나 약학적 생성물(즉, 약제)의 제조를 돕도록 하나 이상의 완충액, 계면활성제, 활택제, 현탁제, 보존제, 불투명화제, 유동화제, 공정 조제, 감미료, 착향제, 향료, 희석제 및 다른 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.

[0455] 소정의 실시형태에서, 경구 사용을 위한 약학적 제제는 원하는 경우 정제 또는 드라제 코어를 얻기 위해 하나 이상의 고체 부형제를 하나 이상의 본원에 기재된 화합물과 혼합하고, 선택적으로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물을 처리하여 얻어진다. 적합한 부형제는 특히 충전제, 예를 들어 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨과 같은 당; 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 옥수수 전분, 젤라틴, 검 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스를 포하하는 셀룰로스 제제; 또는 기타, 예컨대 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘이다. 구체적인 실시형태에서, 붕괴제는 선택적으로 첨가된다. 붕괴제는 오직 예로서 가교결합된 크로스카르멜로스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대 나트륨 알기네이트를 포함한다.

[0456] 일 실시형태에서, 투여형, 예컨대 드라제 코어 및 정제는 하나 이상의 적합한 코팅이 제공된다. 구체적인 실시형태에서, 농축된 당 용액은 투여형을 코팅하기 위해 사용된다. 당 용액은 선택적으로 추가적인 성분, 예컨대 오직 예로서 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카보포 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 라커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유한다. 색소 및/또는 안료는 또한 선택적으로 확인 목적을 위해 코팅하기 위해 첨가된다. 추가적으로, 색소 및/또는 안료는 선택적으로 활성 화합물 용량의 상이한 조합을

규명하도록 사용된다.

[0457] 소정의 실시형태에서, 치료학적 유효량의 적어도 하나의 본원에 기재된 화합물은 다른 경구 투여형으로 제형화된다. 경구 투여형은 젤라틴으로 제조된 푸시-핏 캡슐(push-fit capsule), 및 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질 밀봉된 캡슐을 포함한다. 구체적인 실시형태에서, 푸시-핏 캡슐은 하나 이상의 충전제와의 혼합물로 활성 성분을 함유한다. 충전제는 오직 예로서 락토스, 결합제, 예컨대 전분, 및/또는 활택제, 예컨대 탈크 또는 스테아르산마그네슘 및 선택적으로 안정화제를 포함한다. 다른 실시형태에서, 연질 캡슐은 적합한 액체에 용해되거나 현탁된 하나 이상의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 액체는 오직 예로서 하나 이상의 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 또한, 안정화제는 선택적으로 첨가된다.

[0458] 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 적어도 하나의 본원에 기재된 화합물은 협측 또는 설하 투여를 위해 제형화된다. 협측 또는 설하 투여에 적합한 제형은 오직 예로서 정제, 로젠지 또는 겔을 포함한다. 더 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물은 볼루스 주사 또는 연속 주입을 위한 적합한 제형을 포함하여 비경구 주사를 위해 제형화된다. 구체적인 실시형태에서, 주사용 제형은 단위 투여형으로(예를 들어, 앰플로) 또는 다중-용량 용기에 존재한다. 보존제는 선택적으로 주사 제형에 첨가된다. 더 다른 실시형태에서, 약학적 조성물은 오일 또는 수성 비히클에 무균 현탁액, 용액 또는 에멀션으로서 비경구 주사에 적합한 형태로 제형화된다. 비경구 주사 제형은 선택적으로 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유한다. 구체적인 실시형태에서, 비경구 투여를 위한 약학적 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가적인 실시형태에서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 현탁액은 적절한 오일 주사 현탁액으로 제조된다. 본원에 기재된 약학적 조성물에 사용하기에 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 오직 예로서 지방 오일, 예컨대 참깨유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드 또는 리포솜을 포함한다. 소정의 구체적인 실시형태에서, 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 덱스트란을 함유한다. 선택적으로, 현탁액은 적합한 안정화제 또는 고도로 농축된 용액의 제조를 허용하도록 화합물의 용해도를 증가시키는 물질을 함유한다. 대안적으로, 다른 실시형태에서, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어, 무균 발열원 비함유 물과의 구성을 위한 분말 형태이다.

[0459] 소정의 실시형태에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 부형제 및 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 보조제를 사용하여 임의의 종래의 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 임의의 약학적으로 허용 가능한 기법 및 부형제는 선택적으로 적합한 바대로 사용된다. 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물은 종래의 방식으로, 예컨대, 오직 예로서 종래의 혼합, 용해, 과립화, 드라제-제조, 가루화, 유화, 캡슐화, 포획화 또는 압축 공정의 수단에 의해 제조된다.

[0460] 약학적 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제 및 활성 성분으로서의 본원에 기재된 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료학적 유효량을 포함한다. 활성 성분은 유리 산 또는 유리 염기 형태이거나 약학적으로 허용 가능한 염 형태이다. 또한, 본원에 기재된 방법 및 약학적 조성물은 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 N-옥사이드, 결정질 형태(다형으로도 공지됨), 및 활성 대사물질의 사용을 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 모든 호변이성질체는 본원에 제시된 화합물의 범위 내에 있다. 추가적으로, 본원에 기재된 화합물은 약학적으로 허용 가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과 함께 비용매화 형태, 및 용매화 형태를 포함한다. 본원에 제시된 화합물의 용매화 형태는 또한 본원에 개시된 것으로 생각된다. 또한, 약학적 조성물은 선택적으로 다른 의학적 또는 약학적 물질, 부형제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압을 조절하기 위한 염, 완충액 및/또는 다른 치료학적으로 귀중한 물질을 포함한다.

[0461] 본원에 기재된 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료학적 유효량을 포함하는 조성물의 제조 방법은 고체, 반고체 또는 액체를 형성하기 위해 하나 이상의 불활성, 약학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제형화하는 것을 포함한다. 고체 조성물은 산제, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 카세 및 좌제를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 액체 조성물은 화합물이 용해된 용액, 화합물을 포함하는 에멀션, 또는 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 리포솜, 미셀 또는 나노입자를 포함하는 용액을 포함한다. 반고체 조성물은 겔, 현탁액 및 크림을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 약학적 조성물의 형태는 액체 용액 또는 현탁액, 사용 전 액체 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 고체, 또는 에멀션으로서를 포함한다. 이 조성물은 또한 선택적으로 소량의 비독성, 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, pH 완충제, 및 기타 등등을 함유한다.

[0462] 일부 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물은 예시적으로 용액, 현탁액 또는 둘 다에 존재하는 액체 형태를 취한다. 통상적으로 조성물이 용액 또는 현탁액으로 투여될 때, 제제의 제1 부분은 용액에 존재하고, 제제의 제2 부분은 액체 매트릭스에서 현탁액 중에 미립자 형태로 존재한다. 일부 실시형태에서, 액체 조성물은 겔 제형을 포함한다. 다른 실시형태에서, 액체 조성물은 수성이다.

[0463] 소정의 실시형태에서, 유용한 수성 현탁액은 현탁제로서 하나 이상의 중합체를 함유한다. 유용한 중합체는 수용성 중합체, 예컨대 셀룰로스 중합체, 예를 들어, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 및 수불용성 중합체, 예컨대 가교결합된 카복실-함유 중합체를 포함한다. 본원에 기재된 소정의 약학적 조성물은 예를 들어 카복시메틸셀룰로스, 카보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 알긴산나트륨 및 덱스트란으로부터 선택된 점막접착 중합체를 포함한다.

[0464] 유용한 약학적 조성물은 또한 선택적으로 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 가용성을 돕는 가용화제를 포함한다. 용어 "가용화제"는 일반적으로 제제의 미셀 용액 또는 참용액을 형성시키는 제제를 포함한다. 소정의 허용 가능한 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트 80은 가용화제로서 유용하고, 안과학적으로 허용 가능한 글리콜, 폴리글리콜, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 400 및 글리콜 에테르가 있다.

[0465] 더욱이, 유용한 약학적 조성물은 선택적으로 산, 예컨대 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산; 염기, 예컨대 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄; 및 완충액, 예컨대 시트레이트/덱스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄을 포함하는 하나 이상의 pH 조정제 또는 완충제를 포함한다. 이러한 산, 염기 및 완충액은 허용 가능한 범위에서 조성물의 pH를 유지시키기 위해 필요한 양으로 포함된다.

[0466] 추가적으로, 유용한 조성물은 또한 선택적으로 조성물의 삼투질농도가 허용 가능한 범위가 되게 하는 데 필요한 양으로 하나 이상의 염을 포함한다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 바이카보네이트, 설페이트, 티오설페이트 또는 바이설파이트 음이온을 갖는 것을 포함하고; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 아황산수소나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.

[0467] 다른 유용한 약학적 조성물은 선택적으로 미생물 활성을 억제하도록 하나 이상의 보존제를 포함한다. 적합한 보존제는 수은-함유 물질, 예컨대 메르펜 및 티오메살; 안정화된 이산화염소; 및 4차 암모늄 화합물, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄 클로라이드를 포함한다.

[0468] 더 다른 유용한 조성물은 물리적 안정성을 향상시키기 위해 또는 다른 목적을 위해 하나 이상의 계면활성제를 포함한다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물성 오일, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 (60) 수소화 캐스터유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어, 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다.

[0469] 더 다른 유용한 조성물은 필요할 때 화학 안정성을 향상시키기 위해 하나 이상의 항산화제를 포함한다. 적합한 항산화제는 오직 예로서 아스코르브산 및 나트륨 메타바이설파이트를 포함한다.

[0470] 소정의 실시형태에서, 수성 현탁액 조성물은 단일-용량 비재밀폐성 용기에 패키징된다. 대안적으로, 다중-용량 재밀폐성 용기가 사용되고, 이 경우에 조성물에서 보존제를 포함하는 것이 통상적이다.

[0471] 대안적인 실시형태에서, 소수성 약학적 화합물을 위한 다른 전달 시스템을 사용한다. 리포솜 및 에멀션은 본원에서 유용한 전달 비히클 또는 부형제의 예이다. 소정의 실시형태에서, 유기 용매, 예컨대 N-메틸피롤리돈을 또한 사용한다. 추가적인 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물은 서방형 시스템, 예컨대 치료제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 사용하여 전달된다. 다양한 서방형 재료는 본원에서 유용하다. 일부 실시형태에서, 서방형 캡슐은 몇주에서 100일을 넘어서까지 화합물을 방출시킨다.

[0472] 본 발명은 따라서 수의학적 부형제와 함께 상기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 수의학적 조성물을 추가로 제공한다. 수의학적 부형제는 조성물을 투여할 목적에 유용한 재료이고, 달리 불활성이거나 수의학적 분야에 허용 가능하고 활성 성분과 상용성인 고체, 액체 또는 기체 재료일 수 있다. 이 수의학적 조성물은 비경구로, 경구로 또는 임의의 다른 원하는 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0473] 병용 치료

[0474] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 단독으로 또는 본원에 기재된 질병 또는 장애의 치

료를 위한 다른 치료제와 병용되어 사용될 수 있다. 약학적 병용 제형 또는 투약 요법의 제2 화합물은 바람직하게는 이들이 서로에 불리하게 영향을 미치지 않도록 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 보완적인 활성을 갖는다. 병용 치료는 "상승효과"를 제공하고, "상승적"인, 즉 함께 사용되는 활성 성분이 화합물을 별개로 사용하여 생긴 효과의 합을 넘을 때에 달성되는 효과를 입증할 수 있다.

[0475] 병용 치료는 동시 요법 또는 순차 요법으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여될 때, 병용물은 2 이상의 투여로 투여될 수 있다. 병용된 투여는 별개의 제형 또는 단일 약학적 제형을 사용한 동시투여, 및 어느 한 순서의 연속 투여를 포함하고, 여기서 바람직하게는 일정 기간이 있지만 활성제 둘 다(또는 모두)는 이의 생물학적 활성을 동시에 발휘한다.

[0476] 본 발명에 따른 병용 치료는 따라서 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여, 및 적어도 하나의 다른 치료 방법의 사용을 포함한다. 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 다른 약학적 활성제(들)의 양 및 관련 투여 시기는 원하는 합해진 치료 효과를 달성하기 위해 선택될 것이다.

[0477] 상기 방법의 다양한 실시형태에서, 추가 치료제는 상피 성장 인자 수용체(EGFR: epidermal growth factor receptor) 억제제, 포스파티딜이노시톨 키나제(PI3K: phosphatidylinositol kinase) 억제제, 인슐린-유사 성장 인자 수용체(IGF1R: insulin-like growth factor receptor) 억제제, 야누스 키나제(JAK: Janus kinase) 억제제, Met 키나제 억제제, SRC 패밀리 키나제 억제제, 미토겐-활성화된 단백질 키나제(MEK: mitogen-activated protein kinase) 억제제, 세포외-신호-조절된 키나제(ERK: extracellular-signal-regulated kinase) 억제제, 토포아이소머라제 억제제(예컨대, 이리노테칸 또는 예컨대 에토포사이드 또는 예컨대 독소루비신), 탁산(예컨대, 파클리탁셀 및 도세탁셀을 포함하는 항미소관 약제), 항대사물질(예컨대, 5-FU 또는 예컨대 겜시타빈), 또는 알킬화제(예컨대, 시스플라틴 또는 예컨대 사이클로포스파미드) 또는 탁산이다.

[0478] 일부 실시형태에서, 추가 치료제는 상피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제, 예컨대 에를로티닙(Erlotinib) 또는 예컨대 아파티닙(Afatinib)이다. 일부 실시형태에서, 추가 치료제는 이레사(Iressa)이다. 일부 실시형태에서, 추가 치료제는 단일클론 항체, 예컨대 세툭시맙(얼비툭스(Erbitux)) 또는 파니투무맙(벡티빅스(Vectibix))이다. 일부 실시형태에서, GFR 억제제는 이중 또는 pan- HER 억제제이다. 다른 실시형태에서, 추가 치료제는 포스파티딜이노시톨-3-키나제(PI3K) 억제제, 예컨대 GDC-0941, MLN1117, BYL719(알펠리십(Alpelisib)) 또는 BKM120(부파리십(Buparlisib))이다. GDC-0941은 2-(1H-인다졸-4-일)-6-(4-메탄설포닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘 또는 이의 염(예를 들어, 비스메실레이트 염)을 지칭한다.

[0479] 더 상이한 실시형태에서, 추가 치료제는 인슐린-유사 성장 인자 수용체(IGF1R) 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 인슐린-유사 성장 인자 수용체(IGF1R) 억제제는 NVP-AEW541이다. 다른 실시형태에서, 추가 치료제는 IGOSI-906(린시티닙(Linsitinib)), BMS-754807이거나, 다른 실시형태에서 추가 치료제는 IGF1R에 특이적인 중화 단일클론 항체, 예컨대 AMG-479(가니투맙), CP-751,871(피기투무맙), IMC-A12(식수투무맙), MK-0646(달로투주맙) 또는 R-1507(로바투무맙)이다.

[0480] 일부 다른 실시형태에서, 추가 치료제는 야누스 키나제(JAK) 억제제이다. 일부 실시형태에서, 추가 치료제는 CYT387, GLPG0634, 바리시티닙(Baricitinib), 레스타우르티닙(Lestaurtinib), 모멜로티닙(momelotinib), 파크리티닙(Pacritinib), 룩솔리티닙(Ruxolitinib) 또는 TG101348이다.

[0481] 일부 다른 실시형태에서, 추가 치료제는 항-글리피칸 3 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-글리피칸 3 항체는 코드리투주맙이다.

[0482] 일부 다른 실시형태에서, 추가 치료제는 항체 약물 접합체(ADC: antibody drug conjugate)이다. 일부 실시형태에서, ADC는 폴라투주맙 베도틴, RG7986, RG7882, RG6109 또는 RO7172369이다.

[0483] 일부 다른 실시형태에서, 추가 치료제는 MDM2 길항체이다. 일부 실시형태에서, MDM2 길항체는 이다사누틀린이다.

[0484] 일부 다른 실시형태에서, 추가 치료제는 CD40에 대한 작용제성 항체이다. 일부 실시형태에서, CD40에 대한 작용제성 항체는 셀리크렐루맙(RG7876)이다.

[0485] 일부 다른 실시형태에서, 추가 치료제는 이중특이적 항체이다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항체는 RG7828(BTCT4465A), RG7802, RG7386(FAP-DR5), RG6160, RG6026, ERY974 또는 항-HER2/CD3이다.

[0486] 일부 다른 실시형태에서, 추가 치료제는 표적화된 면역사이토카인이다. 일부 실시형태에서, 표적화된 면역사이

토카인은 RG7813 또는 RG7461이다.

[0487] 일부 다른 실시형태에서, 추가 치료제는 항체 표적화 콜로니 자극 인자-1 수용체(CSF-1R)이다. 일부 실시형태에서, CSF-1R 항체는 에막투주맙이다.

[0488] 일부 다른 실시형태에서, 추가 치료제는 개인맞춤 암 백신이다. 일부 실시형태에서, 개인맞춤 암 백신은 RG6180이다.

[0489] 일부 다른 실시형태에서, 추가 치료제는 BET의 억제제(브로모도메인 및 말단외 패밀리) 단백질(BRD2/3/4/T)이다. 일부 실시형태에서, BET 억제제는 RG6146이다.

[0490] 일부 다른 실시형태에서, 추가 치료제는 TIGIT에 결합하도록 설계된 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 항체는 RG6058(MTIG7192A)이다.

[0491] 일부 다른 실시형태에서, 추가 치료제는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD: selective estrogen receptor degrader)이다. 일부 다른 실시형태에서, SERD는 RG6047(GDC-0927) 또는 RG6171(GDC-9545)이다.

[0492] 일부 다른 실시형태에서, 추가 치료제는 MET 키나제 억제제, 예컨대 크리조티닙, 티반티닙, AMG337, 카보잔티닙 또는 포레티닙이다. 다른 실시형태에서, 추가 치료제는 오나르투주맙과 같은 MET에 대한 중화 단일클론 항체이다.

[0493] 일부 실시형태에서, 추가 치료제는 SRC 패밀리 비수용체 티로신 키나제 억제제이다. 예를 들어 일부 실시형태에서, 추가 치료제는 SRC 패밀리 비수용체 티로신 키나제의 서브패밀리의 억제제이다. 예시적인 억제제는 이와 관련하여 다사티닙을 포함한다. 다른 예는 이와 관련하여 포나티닙, 사라카티닙 및 보수티닙을 포함한다.

[0494] 보다 상이한 실시형태에서, 추가 치료제는 미토겐-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제이다. 이들 실시형태들 중 일부에서, 미토겐-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제는 트라메티닙, 셀루메티닙, COTELLIC®(코비메티닙), PD0325901 또는 RO5126766이다. 다른 실시형태에서, MEK 억제제는 트라메티닙으로도 공지된 GSK-1120212이다.

[0495] 보다 상이한 실시형태에서, 추가 치료제는 세포외-신호-조절된 키나제(ERK) 억제제이다. 이들 실시형태들 중 일부에서, 미토겐-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제는 SCH722984 또는 GDC-0994이다.

[0496] 다른 실시형태에서, 단백질 키나제 억제제는 타셀리십, 이파타세르팁, GDC-0575, GDC-5573(HM95573), RG6114(GDC-0077), CKI27, 아파티닙, 악시티닙, 아테졸리주맙, 베바시주맙, 보스투티닙, 세툭시맙, 크리조티닙, 다사티닙, 에를로티닙, 포스타마티닙, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 이브루티닙, 닐로티닙, 파니투무맙, 파조파닙, 페갑타닙, 라니비주맙, 룩솔리티닙, 소라페닙, 수니티닙, SU6656, 트라스투주맙, 토파시티닙, 반데타닙 또는 베무라페닙이다. 더 보다 실시형태에서, 추가 치료제는 토포아이소머라제 억제제이다. 이들 실시형태 중 일부에서, 토포아이소머라제 억제제는 이리노테칸이다. 일부 보다 실시형태에서, 추가 치료제는 탁산이다. 예시적인 탁산은 탁솔 및 도세탁셀을 포함한다.

[0497] 상기 추가 치료제 이외에, 다른 화학치료제는 현재 당해 분야에 공지되어 있고, 본 발명의 화합물과 병용되어 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학치료제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 인터칼레이팅 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포아이소머라제 억제제, 생물학적 반응 변형제, 항호르몬, 혈관신생 억제제 및 항안드로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0498] 비제한적인 예는 화학치료제, 세포독성제 및 비펩타이드 소분자, 예컨대 Gleevec®(이마티닙 메실레이트), Velcade®(보르테조밉), Casodex(비칼루타미드), Iressa®(게피티닙) 및 아드리아마이신, 및 많은 화학치료제이다. 화학치료제의 비제한적인 예는 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 사이클로스포스파미드(CYTOXAN™); 알킬 설포네이트, 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카보퀀, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸 멜라민, 예를 들어 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스파오르아미드 및 트리메틸올 멜라민; 질소 머스타드, 예컨대 클로로암부실, 클로르나파진, 사이클로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로르에타민, 메클로르에타민, 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비신, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 모스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자에린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, Casodex™, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 펩로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니

그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물질, 예컨대 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 데놉테린, 메토트렉세이트, 프테롭테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항-아드레날, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코사이드; 아미노류불린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지퀀; 엘포미틴; 엘리프티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카바진; 폴리사카라이드 K; 라족산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지퀀; 2,2',2''-트리클로로트리에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포브로만; 가사이토신; 아리비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁산, 예를 들어 파클리탁셀(TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, 미국 뉴저지주 프린스턴) 및 도세탁셀(TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, 프랑스 안토니); 레티노산; 에스페르아미신; 카펙시타빈; 및 임의의 상기의 약학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체를 포함한다. 예를 들어, 타목시펜, (Nolvadex™), 랄록시펜, 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY 117018, 오나프리스톤 및 토레미펜(Fareston)을 포함하는 항에스트로겐; 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤라이드 및 고세렐린과 같은 항안드로겐; 클로로암부실; 겜시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토퓨린; 메토트렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포사이드; 다우노마이신; 아미노프테린; Xeloda®; 이반드로네이트; 캄프토테신-11(CPT-11); 토포아이소머라제 억제제 RFS 2000; 및 디플루오로메틸오르니틴(DMFO)과 같은 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하도록 작용하는 항호르몬제가 적합한 화학치료제 세포 컨디셔너로서 또한 포함된다. 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물은 원하는 경우 흔히 처방되는 항암 약물, 예컨대 Herceptin®, Avastin®, Gazyva®, Tecentriq®, Alecensa®, Perjeta®, Venclexta™, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, 아바고보맙, 아크리딘 카복스아미드, 아데카투무맙, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신, 알파라딘, 알보시딥, 3-아미노피리딘-2-카복스알데하이드 티오세미카바존, 아모나피드, 안트라센디온, 항-CD22 면역독소, 항신생물, 항종양형성 약초, 아파지퀀, 아티프리모드, 아자티오프린, 벨로테칸, 벤다무스틴, BIBW 2992, 비리코다르, 브로스탈리신, 브리오스타틴, 부티오닌 설폭시민, CBV(화학치료), 칼리쿨린, 세포-주기 비특이적 항신생물제, 디클로로아세트산, 디스코데르몰리드, 엘사미트루신, 에노시타빈, 에포틸론, 에리불린, 에버롤리무스, 엑사테칸, 엑시술린드, 페루기놀, 포로데신, 포스페스트롤, ICE 화학치료 요법, IT-101, 이멕손, 이미퀴모드, 인돌로카바졸, 이로풀벤, 라니퀴다르, 라로탁셀, 레날리도미드, 루칸톤, 루르토테칸, 마포스파미드, 미토졸로마이드, 나폭시딘, 네다플라틴, 올라프립, 오르타탁셀, PAC-1, 파우파우(Pawpaw), 픽산트론, 프로테아솜 억제제, 레베카마이신, 레시퀴모드, 루비테칸, SN-38, 살리노스포라미드 A, 사파시타빈, 스탠포드 V, 스와인소닌, 탈라포르핀, 타리쿠이다르, 테가푸르-우라실, 테모다르, 테세탁셀, 트리플라틴 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈, 우라무스틴, 바디메잔, 빈플루닌, ZD6126 또는 조수퀴다르와 병용되어 사용될 수 있다.

[0499] 화합물 및 추가 치료제를 투여하기 위한 정확한 방법은 당업자에게 명확할 것이다. 일부 예시적인 실시형태에서, 화합물 및 추가 치료제는 동시투여된다. 다른 실시형태에서, 화합물 및 추가 치료제는 별개로 투여된다.

[0500] 일부 실시형태에서, 화합물 및 추가 치료제는 제2 물질과 동시에 또는 별개로 투여된다. 병용의 이 투여는 동일한 투여형의 2개의 물질의 동시의 투여, 별개의 투여형의 동시의 투여 및 별개의 투여를 포함할 수 있다. 즉, 본원에 기재된 화합물 및 임의의 추가 치료제는 동일한 투여형으로 함께 제형화되고 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 본원에 기재된 화합물 및 임의의 추가 치료제는 동시에 투여될 수 있고, 여기서 물질 둘 다는 별개의 제형으로 존재한다. 다른 대안에서, 화합물은 본원에 기재된 임의의 추가 치료제 바로 뒤이어 투여될 수 있거나, 그 반대도 또한 같다. 별개의 투여 프로토콜의 일부 실시형태에서, 화합물 및 본원에 기재된 임의의 추가 치료제는 몇분 떨어져 또는 몇시간 떨어져 또는 몇일 떨어져 투여된다.

[0501] 제조 물품

[0502] 본 발명의 다른 실시형태에서, 상기 기재된 질병 및 장애의 치료에 유용한 물질을 포함하는 제조 물품 또는 "키트"가 제공된다. 일 실시형태에서, 키트는 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는

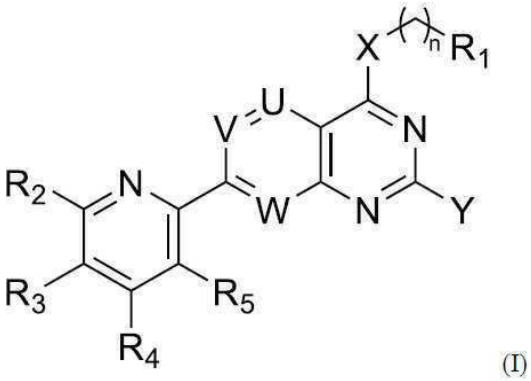
용기를 포함한다. 키트는 용기 위에 또는 이것과 연관된 라벨 또는 패키지 인서트를 추가로 포함할 수 있다. 용어 "패키지 인서트"는 이 치료학적 생성물의 사용에 관한 적응증, 용법, 투약량, 투여, 금기 및/또는 경고에 대한 정보를 함유하는 치료학적 생성물의 상업용 패키지에 통상 포함된 설명서를 지칭하도록 사용된다. 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 시린지, 블리스터 팩 등을 포함한다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로부터 형성될 수 있다. 용기는 질환을 치료하기에 효과적인 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 제형을 보유할 수 있고, 무균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 피하 주사 바늘이 관통 가능한 스톱퍼를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있음). 조성물에서의 적어도 하나의 활성제는 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 제조 물품은 약학적 희석제, 예컨대 정균적 주사용 멸균수(BWFI: bacteriostatic water for injection), 포스페이트-완충 식염수, 링거액 또는 덱스트로스 용액을 함유하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이것은 다른 완충액, 희석제, 필터, 바늘 및 시린지를 포함하여 상업용 및 사용자 견지로부터 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0503] 다른 실시형태에서, 키트는 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 고체 경구 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐의 전달에 적합하다. 이러한 키트는 다수의 단위 투약량을 포함할 수 있다. 이러한 키트의 예는 "블리스터 팩"이다. 블리스터 팩은 패키징 산업에 널리 공지되어 있고, 약학적 단위 투여형을 패키징하도록 널리 사용된다.

[0504] 추가적인 실시형태

[0505] 추가적인 실시형태는 본원에 하기에 제공된다.

[0506] 실시형태 1: 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[0507] 

(I)

[0508] 상기 식에서,

[0509] R_1은 K-Ras G12C 돌연변이체 단백질의 12번 위치에서의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티이고;

[0510] R_2는 H, OH, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 사이클로프로필 및 -NHR로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 하이드록시알카노일, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 알킬아미노, -(C_{1-6} 알킬렌일)NH(CH_3)-(C_{1-6} 알킬렌일)N(CH_3)$_2$ 및 -(C_{1-3} 알킬렌일)(3원 내지 7원-헤테로사이클릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0511] R_3 및 R_4는 각각 독립적으로 H, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{1-6} 알킬아미노 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0512] R_5은 H, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{1-6} 알킬아미노 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0513] R_2, R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 하나는 H가 아니거나; 또는

[0514] R_2와 R_3, R_3과 R_4, 또는 R_4와 R_5는, 이들이 각각 결합된 원자와 함께, C_{3-7} 사이클로알킬, 3원 내지 7원 헤테로사

이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴을 형성하고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0515] X는 NH_2, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, 시아노, 카복시, 카바모일, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 2개의 같은자리 치환기는 함께 취해져 C_{3-7} 스피로사이클로알킬 또는 4원 내지 7원 스피로헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

[0516] Y는 -L-Y_1 또는 Y_1로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0517] Y_1은 H, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 1개 내지 4개의 Y_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 사이클로프로필로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 디알킬아미노로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴, 메틸, 하이드록시 및 옥소로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0518] 각각의 Y_{1a}는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 3원 내지 7원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, 하이드록시, NH_2, 시아노, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0519] L은 결합, O, S 및 N(L^a)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0520] L^a는 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0521] U는 C(R_{6a})이고;

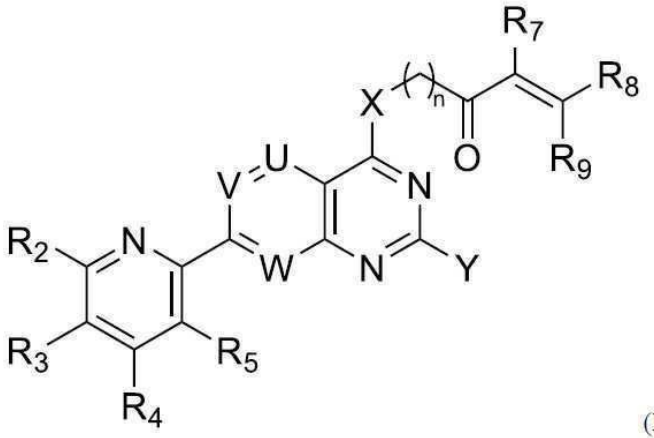
[0522] V는 C(R_{6b})이고;

[0523] W는 C(R_{6c}) 또는 N이고;

[0524] 각각의 R_{6a}, R_{6b} 및 R_{6c}는 독립적으로 H, OH, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0525] n은 0, 1 및 2로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0526] 실시형태 2: 실시형태 1에 있어서, 화학식 (II)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



(II)

[0527]

[0528] 상기 식에서,

[0529] R_2는 H, OH, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 사이클로프로필 및 -NHR로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 하이드록시알카노일, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 알킬아미노, -(C_{1-6} 알킬렌일)NH(CH_3)-(C_{1-6} 알킬렌일)N(CH_3)$_2$ 및 -(C_{1-3} 알킬렌일)(3원 내지 7원-헤테로사이클릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0530] R_3 및 R_4는 각각 독립적으로 H, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{1-6} 알킬아미노 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0531] R_5는 H, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{1-6} 알킬아미노 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0532] R_2, R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 하나는 H가 아니거나; 또는

[0533] R_2와 R_3, R_3과 R_4, 또는 R_4와 R_5는, 이들이 각각 결합된 원자와 함께, C_{3-7} 사이클로알킬, 3원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴을 형성하고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0534] R_7은 H, 시아노 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_8 및 R_9는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 시아노 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 메탄설포닐(메실), p-톨루엔설포닐(토실), 알킬 또는 아릴 설포네이트 이탈기, C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 선택적으로 치환되거나;

[0535] 또는

[0536] R_7과 R_8은 함께 이들이 부착된 탄소들 사이에 삼중 결합을 형성하거나, R_7과 R_8은 이들이 각각 결합된 탄소와 함께 1개 또는 2개의 할로 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알켄일을 형성하고; R_9는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 시아노 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0537] X는 NH_2, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, 시아노, 카복시, 카바모일, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 2개의 같은자리 치환기는 함께 취해져 C_{3-7} 스피로사이클로알킬 또는 4원 내지 7원 스피로헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

[0538] Y는 -L-Y_1 또는 Y_1로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0539] Y_1은 H, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 1개 내지 4개의 Y_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 사이클로프로필로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 디알킬아미노로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴, 메틸, 하이드록시 및 옥소로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0540] 각각의 Y_{1a}는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 3원 내지 7원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, 하이드록시, NH_2, 시아노, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0541] L은 결합, O, S 및 N(L^a)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0542] L^a는 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0543] U는 C(R_{6a})이고;

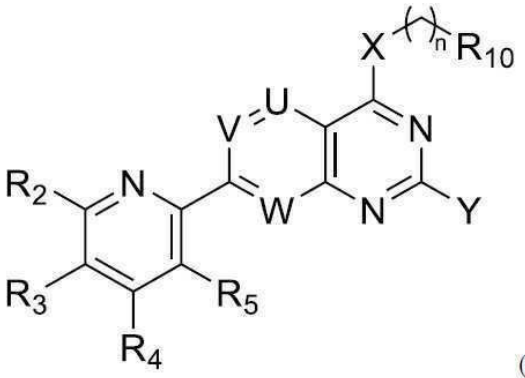
[0544] V는 C(R_{6b})이고;

[0545] W는 C(R_{6c}) 또는 N이고;

[0546] 각각의 R_{6a}, R_{6b} 및 R_{6c}는 독립적으로 H, OH, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0547] n은 0, 1 및 2로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0548] 실시형태 3: 실시형태 1에 있어서, 화학식 (III)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[0549] 

(III)

[0550] 상기 식에서,

[0551] R_2는 H, OH, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 사이클로프로필 및 -NHR로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 하이드록시알카노일, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 알킬아미노, -(C_{1-6} 알킬렌일)NH(CH_3)-(C_{1-6} 알킬렌일)N(CH_3)$_2$ 및 -(C_{1-3} 알킬렌일)(3원 내지 7원-헤테로사이클릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0552] R_3 및 R_4는 각각 독립적으로 H, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{1-6} 알킬아미노 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0553] R_5는 H, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{1-6} 알킬아미노 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0554] R_2, R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 하나는 H가 아니거나; 또는

[0555] R_2와 R_3, R_3과 R_4, 또는 R_4와 R_5는, 이들이 각각 결합된 원자와 함께, C_{3-7} 사이클로알킬, 3원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴을 형성하고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0556] R_{10}은 R_{10a} 및 -C(O)-R_{10a}로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0557] R_{10a}는 옥시라닐 및 아지리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0558] X는 NH_2, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, 시아노, 카복시, 카바모일, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 2개의 같은자리 치환기는 함께 취해져 C_{3-7} 스피로사이클로알킬 또는 4원 내지 7원 스피로헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

[0559] Y는 -L-Y_1 또는 Y_1로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0560] Y_1은 H, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 1개 내지 4개의 Y_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 사이클로프로필로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 디알킬아미노로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴, 메틸, 하이드록시 및 옥소로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0561] 각각의 Y_{1a}는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 3원 내지 7원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, 하이드록시, NH_2, 시아노, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0562] L은 결합, O, S 및 N(L^a)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0563] L^a는 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0564] U는 $C(R_{6a})$이고;

[0565] V는 $C(R_{6b})$이고;

[0566] W는 $C(R_{6c})$ 또는 N이고;

[0567] 각각의 R_{6a}, R_{6b} 및 R_{6c}는 독립적으로 H, OH, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0568] n은 0, 1 및 2로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0569] 실시형태 4: 실시형태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, R_2는 NH_2 및 -NHR로 이루어진 군으로부터 선택되고; R은 C_{1-6} 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0570] 실시형태 5: 실시형태 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, R_2는 NH_2인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0571] 실시형태 6: 실시형태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, R_3 및 R_4는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0572] 실시형태 7: 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, R_5는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬아미노 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0573] 실시형태 8: 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, R^5는 C_{1-3} 할로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0574] 실시형태 9: 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, R_5는 CF_3이고, R_2는 NH_2인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0575] 실시형태 10: 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, R_5는 사이클로프로필인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0576] 실시형태 11: 실시형태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, R_4와 R_5는, 이들이 각각 결합된 원자와 함께, C_{3-7} 사이클로알킬, 3원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴을 형성하고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0577] 실시형태 12: 실시형태 11에 있어서, R_4와 R_5는, 이들이 각각 결합된 원자와 함께, 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴을 형성하고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0578] 실시형태 13: 실시형태 12에 있어서, R_4와 R_5는, 이들이 각각 결합된 원자와 함께, 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_6 아릴을 형성하고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0579] 실시형태 14: 실시형태 13에 있어서, C_6 아릴은 비치환된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0580] 실시형태 15: 실시형태 13에 있어서, C_6 아릴은 1개 내지 4개의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 할로인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0581] 실시형태 16: 실시형태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서,

[0582] R_2는 H, OH, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 사이클로프로필 및 -NHR로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R은 선형 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 하이드록시알카노일, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 알킬아미노, -(C_{1-6} 알킬렌일)NH(CH_3)-(C_{1-6} 알킬렌일)N(CH_3)$_2$ 및 -(C_{1-3} 알킬렌일)(3원 내지 7원-헤테로사이클릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0583] R_3 및 R_4는 각각 독립적으로 H, NH_2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오 및 C_{1-6} 알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0584] R_5는 H, Cl, Br, I, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{1-6} 알킬아미노 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0585] R_2, R_3, R_4 및 R_5 중 적어도 2개는 H가 아니거나; 또는

[0586] R_2와 R_3, R_3과 R_4, 또는 R_4와 R_5는, 이들이 각각 결합된 원자와 함께, C_{3-7} 사이클로알킬, 3원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 또는 C_{6-14} 아릴을 형성하고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0587] X는 NH_2, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, 시아노, 카복시, 카바모일, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 2개의 같은자리 치환기는 함께 취해져 C_{3-7} 스피로사이클로알킬 또는 4원 내지 7원 스피로헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

[0588] Y는 -L-Y_1 또는 Y_1로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0589] Y_1은 H, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 1개 내지 4개의 Y_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 사이클로프로필로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 디알킬아미노로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴, 메틸, 하이드록시 및 옥소로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0590] 각각의 Y_{1a}는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 3원 내지 7원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, 하이드록시, NH_2, 시아노, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0591] L은 결합, O, S 및 N(L^a)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0592] L^a는 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0593] U는 $C(R_{6a})$이고;

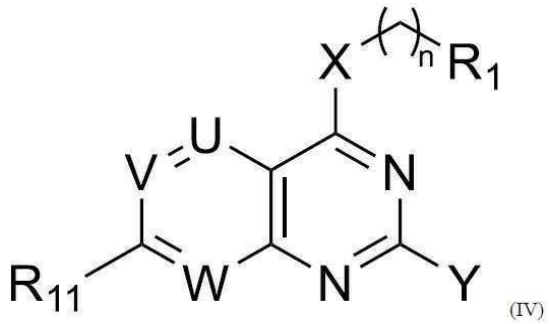
[0594] V는 $C(R_{6b})$이고;

[0595] W는 $C(R_{6c})$ 또는 N이고;

[0596] 각각의 R_{6a}, R_{6b} 및 R_{6c}는 독립적으로 H, OH, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0597] n은 0, 1 및 2로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0598] 실시형태 17: 화학식 (IV)을 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[0599] 

(IV)

[0600] 상기 식에서,

[0601] R_1은 K-Ras G12C 돌연변이체 단백질의 12번 위치에서의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티이고;

[0602] X는 NH_2, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이들의 각각은 1개 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 OH, NH_2, 할로, 시아노, 카복시, 카바모일, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 2개의 같은자리 치환기는 함께 취해져 C_{3-7} 스피로사이클로알킬 또는 4원 내지 7원 스피로헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

[0603] Y는 -L-Y_1 또는 Y_1로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0604] Y_1은 H, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 1개 내지 4개의 Y_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 사이클로프로필로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 디알킬아미노로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴, 메틸, 하이드록시 및 옥소로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0605] 각각의 Y_{1a}는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 3원 내지 7원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, 하이드록시, NH_2, 시아노, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 할로알콕시

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0606] L은 결합, O, S 및 $N(L^a)$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0607] L^a는 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0608] U는 $C(R_{6a})$이고;

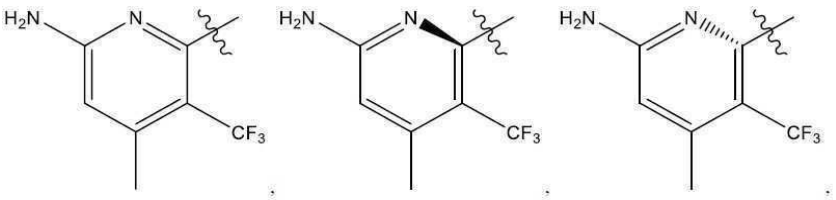
[0609] V는 $C(R_{6b})$이고;

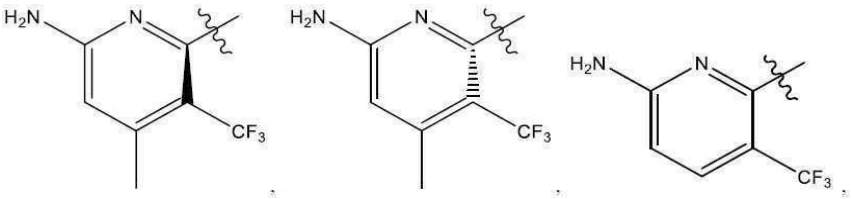
[0610] W는 $C(R_{6c})$ 또는 N이고;

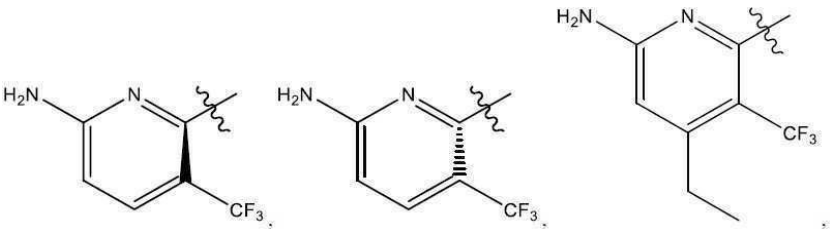
[0611] 각각의 R_{6a}, R_{6b} 및 R_{6c}는 독립적으로 H, OH, NH_2, 할로, 시아노, 카바모일, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬설파닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-14} 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 카바모일알킬, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

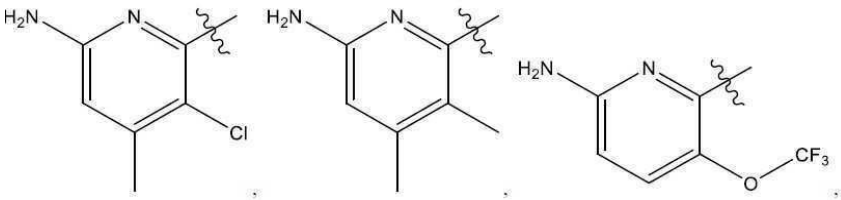
[0612] n은 0, 1 및 2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

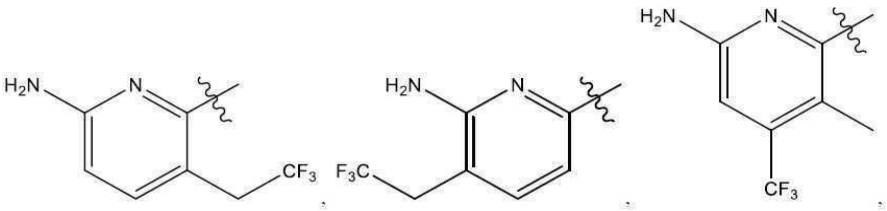
[0613] R_{11}은

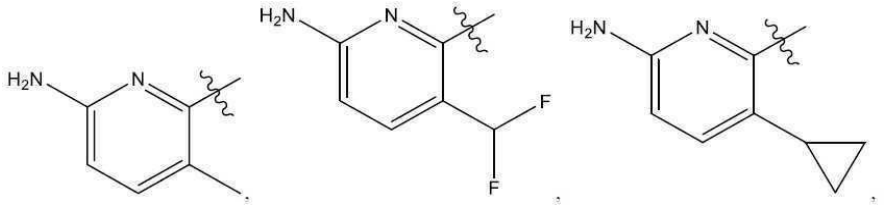
[0614] 

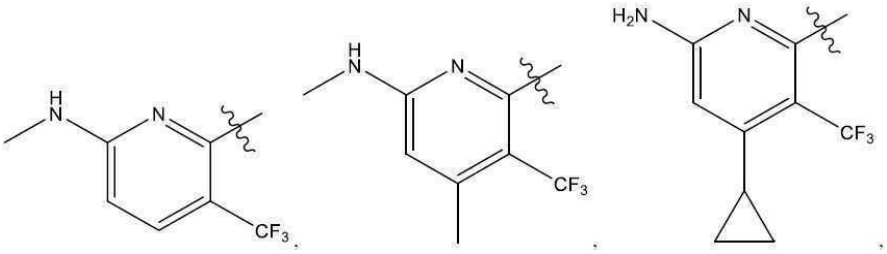
[0615] 

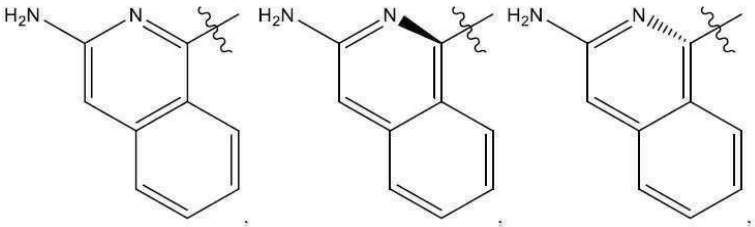
[0616] 

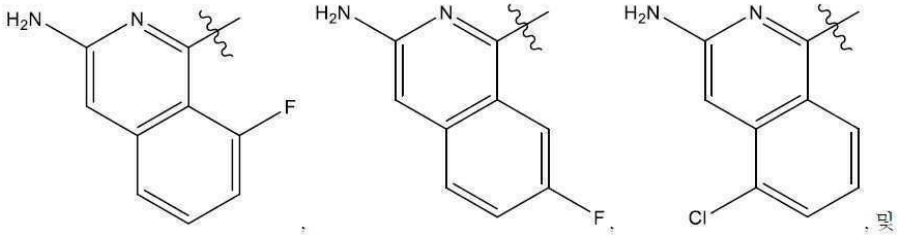
[0617] 

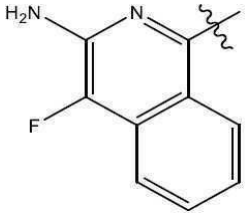
[0618] 

[0619] 

[0620] 

[0621] 

[0622] 

[0623] 

[0624] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0625] 실시형태 18: 실시형태 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, Y는 Y_1이고, Y_1은 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0626] 실시형태 19: 실시형태 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서,

[0627] Y는 -L-Y_1이고;

[0628] L은 O 및 N(L^a)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0629] L^a는 H이고;

[0630] Y_1은 C_{1-6} 알킬, 1개 내지 4개의 Y_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 사이클로프로필로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 및 메틸로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0631] 각각의 Y_{1a}는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 3원 내지 7원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, 하이드록시, NH_2, 시아노, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0632] 실시형태 20: 실시형태 19에 있어서, L은 N(L^a)이고, L^a는 H이고, Y_1은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 디알킬아미노 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0633] 실시형태 21: 실시형태 19에 있어서,

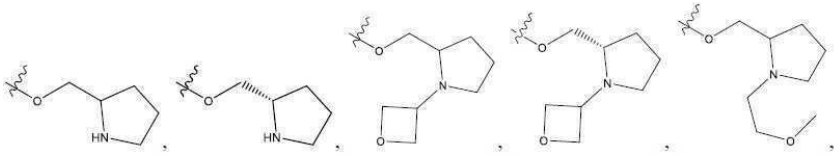
[0634] L은 O이고;

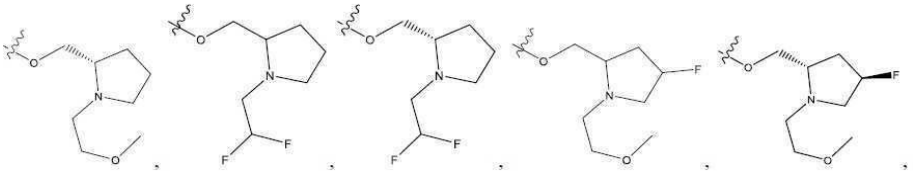
[0635] Y_1은 1개 내지 4개의 Y_{1a} 치환기로 선택적으로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노 사이클로프로필로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 디알킬아미노로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬 및 메틸로 치환된 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

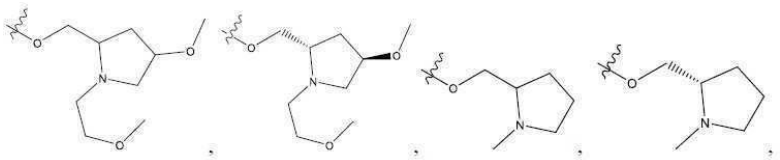
[0636] 각각의 Y_{1a}는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 3원 내지 7원 헤테로사이클릴, C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, 하이드록시, NH_2, 시아노, C_{1-6} 카복시알킬, C_{1-6} 시아노알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

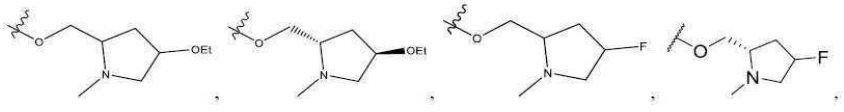
[0637] 실시형태 22: 실시형태 19에 있어서, Y_1은 4원 내지 10원 메틸헤테로사이클릴 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

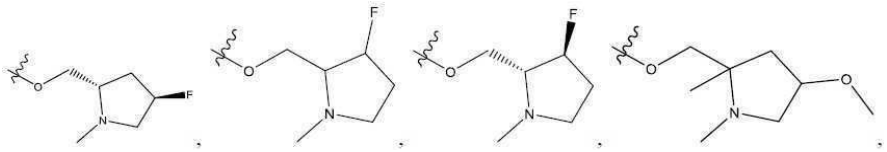
[0638] 실시형태 23: 실시형태 19에 있어서, Y는

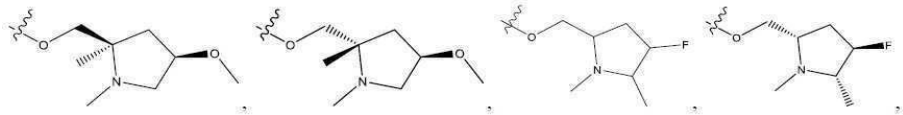
[0639] 

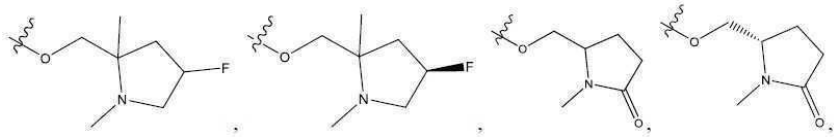
[0640] 

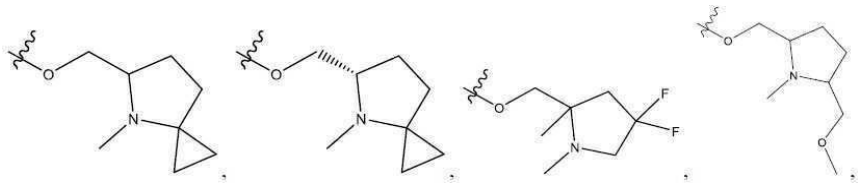
[0641] 

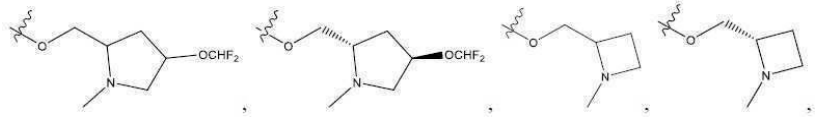
[0642] 

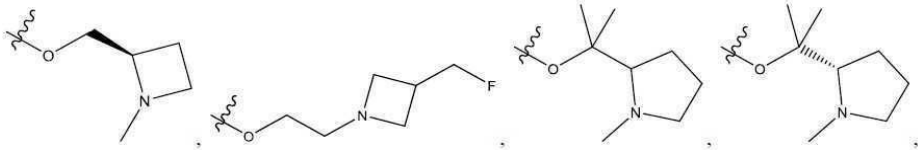
[0643] 

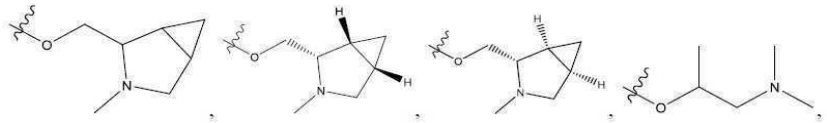
[0644] 

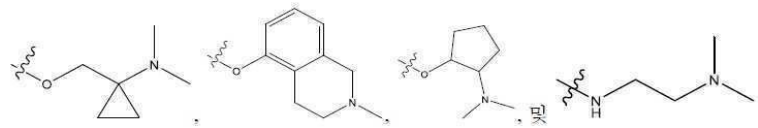
[0645] 

[0646] 

[0647] 

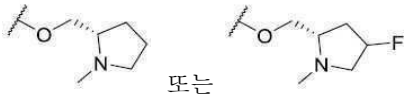
[0648] 

[0649] 

[0650] 

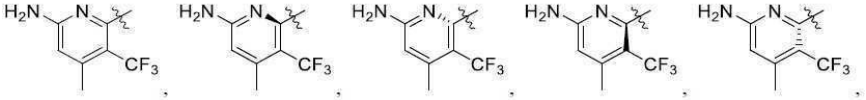
[0651] 로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

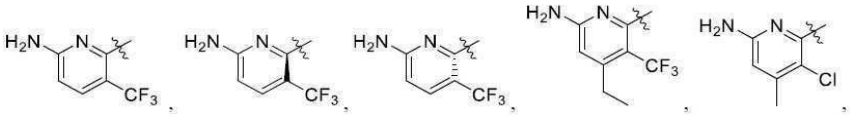
[0652] 실시형태 24: 실시형태 23에 있어서, Y는

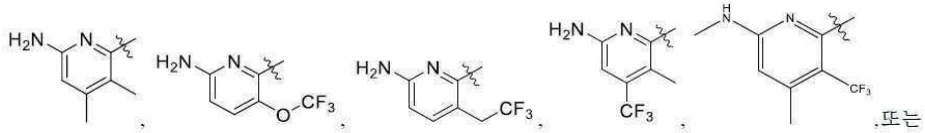
[0653]  또는

[0654] 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0655] 실시형태 25: 실시형태 17 내지 24 중 어느 하나에 있어서, R_{11}은

[0656] 

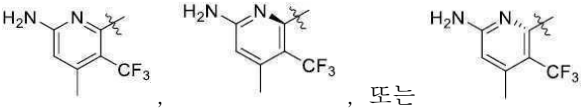
[0657] 

[0658] 

[0659] 

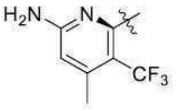
[0660] 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0661] 실시형태 26: 실시형태 17 내지 25 중 어느 하나에 있어서, R_{11}은

[0662] 

[0663] 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0664] 실시형태 27: 실시형태 17 내지 25 중 어느 하나에 있어서, R_{11}은

[0665] 

[0666] 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0667] 실시형태 28: 실시형태 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, R_{6a}는 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0668] 실시형태 29: 실시형태 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, R_{6b}는 H, 할로, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬티오, 및 4원 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0669] 실시형태 30: 실시형태 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, R_{6b}는 수소, 할로 또는 C_{1-3} 할로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

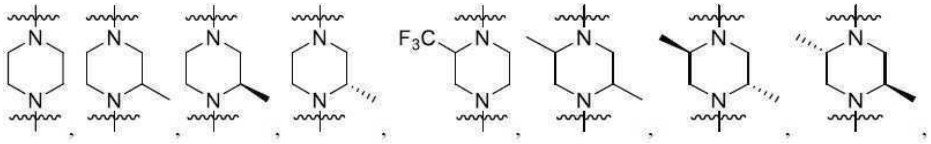
[0670] 실시형태 31: 실시형태 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, W는 $C(R_{6c})$이고, R_{6c}는 수소 또는 할로인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

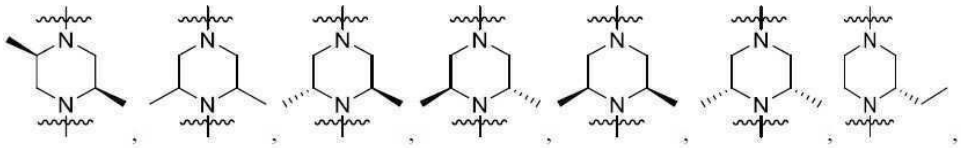
[0671] 실시형태 32: 실시형태 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, W는 $C(R_{6c})$이고, R_{6c}는 할로인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

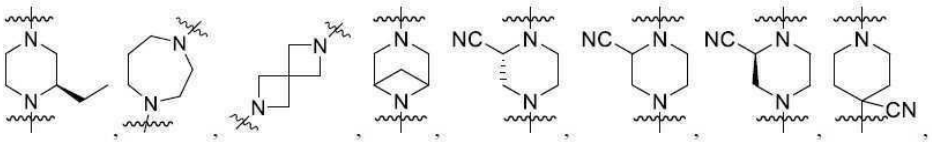
[0672] 실시형태 33: 실시형태 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, X는 4원 내지 7원 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

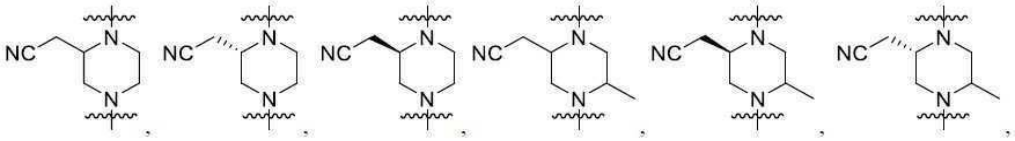
[0673] 실시형태 34: 실시형태 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, X는 1개 내지 4개의 치환기로 치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클릴이고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 시아노알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

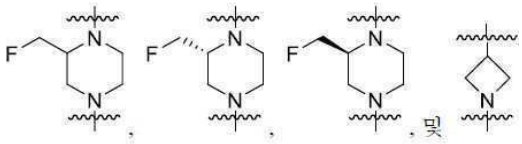
[0674] 실시형태 35: 실시형태 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, X는

[0675] 

[0676] 

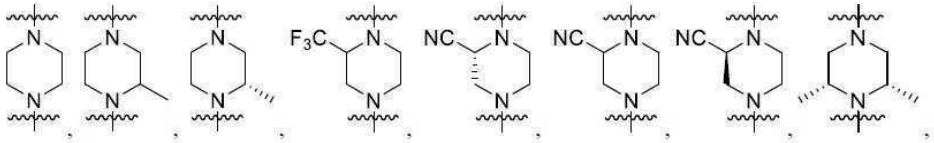
[0677] 

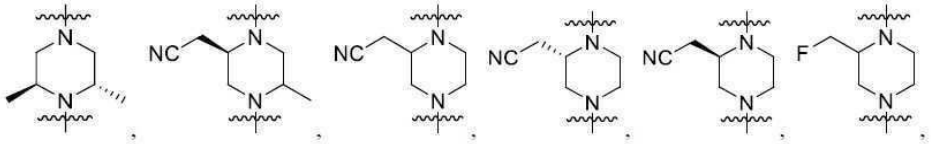
[0678] 

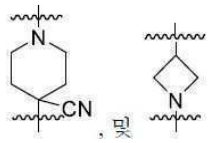
[0679] 

[0680] 로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0681] 실시형태 36: 실시형태 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, X는

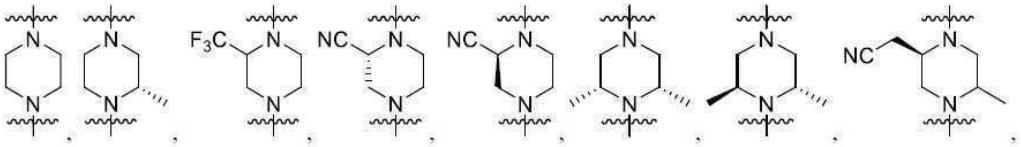
[0682] 

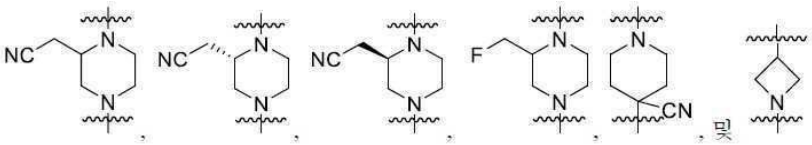
[0683] 

[0684] 

[0685] 로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

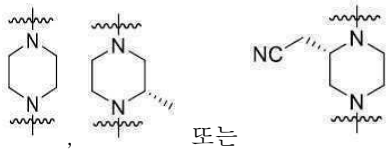
[0686] 실시형태 37: 실시형태 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, X는

[0687] 

[0688] 

[0689] 로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

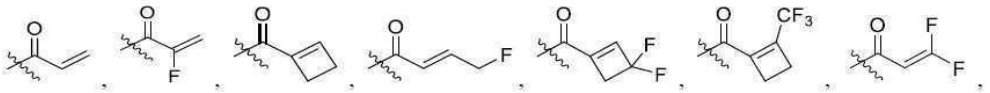
[0690] 실시형태 38: 실시형태 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, X는

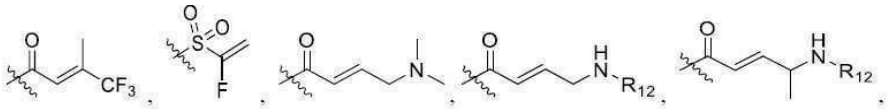
[0691] 

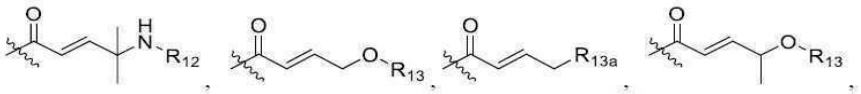
[0692] 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

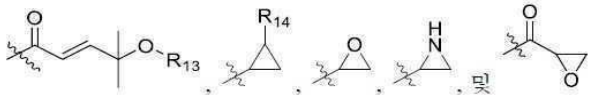
[0693] 실시형태 39: 실시형태 1 내지 38 중 어느 하나에 있어서, n은 0인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0694] 실시형태 40: 실시형태 1 또는 17에 있어서, R_1은

[0695] 

[0696] 

[0697] 

[0698] 

[0699] 로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0700] 상기 식에서,

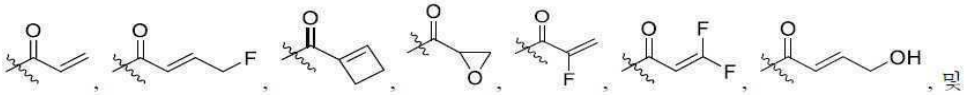
[0701] R_{12}는 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

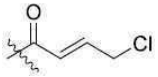
[0702] R_{13}은 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0703] R_{13a}는 할로이고;

[0704] R_{14}는 할로인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0705] 실시형태 41: 실시형태 40에 있어서, R_1은

[0706] 

[0707] 

[0708] 로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

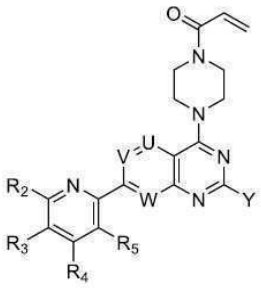
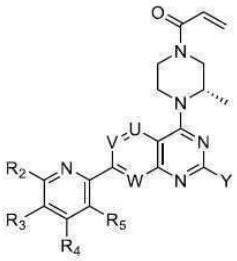
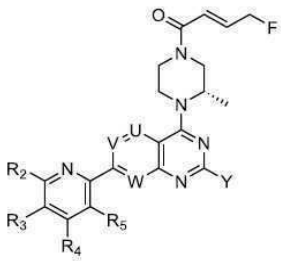
[0709] 실시형태 42: 실시형태 41에 있어서, R_1은

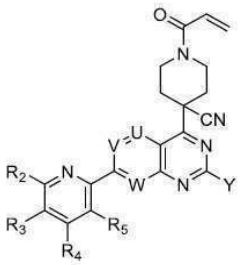
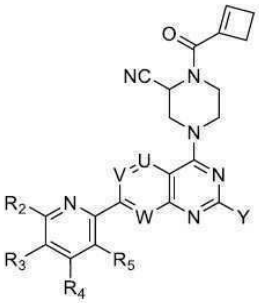
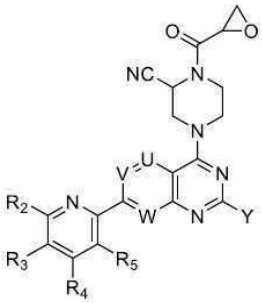
[0710]  또는 

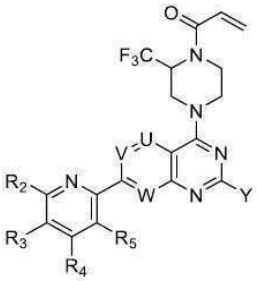
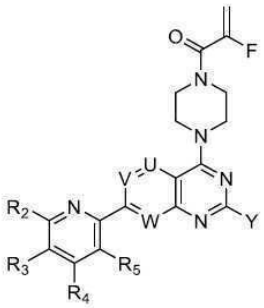
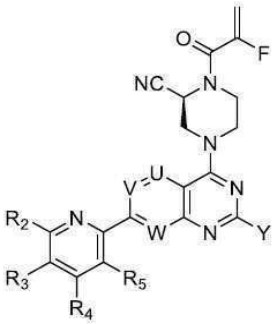
[0711] 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

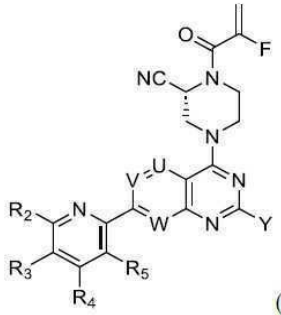
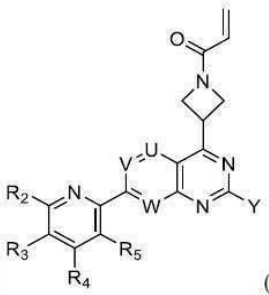
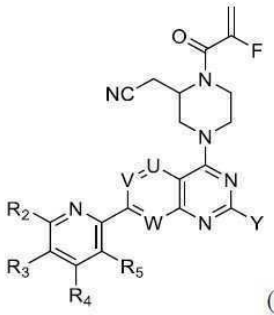
[0712] 실시형태 43: 실시형태 2에 있어서, R_7은 H, 시아노 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_8 및 R_9는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 시아노 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 메탄설포닐(메실), p-톨루엔설포닐(토실), 알킬 또는 아릴 설포네이트 이탈기, C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 선택적으로 치환된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0713] 실시형태 44: 실시형태 1 또는 17에 있어서,

[0714]  (Ia);  (Ib);  (Ic);

[0715]  (Id);  (Ie);  (If);

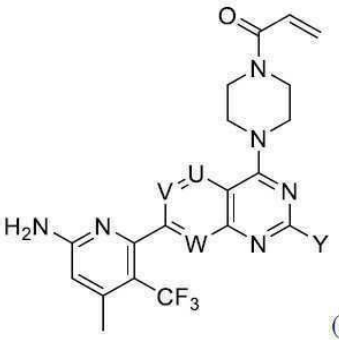
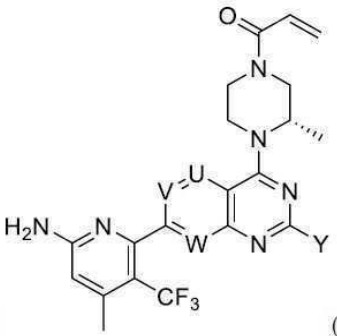
[0716]  (Ig);  (Ih);  (Ii);

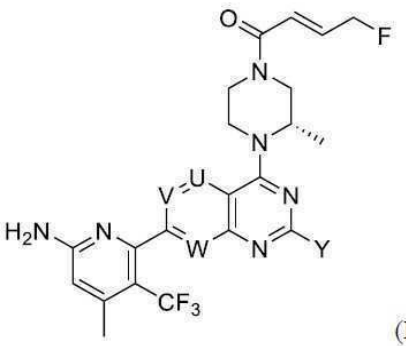
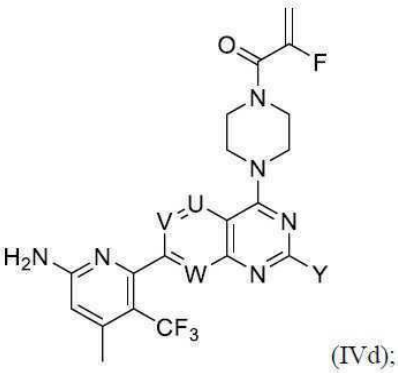
[0717]  (Ij);  (Ik); 및  (Il)

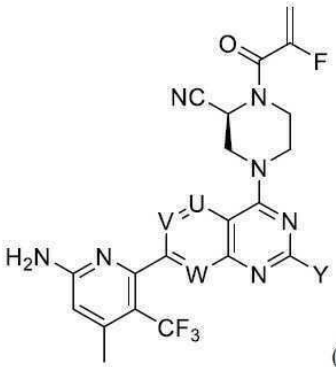
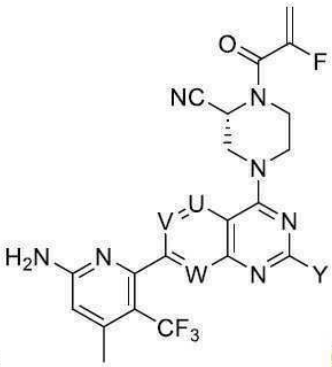
[0718] 로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

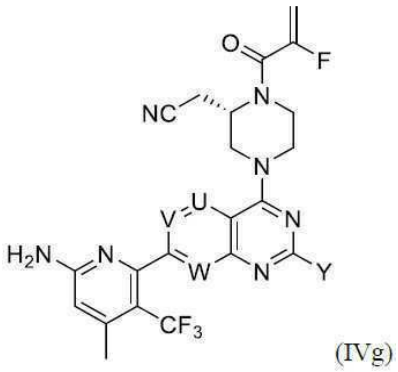
[0719] 실시형태 45: 실시형태 44에 있어서, 화학식 (Ib) 또는 화학식 (I1)로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0720] 실시형태 46: 실시형태 17 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물은

[0721]  (IVa);  (IVb);

[0722]  (IVc);  (IVd);

[0723]  (IVe);  (IVf); 및

[0724] 

(IVg)

[0725] 로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 포함하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0726] 실시형태 47: 실시형태 46에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (IVa), 화학식 (IVb), 화학식 (IVd) 또는 화학식 (IVg)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 화합물.

[0727] 실시형태 48: 실시형태 46에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (IVa) 또는 화학식 (IVb)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 화합물.

[0728] 실시형태 49: 실시형태 46에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (IVd) 또는 화학식 (IVg)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 화합물.

[0729] 실시형태 50: 실시형태 2에 있어서, R_7과 R_8은 함께 이들이 부착된 탄소들 사이에 삼중 결합을 형성하거나, R_7과 R_8은 이들이 각각 결합된 탄소와 함께 1개 또는 2개의 할로 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알켄일을 형성하고; R_9는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 시아노 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 선택적으로 치환된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0730] 실시형태 51: 실시형태 2에 있어서, R_7, R_8 및 R_9는 각각 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0731] 실시형태 52: 표 1에 제공된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0732] 실시형태 53: 실시형태 1 내지 52 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

[0733] 실시형태 54: 실시형태 53에 있어서, 약학적 조성물은 경구 투여를 위해 제형화된, 약학적 조성물.

[0734] 실시형태 55: 실시형태 53에 있어서, 약학적 조성물은 주사를 위해 제형화된, 약학적 조성물.

[0735] 실시형태 56: 암을 치료하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 실시형태 1 내지 52 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 실시형태 53 내지 55 중 어느 하나의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0736] 실시형태 57: 실시형태 56에 있어서, 개체는 인간인, 방법.

[0737] 실시형태 58: 실시형태 55 또는 56에 있어서, 투여는 경구 경로를 통해서인, 방법.

[0738] 실시형태 59: 실시형태 55 또는 56에 있어서, 투여는 주사를 통해서인, 방법.

[0739] 실시형태 60: 실시형태 56 내지 59 중 어느 하나에 있어서, 암은 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개되는, 방법.

[0740] 실시형태 61: 실시형태 56 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 암은 혈액암, 췌장암, MYH 연관된 폴립증, 결장직장암 또는 폐암인, 방법.

[0741] 실시형태 62: 실시형태 56 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 암은 폐 선암인, 방법.

[0742] 실시형태 63: K-Ras G12C 돌연변이체 단백질의 활성을 조절하는 방법으로서,돌연변이체 단백질을 실시형태 1 내지 52 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 반응시키는 단계를 포함하는 방법.

[0743] 실시형태 64: 세포 집단의 증식을 억제하는 방법으로서, 세포 집단을 실시형태 1 내지 52 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

[0744] 실시형태 65: 실시형태 64에 있어서, 증식의 억제는 세포 집단의 세포 생존능력의 감소로 측정되는, 방법.

[0745] 실시형태 66: K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된 장애의 치료를 필요로 하는 개체에서 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된 장애를 치료하는 방법으로서,

[0746] 개체가 돌연변이를 갖는지를 결정하는 단계; 및

[0747] 개체가 돌연변이를 갖는 것으로 결정되면, 치료학적 유효량의 실시형태 1 내지 52 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 실시형태 53 내지 55 중 어느 하나의 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0748] 실시형태 67: 실시형태 66에 있어서, 장애는 암인, 방법.

[0749] 실시형태 68: 실시형태 67에 있어서, 암은 혈액암, 췌장암, MYH 연관된 폴립증, 결장직장암 또는 폐암인, 방법.

[0750] 실시형태 69: 실시형태 66에 있어서, 암은 폐암, 결장직장암, 충수암 또는 췌장암인, 방법.

[0751] 실시형태 70: 실시형태 66 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 암은 폐 선암인, 방법.

[0752] 실시형태 71: 표지된 K-Ras G12C 돌연변이체 단백질을 제조하는 방법으로서, K-Ras G12C 돌연변이체 단백질을 표지된 실시형태 1 내지 52 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 반응시켜, 표지된 K-Ras G12C 돌연변이체 단백질을 생성시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0753] 실시형태 72: 종양 전이를 억제하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 개체에게 치료학적 유효량의 실시형태 1 내지 52 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 실시형태 53 내지 55 중 어느 하나의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0754] 실시형태 73: 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 실시형태 1 내지 52 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

[0755] 실시형태 74: 실시형태 73에 있어서, 약제는 경구 투여를 위해 제형화된, 용도.

[0756] 실시형태 75: 실시형태 73에 있어서, 약제는 주사를 위해 제형화된, 용도.

[0757] 실시형태 76: 실시형태 73 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 암은 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개되는, 용도.

[0758] 실시형태 77: 실시형태 73 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 암은 혈액암, 췌장암, MYH 연관된 폴립증, 결장직장암 또는 폐암인, 용도.

[0759] 실시형태 78: 실시형태 73 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 암은 폐암, 결장직장암, 충수암 또는 췌장암인, 용도.

[0760] 실시형태 79: 실시형태 73 내지 78 중 어느 하나에 있어서, 암은 폐 선암인, 용도.

[0761] 실시형태 80: 종양 전이를 억제하기 위한 약제의 제조에서의, 실시형태 1 내지 52 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0762] 실시형태 81: 치료에 의한 인간 또는 동물 신체의 치료의 방법에서 사용하기 위한, 실시형태 1 내지 52 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 실시형태 53 내지 55 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0763] 실시형태 82: 암의 치료의 방법에서 사용하기 위한, 실시형태 1 내지 52 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 실시형태 53 내지 55 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0764] 실시형태 83: 실시형태 82에 있어서, 암은 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개되는, 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적 조성물.

[0765] 실시형태 84: 실시형태 82 또는 83에 있어서, 암은 혈액암, 췌장암, MYH 연관된 폴립증, 결장직장암 또는 폐암인, 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적 조성물.

[0766] 실시형태 85: 실시형태 82 또는 83에 있어서, 암은 폐암, 결장직장암, 충수암 또는 췌장암인, 화합물, 이의 약

학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적 조성물.

[0767] 실시형태 86: 실시형태 82 내지 85 중 어느 하나에 있어서, 암은 폐 선암인, 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적 조성물.

[0768] 실시형태 87: 종양 전이를 억제하는 방법에서 사용하기 위한, 실시형태 1 내지 52 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 실시형태 53 내지 55 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0769] 실시예

[0770] 하기 실시예는 본 발명의 범위 내에 화합물의 제법 및 생물학적 평가를 예시한다. 하기하는 이 실시예 및 제법은 당업자가 본 발명을 더 명확히 이해하고 실행하게 하도록 제공된다. 이들은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 생각되지 않고, 단지 이를 예시하고 대표하는 것으로 생각된다.

[0771] 하기 약어가 실시예에서 제공된다:

[0772] ACN - 아세토니트릴

[0773] Ac_2O - 아세틸 아세테이트

[0774] BINAP - (+/-)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸

[0775] Boc_2O - 디-tert-부틸 디카보네이트

[0776] BOP - (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트

[0777] $CH_3Ti(O_i\text{-}Pr)_3$ - 메틸티탄(IV) 트리이소프로폭사이드

[0778] DBU - 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔

[0779] DCE - 1,2-디클로로에탄

[0780] DCM - 디클로로메탄

[0781] DIEA 또는 DIPEA - N,N-디이소프로필에틸아민

[0782] DMA - N,N-디메틸아세트아미드

[0783] DMAc - *N*,*N*-디메틸아세트아미드

[0784] DMAP - 4-디메틸아미노피리딘

[0785] DMF - N,N-디메틸포름아미드

[0786] DMSO - 디메틸 설폭사이드

[0787] EA - 에틸 아세테이트

[0788] EtOAc - 에틸 아세테이트

[0789] EtOH - 에탄올

[0790] HATU - 2-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

[0791] HFIP - 헥사플루오로이소프로판올

[0792] HOAc - 아세트산

[0793] iPrOAc - 이소프로필 아세테이트

[0794] KF - 플루오르화칼륨

[0795] KOAc - 아세트산칼륨

[0796] LDA - 리튬 디이소프로필아미드

[0797] LiHMDS - 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드

[0798] LCMS - 에이

[0799] mCPBA - 3-클로로퍼옥시벤조산

[0800] MeCN - 아세토니트릴

[0801] MeI - 요오도메탄

[0802] MeOH - 메탄올

[0803] MeONa - 나트륨 메톡사이드 또는 나트륨 메탄올레이트

[0804] MTBE - 메틸 tert-부틸 에테르

[0805] MW - 마이크로파

[0806] $NaBH(OAc)_3$ - 나트륨 트리아세트옥시보로하이드라이드

[0807] NIS - N-요오도숙신이미드

[0808] $P(Cy)_3$ 또는 PCy_3 - 트리사이클로헥실포스핀

[0809] $P(t\text{-}Bu)_3HBF_4$ - 트리-tert-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트

[0810] Pd/C - 탄소상 팔라듐

[0811] $Pd_2(dba)_3$ - 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)

[0812] $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ - 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 클로로포름

[0813] $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ - 디클로로메탄과 착체화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 또는 디클로로[1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)

[0814] $Pd(PPh_3)_4$ - 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)

[0815] $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ - 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드

[0816] PE - 석유 에테르

[0817] PMBCl - 4-메톡시벤질클로라이드

[0818] pTsA - *p*-톨루엔설폰산

[0819] r.t. - 실온

[0820] $Sn_2(n\text{-}Bu)_6$ - 헥사부틸디주석

[0821] TBSCl - tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 또는 tert-부틸디메틸클로로실란

[0822] $[Rh(COD)Cl]_2$ - 클로로(1,5-사이클로옥타디엔)로듐(I) 이합체

[0823] TEA - 트리에틸아민

[0824] TFA - 트리플루오로아세트산 또는 2,2,2-트리플루오로아세트산

[0825] THF - 테트라하이드로푸란

[0826] THP - 테트라하이드로피란

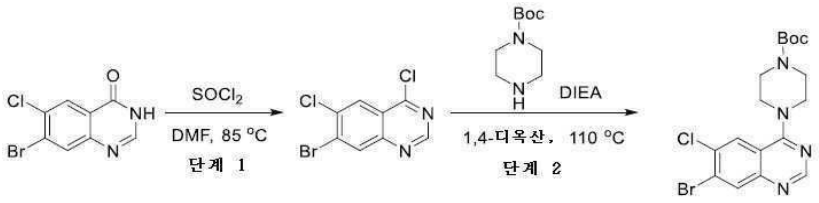
[0827] TsOH - p-톨루엔설폰산

[0828] **화합물 실시예**

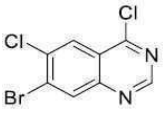
[0829] **중간체 1**: tert-부틸 4-(7-브로모-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

[0830] 중간체 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 하기 합성 반응식에 따라 제

조하였다:

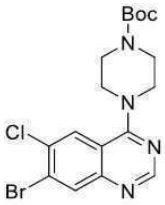
[0831] 

[0832] 단계 1: 7-브로모-4,6-디클로로퀴나졸린

[0833] 

[0834] 티오닐 클로라이드(4.0 L) 중의 7-브로모-6-클로로-3,4-디하이드로퀴나졸린-4-온(330 g, 1.28 mol)의 용액에 *N*,*N*-디메틸포름아미드(4 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 황색의 고체로서의 7-브로모-4,6-디클로로퀴나졸린(350 g, 미정제)을 생성시켰다. LCMS (ESI, m/z): 277.1 $[M+H]^+$.

[0835] 단계 2: *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

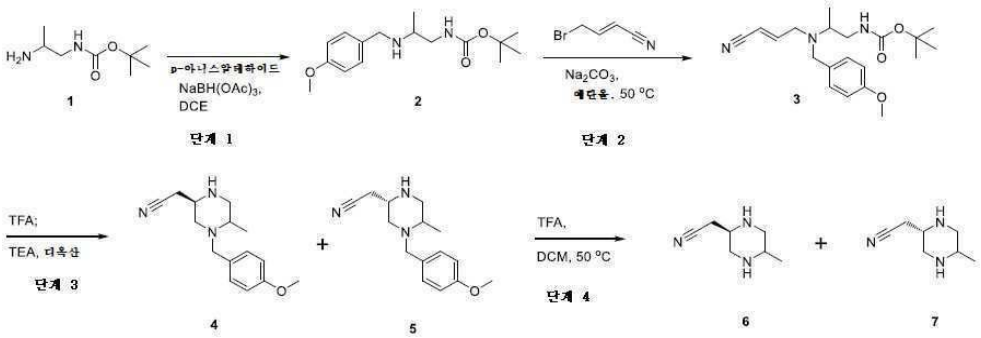
[0836] 

[0837] 1,4-디옥산(3.0 L) 중의 7-브로모-4,6-디클로로퀴나졸린(330 g, 1.20 mol), *tert*-부틸 피페라진-1-카복실레이트(340 g, 1.80 mol, 1.50 당량) 및 DIPEA(586 mL, 3.60 mol)의 용액을 110℃에서 60분 동안 교반하였다. 완료 후, 고체를 여과에 의해 수집하고, PE(500 mL) 및 물(500 mL)로 세척하고, 이후 건조시켜 밝은 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(446 g, 87.4%)를 수득하였다.

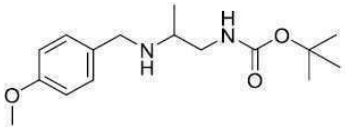
[0838] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 3.76 (dd, *J* = 6.2, 3.7 Hz, 4H), 3.65 (dd, *J* = 6.4, 3.8 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 429.2 $[M+H]^+$.

[0839] **중간체 2**: 2((2R)-5-메틸피페리진-2-일)아세토니트릴

[0840] 중간체 화합물 2((2R)-5-메틸피페리진-2-일)아세토니트릴을 하기 반응식에 따라 제조하였다:

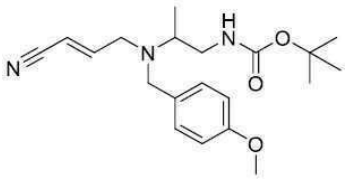
[0841] 

[0842] 단계 1: tert-부틸 (2-((4-메톡시벤질)아미노)프로필)카바메이트

[0843] 

[0844] 1,2-디클로로에탄(175 mL) 중의 tert-부틸 N-(2-아미노프로필)카바메이트(8.3 g, 47.6 mmol) 및 p-아니스알데하이드(5.8 mL, 47.6 mmol)의 용액에 나트륨 트리아세트옥시보로하이드라이드(15 g, 71.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석하고, 이후 포화 Na_2CO_3으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공회전농축기를 통해 농축시켰다. 미정제 생성물을 (iPrOAc/Hep로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (2-((4-메톡시벤질)아미노)프로필)카바메이트(10.2 g, 71%)를 생성시켰다. LCMS (ESI, m/z): 295.5 $[M+H]^+$.

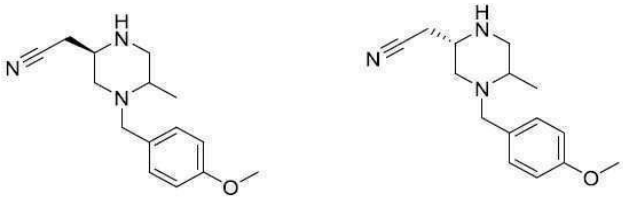
[0845] 단계 2: tert-부틸 (E)-(2-((3-시아노알릴)(4-메톡시벤질)아미노)프로필)카바메이트



[0846]

[0847] 에탄올(30 mL) 중의 tert-부틸 (2-((4-메톡시벤질)아미노)프로필)카바메이트(2.9 g, 9.8 mmol), (E)-4-브로모부트-2-엔니트릴(1.2 mg, 8.22 mmol) 및 탄산나트륨(2.8 g, 26.3 mmol)의 용액에 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 이후 EtOAc에 희석하였다. 유기 층을 물로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공회전농축기를 통해 농축시켰다. 미정제 생성물을 (iPrOAc/Hep로 용리되는) 이어서 (MeOH/DCM으로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (E)-(2-((3-시아노알릴)(4-메톡시벤질)아미노)프로필)카바메이트를 생성시켰다. LCMS (ESI, m/z): 360.6 $[M+H]^+$.

[0848] 단계 3: 2-((2R)-4-(4-메톡시벤질)-5-메틸피페라진-2-일)아세토니트릴 및 2-((2S)-4-(4-메톡시벤질)-5-메틸피페라진-2-일)아세토니트릴



[0849]

[0850] 헥사플루오로-2-프로판올(75 mL, 49.3 mmol) 중의 5% 트리플루오로아세트산 중의 tert-부틸 (E)-(2-((3-시아노알릴)(4-메톡시벤질)아미노)프로필)카바메이트(2.3 g, 6.4 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 이후 1,4-디옥산(80 mL) 및 트리에틸아민(5.75 mL, 41.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 농축시키고, HPLC(NH_4OH 5% 내지 50%)에 의해 정제하여 HPLC 피크 1(1.05 g, 49%)로서의 2-((2R)-4-(4-메톡시벤질)-5-메틸피페라진-2-일)아세토니트릴 및 HPLC 피크 2(0.76 g, 35%)로서의 2-((2S)-4-(4-메톡시벤질)-5-메틸피페라진-2-일)아세토니트릴을 생성시켰다. 입체화학을 임의로 배정하였다. LCMS (ESI, m/z): 260.1 $[M+H]^+$.

[0851] 단계 4: 2-((2R)-5-메틸피페라진-2-일)아세토니트릴 및 2-((2S)-5-메틸피페라진-2-일)아세토니트릴



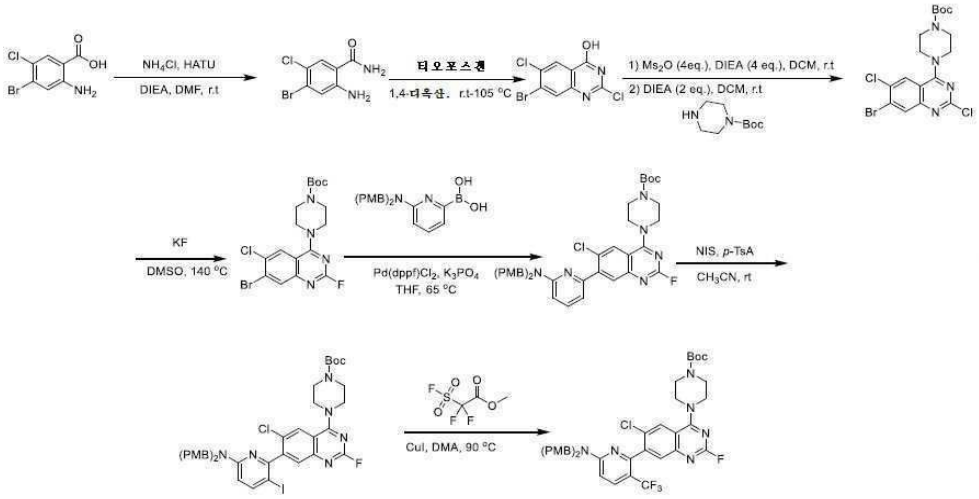
[0852]

[0853] 디클로로메탄(10 mL) 중의 2-((2R)-4-(4-메톡시벤질)-5-메틸피페라진-2-일)아세토니트릴(600 mg, 2.313 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(17.5 mL, 231.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 미정제 생성물을 다음 단계로 옮겼다. LCMS (ESI, m/z): 140.1 $[M+H]^+$.

[0854] **중간체 3**: tert-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

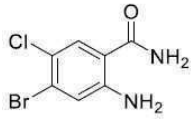
[0855] 화합물 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로

퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 하기 합성 반응식에 따라 제조하였다:



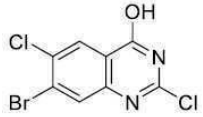
[0856]

[0857] 단계 1: 2-아미노-4-브로모-5-클로로-벤즈아미드

[0858] 

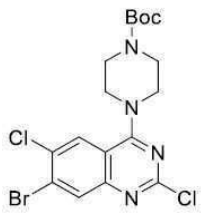
[0859] *N*,*N*-디메틸포름아미드(50 mL) 중의 2-아미노-4-브로모-5-클로로벤조산(10.0 g, 39.92 mmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(15.45 g, 119.77 mmol) 및 염화암모늄(6.41 g, 119.77 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이후, HATU(18.22 g, 47.91 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 물로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 필터 케이크를 수집하고, 진공 하에 건조시켜 황색의 고체로서의 2-아미노-4-브로모-5-클로로-벤즈아미드(8 g, 32.0 mmol, 80.3% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI, *m*/*z*): 248.9 $[M+H]^+$.

[0860] 단계 2: 7-브로모-2,6-디클로로-퀴나졸린-4-올

[0861] 

[0862] 1,4-디옥산(100 mL) 중의 2-아미노-4-브로모-5-클로로-벤즈아미드(20.0 g, 80.16 mmol)의 용액, 이어서 티오포스겐(20.3 g, 176.52 mmol)을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후 105 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시켰다. 유기 층을 디에틸 에테르로 세척하여 갈색의 고체로서의 7-브로모-2,6-디클로로-퀴나졸린-4-올(20 g, 68.043 mmol, 84.9% 수율)을 수득하였다. LCMS (ESI, *m*/*z*): 292.9 $[M+H]^+$.

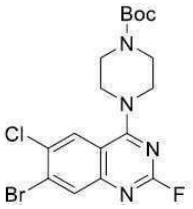
[0863] 단계 3: *tert*-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로-퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

[0864] 

[0865] 디클로로메탄(200 mL) 중의 7-브로모-2,6-디클로로-퀴나졸린-4-올(15.0 g, 51.03 mmol), 메탄설폰산 무수물(35.6 g, 204.11 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(26.3 g, 203.88 mmol)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 1-피페라진카복실레이트(14.2 g, 76.24 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(13.2

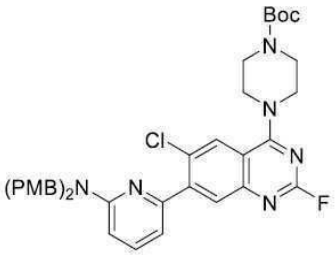
g, 102.33 mmol)을 첨가하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/6)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로-퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(13 g, 28.13 mmol, 55.1% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 461.0 $[M+H]^+$.

[0866] 단계 4: *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2-플루오로-퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

[0867] 

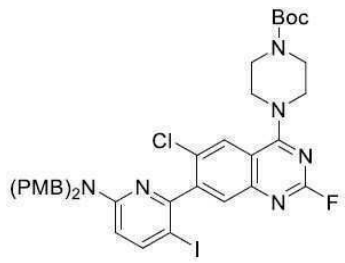
[0868] 디메틸 설폭사이드(100 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로-퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(15.6 g, 33.75 mmol) 및 KF(40.0 g, 688.47 mmol)의 용액을 140℃에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 시스템을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2-플루오로-퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(10 g, 22.44 mmol, 66.5% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 445.0 $[M+H]^+$.

[0869] 단계 5: *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

[0870] 

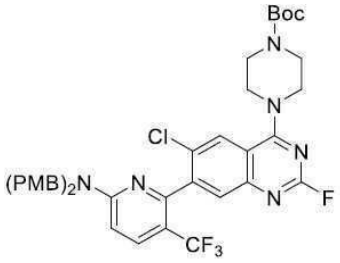
[0871] 질소 하에 테트라하이드로푸란(1.5 L) 및 물(300 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2-플루오로-퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(50.0 g, 104.66 mmol), (6-(비스(4-메톡시페닐)아미노)피리딘-2-일)보론산(90.0 g, 229.44 mmol), 인산칼륨(45.0 g, 212.26 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드(11.5 g, 15.73 mmol)의 용액을 65℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/6)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(52 g, 69.77 mmol, 66.7% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 713.3 $[M+H]^+$.

[0872] 단계 6: *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

[0873] 

[0874] 아세토니트릴(180 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(9.61 g, 12.9 mmol), *N*-요오도숙신이미드(14.45 g, 64.49 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산(0.09 g, 0.52 mmol)의 용액을 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/7)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(7.71 g, 8.85 mmol, 68.6% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 839.2 $[M+H]^+$.

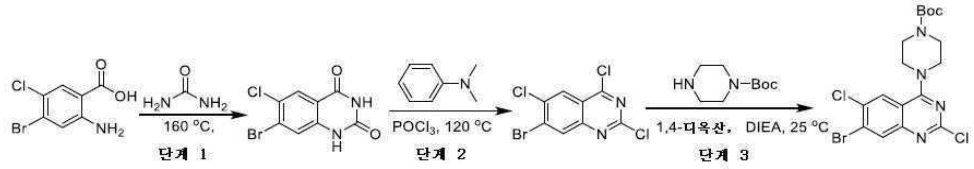
[0875] 단계 7: *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

[0876] 

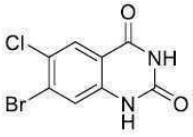
[0877] *N*,*N*-디메틸아세트아미드(380 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(15.35 g, 17.62 mmol) 및 요오드화구리(I)(40.17 g, 211.44 mmol)의 용액에 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트(84.63 g, 440.51 mmol)를 첨가하고, 90℃에서 6시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/5)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(11.8 g, 14.51 mmol, 82.3% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 781.3 $[M+H]^+$.

[0878] **중간체 4**: tert-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로-퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

[0879] 화합물 tert-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로-퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 하기 합성 반응식에 따라 제조하였다:

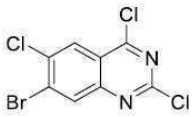
[0880] 

[0881] 단계 1: 7-브로모-6-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴나졸린-2,4-디온

[0882] 

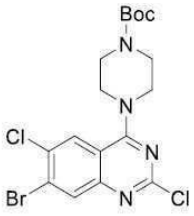
[0883] 3000 mL 환저 플라스크에 2-아미노-4-브로모-5-클로로벤조산(200 g, 0.8 mol) 및 우레아(720 g, 12 mol)를 배치하였다. 생성된 용액을 160℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 80℃로 냉각시키고, 물로 켄칭하고, 이후 5분 내지 10분 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜 침전물이 형성되었다. 고체를 여과에 의해 수집하고, H_2O로 세척하고, 오븐 하에 건조시켜 황색의 고체로서의 200 g(90%)의 미정제 7-브로모-6-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴나졸린-2,4-디온을 수득하였다. 미정제 재료를 추가 정제 없이 다음 단계로 넘겼다.

[0884] 단계 2: 7-브로모-2,4,6-트리클로로퀴나졸린

[0885] 

[0886] $POCl_3$(750 mL) 중의 7-브로모-6-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴나졸린-2,4-디온(200 g, 0.72 mol) 및 N,N-디메틸아닐린(264 g, 2.16 mol)의 용액을 120℃에서 8시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 추가 정제 없이 다음 단계로 넘겼다.

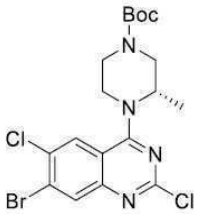
[0887] 단계 3: tert-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로-퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 4**)

[0888] 

[0889] 1,4-디옥산(2000 mL) 중의 7-브로모-2,4,6-트리클로로퀴나졸린(200 g, 0.64 mol), tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(178 g, 0.92 mol) 및 DIEA(3 당량)의 용액을 25℃에서 8시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 2000 mL의 물로 희석하고, 이후 3 x 3000 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(1 x 100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 126 g(43%)의 tert-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로-퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다.

[0890] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.14 (m, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 4H), 3.60-3.52 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 461.1 $[M+H]^+$.

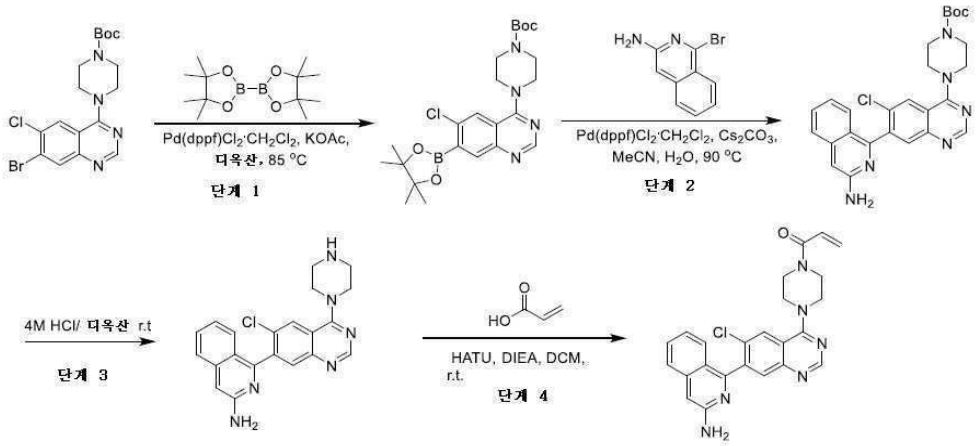
[0891] **중간체 5**: *te*rt-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-2,6-디클로로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

[0892] 

[0893] 화합물 *te*rt-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-2,6-디클로로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(**중간체 5**)를 단계 3에서 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트 대신에 tert-부틸 (S)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트를 사용한다는 것을 제외하고는 **중간체 4**에 기재된 프로토콜에 따라 제조하였다.

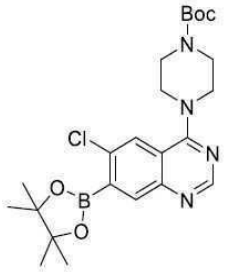
[0894] **실시예 1:** 1-[4-[7-(3-아미노-1-이소퀴놀릴)-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

[0895] 화합물 1-[4-[7-(3-아미노-1-이소퀴놀릴)-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온을 하기 합성 반응식에 따라 제조하였다:



[0896]

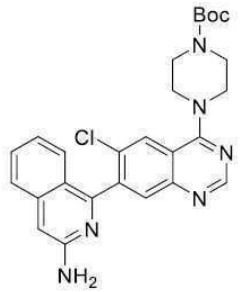
[0897] 단계 1: *tert*-부틸 4-(6-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[0898]

[0899] 1,4-디옥산(25.0 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(550 mg, 1.29 mmol) 및 비스(피나콜레이토)디보론(733 mg, 2.83 mmol)의 용액에 아세트산칼륨(189.3 mg, 0.121 mL, 1.929 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센] 디클로로팔라듐(II)(95.0 mg, 0.129 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, 이후 85℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 농축시키고, 미정제 생성물을 (MeOH/DCM으로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(6-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(514 mg, 84%)를 생성시켰다. LCMS는 보론산의 질량을 보여준다. LCMS (ESI, m/z): 393.1 $[M+H]^+$.

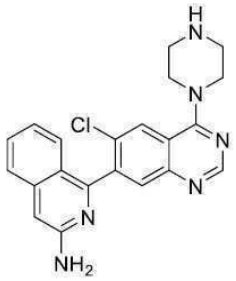
[0900] 단계 2: *tert*-부틸 4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[0901]

[0902] 아세토니트릴(6 mL) 및 물(3 mL, 157.8 mmol) 중의 1-브로모이소퀴놀린-3-아민(196 mg, 0.85 mmol), *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(270 mg, 0.57 mmol), 탄산세슘(371 mg, 1.14 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물(47 mg, 0.057 mmol)의 용액을 탈기시켰다. 반응 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 미정제 생성물을 (MeOH/DCM으로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 235 mg의 *tert*-부틸 4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 491.2 $[M+H]^+$.

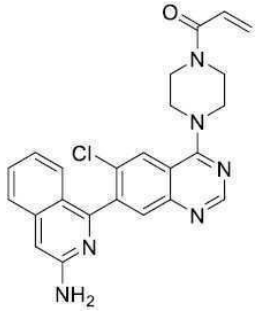
[0903] 단계 3: 1-(6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)이소퀴놀린-3-아민



[0904]

[0905] 1,4-디옥산(2.0 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-(3-아미노-1-이소퀴놀릴)-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(235 mg, 0.48 mmol)의 용액에 1,4-디옥산(1.2 mL, 4.8 mmol) 중의 염산(4 mol/L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 136 mg의 미정제의 1-(6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)이소퀴놀린-3-아민을 수득하였다. 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI, m/z): 391.1 $[M+H]^+$.

[0906] 단계 4: 1-[4-[7-(3-아미노-1-이소퀴놀릴)-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

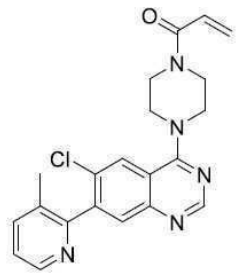


[0907]

[0908] N,N-디메틸포름아미드(3.5 mL) 중의 1-(6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)이소퀴놀린-3-아민(136 mg, 0.35 mmol) 및 아크릴산(0.026 mL, 0.383 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.30 mL, 1.74 mmol) 및 HATU(203 mg, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공회전농축기를 통해 농축시켰다. 미정제 생성물을 (MeOH/DCM으로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하고, 이후 역상 HPLC에 처리하여 백색의 고체로서의 8 mg의 1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다.

[0909] **실시예 1:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 8.3, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dq, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 8.5, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.01-3.73 (m, 8H). LCMS (ESI, m/z): 445.1 $[M+H]^+$.

[0910] **실시예 2**: 1-[4-[6-클로로-7-(3-메틸-2-피리딜)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



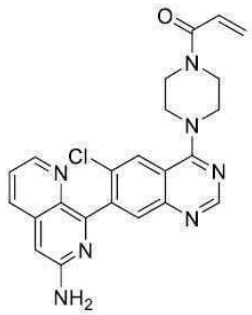
[0911]

[0912] 실시예 2의 단계 2에서 대안적인 시약으로 1-브로모이소퀴놀린-3-아민 대신에 상업적으로 입수 가능한 2-브로모

-3-메틸피리딘을 사용한다는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 절차

[0913] **실시예 2:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.51 (ddd, J = 4.8, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.81 (ddd, J = 7.8, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.95-3.75 (m, 8H), 2.14 (d, J = 0.8 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 394.1 $[M+H]^+$.

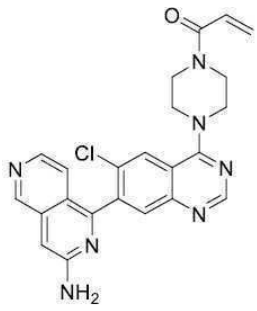
[0914] **실시예 3:** 1-[4-[7-(6-아미노-1,7-나프티리딘-8-일)-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

[0915] 

[0916] 실시예 3의 단계 2에서 대안적인 시약으로 1-브로모이소퀴놀린-3-아민 대신에 상업적으로 입수 가능한 8-브로모-1,7-나프티리딘-6-아민을 사용한다는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 절차

[0917] **실시예 3:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 43.6 Hz, 8H). LCMS (ESI, m/z): 446.1 $[M+H]^+$.

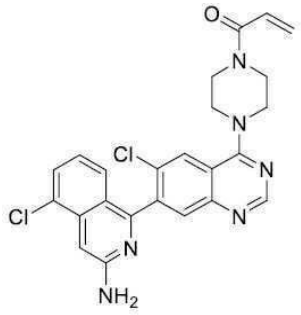
[0918] **실시예 4:** 1-[4-[7-(3-아미노-2,6-나프티리딘-1-일)-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

[0919] 

[0920] 실시예 4의 단계 2에서 대안적인 시약으로 1-브로모이소퀴놀린-3-아민 대신에 상업적으로 입수 가능한 1-브로모-2,6-나프티리딘-3-아민을 사용한다는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 절차

[0921] **실시예 4:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.09 (dt, J = 5.9, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.87-6.79 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.99-3.74 (m, 8H). LCMS (ESI, m/z): 446.1 $[M+H]^+$.

[0922] **실시예 5:** 1-[4-[7-(3-아미노-5-클로로-1-이소퀴놀릴)-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

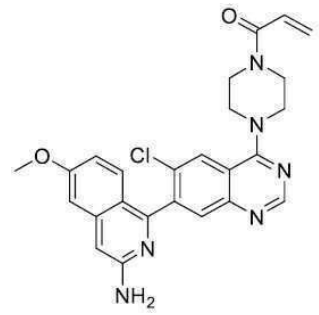


[0923]

[0924] 실시예 5의 단계 2에서 대안적인 시약으로 1-브로모이소퀴놀린-3-아민 대신에 상업적으로 입수 가능한 1-브로모-5-클로로-이소퀴놀린-3-아민을 사용한다는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 절차

[0925] **실시예 5:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.99-3.75 (m, 8H). LCMS (ESI, m/z): 479.1 $[M+H]^+$.

[0926] **실시예 6:** 1-[4-[7-(3-아미노-6-메톡시-1-이소퀴놀릴)-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



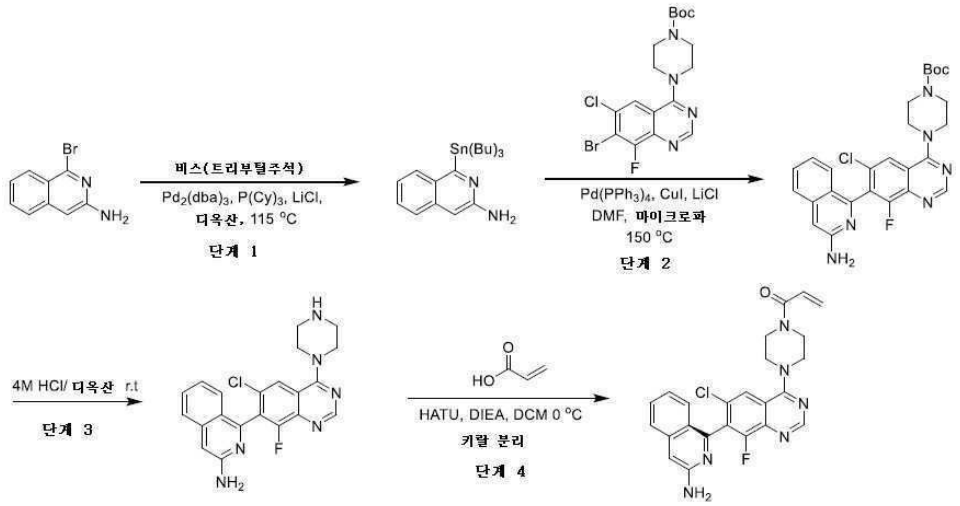
[0927]

[0928] 실시예 6의 단계 2에서 대안적인 시약으로 1-브로모이소퀴놀린-3-아민 대신에 상업적으로 입수 가능한 1-브로모-6-메톡시이소퀴놀린-3-아민을 사용한다는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 절차

[0929] **실시예 6:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.74-6.63 (m, 2H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.78-3.99 (m, 11H). LCMS (ESI, m/z): 475.1 $[M+H]^+$.

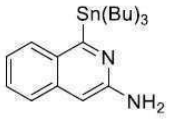
[0930] **실시예 7:** (S)-1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0931] 화합물 (S)-1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 하기 합성 반응식에 따라 제조하였다



[0932]

[0933] 단계 1: 1-(트리부틸스타닐)이소퀴놀린-3-아민



[0934]

[0935] 1,4-디옥산(10 mL) 중의 1-브로모이소퀴놀린-3-아민(500 mg, 2.17 mmol), 비스(트리부틸주석)(1.21 mL, 2.39 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(205 mg, 0.217 mmol), 트리사이클로헥실포스핀(122 mg, 0.435 mmol) 및 염화리튬(460 mg, 10.9 mmol)의 용액에 탈기시켰다. 반응 혼합물을 115℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과시켰다. 미정제 생성물을 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI, m/z): 434.1 $[M+H]^+$.

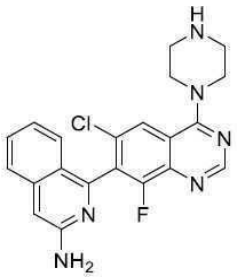
[0936] 단계 2: *tert*-부틸 4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[0937]

[0938] N,N-디메틸포름아미드(14 mL) 중의 1-트리부틸스타닐이소퀴놀린-3-아민(300 mg, 0.693 mmol), *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(617 mg, 1.39 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(80.0 mg, 0.069 mmol), 요오드화제일구리(39.6 mg, 0.21 mmol) 및 염화리튬(124 mg, 2.77 mmol)의 용액을 탈기시켰다. 반응 혼합물을 마이크로파에서 150℃에서 15분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 농축시키고, (MeOH/DCM으로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(94 mg, 27%)를 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 444.9 $[M+H]^+$.

[0939] 단계 3: 1-(6-클로로-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)이소퀴놀린-3-아민



[0940]

[0941] 1,4-디옥산(3.0 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-(3-아미노-1-이소퀴놀릴)-6-클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(410 mg, 0.806 mmol)의 용액에 1,4-디옥산(2.0 mL, 8.1 mmol) 중의 염산(4 mol/L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 329 mg의 미정제의 1-(6-클로로-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)이소퀴놀린-3-아민을 수득하였다. 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI, m/z): 409.1 $[M+H]^+$.

[0942] 단계 4: (S)-1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

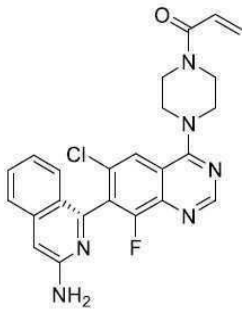


[0943]

[0944] 디클로로메탄(8.0 mL) 중의 1-(6-클로로-8-플루오로-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일)이소퀴놀린-3-아민(329 mg, 0.805 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.70 mL, 4.02 mmol)의 용액에 0℃에서 아크릴산(0.061 mL, 0.885 mmol) 및 HATU(468.3 mg, 1.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공회전농축기를 통해 농축시켰다. 미정제 생성물을 (MeOH/DCM으로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 생성시키고, 이후 키랄 SFC 정제로 처리하여 백색의 고체(8.2% 수율)로서의 30.6 mg의 (S)-1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다.

[0945] **실시예 7:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dt, *J* = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.5, 6.7, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.24-6.08 (m, 3H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.04-3.90 (m, 4H), 3.90-3.74 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 463.1 $[M+H]^+$.

[0946] **실시예 8:** (R)-1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

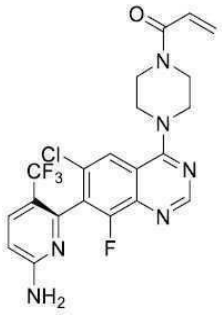


[0947]

[0948] 1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온의 키랄 분리는 실시예 8을 생성시켰다

[0949] **실시예 8:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dt, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dt, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 8.5, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.23-6.10 (m, 3H), 5.75 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 4H), 3.82 (d, *J* = 29.0 Hz, 4H). LCMS (ESI, m/z): 463.1 $[M+H]^+$.

[0950] **실시예 9**: (S)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

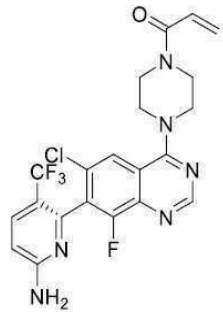


[0951]

[0952] 실시예 9의 단계 1에서 대안적인 시약으로 1-브로모이소퀴놀린-3-아민 대신에 상업적으로 입수 가능한 6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 사용한다는 것을 제외하고는 실시예 7과 동일한 절차

[0953] **실시예 9:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.69-6.61 (m, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (s, 2H). LCMS (ESI, m/z): 481.1 $[M+H]^+$.

[0954] **실시예 10:** (R)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



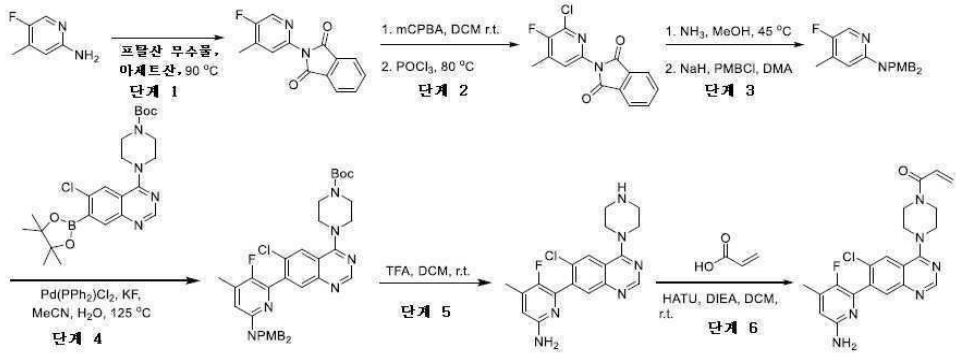
[0955]

[0956] 실시예 10의 단계 1에서 대안적인 시약으로 1-브로모이소퀴놀린-3-아민 대신에 상업적으로 입수 가능한 6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 사용한다는 것을 제외하고는 실시예 7과 동일한 절차

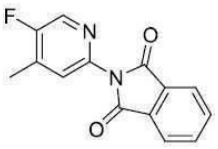
[0957] **실시예 10:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.82 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.69-6.61 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 6.5, 4.0 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (s, 2H). LCMS (ESI, m/z): 481.1 $[M+H]^+$.

[0958] **실시예 11:** 1-(4-(7-(6-아미노-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0959] 화합물 1-(4-(7-(6-아미노-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 하기 합성 반응식에 따라 제조하였다:

[0960] 

[0961] 단계 1: 2-(5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)이소인돌린-1,3-디온

[0962] 

[0963] 아세트산(9.5 mL) 중의 2-아미노-5-플루오로-4-피콜린(500 mg, 3.77 mmol) 및 프탈산 무수물(836 mg, 5.65 mmol)의 용액을 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨으로 켄칭하고, 이후 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공회전농축기를 통해 농축시켰다. 미정제 생성물을 (iPrOAc/Hep로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)이소인돌린-1,3-디온(834 mg, 86.5%)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 257.1 $[M+H]^+$.

[0964] 단계 2: 2-(6-클로로-5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)이소인돌린-1,3-디온

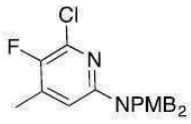
[0965] 

[0966] 디클로로메탄(37 mL) 중의 2-(5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)이소인돌린-1,3-디온(964 mg, 3.76 mmol)의 용액에 3-클로로퍼옥시벤조산(1.30 g, 7.53 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공회전농축기를 통해 농축시켜 2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-플루오로-4-메틸피리딘 1-옥사이드(945 mg, 92.3%)를 수득하였다.

[0967] 옥시염화인(5.0 mL, 50.51 mmol) 중의 2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-플루오로-4-메틸피리딘 1-옥사이드(550 mg, 2.02 mmol)의 용액을 2시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응물을 아주 차가운 물 및 포화 $NaHCO_3$으로 켄칭하고, 이후 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공회전농축기를 통해 농축시켰다. 미정제 생성물을 (iPrOAc/Hep로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(6-클로로-5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)이소인돌린-1,3-디온(234 mg, 39.8%)을 수득하였다. LCMS (ESI,

m/z): 290.9 $[M+H]^+$.

[0968] 단계 3: 6-클로로-5-플루오로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸피리딘-2-아민

[0969] 

[0970] 메탄올 3.1 mL) 중의 암모니아(7 mol/L) 중의 2-(6-클로로-5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)이소인돌린-1,3-디온(633 mg, 2.18 mmol)의 용액을 45℃에서 5시간 동안 교반하였다. 고체를 여과시켜 136 mg의 미정제의 6-클로로-5-플루오로-4-메틸피리딘-2-아민을 생성시켰다. 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI, m/z): 161.1 $[M+H]^+$.

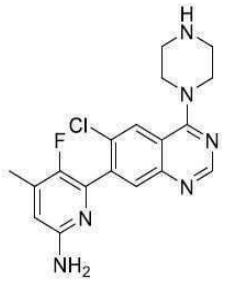
[0971] 0℃에서 6-클로로-5-플루오로-4-메틸-피리딘-2-아민(250 mg, 1.56 mmol) 중의 N,N-디메틸아세트아미드(6.0 mL)의 용액에 오일(75.0 mg, 1.87 mmol) 중의 수소화나트륨(60 질량%)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이후 4-메톡시벤질 클로라이드(0.24 mL, 1.71 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공회전농축기를 통해 농축시켰다. 미정제 생성물을 (iPrOAc/Hep로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-클로로-5-플루오로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸피리딘-2-아민(521 mg, 83.4%)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 401.9 $[M+H]^+$.

[0972] 단계 4: *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

[0973] 

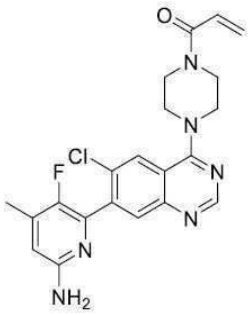
[0974] 아세토니트릴(5.0 mL) 및 물(1.0 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(250 mg, 0.527 mmol), 6-클로로-5-플루오로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸피리딘-2-아민(190.0 mg, 0.474 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(ii) 디클로라이드(37.3 mg, 0.053 mmol) 및 플루오르화칼륨(92 mg, 1.58 mmol)의 현탁액을 탈기시켰다. 반응 혼합물을 마이크로파에서 125℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과시켰다. 미정제 생성물을 (MeOH/DCM으로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(145 mg, 38.6%)를 수득한다. LCMS (ESI, m/z): 657.1 $[M+H]^+$.

[0975] 단계 5: 6-(6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-플루오로-4-메틸피리딘-2-아민

[0976] 

[0977] 디클로로메탄(3.0 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(200 mg, 0.280 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(0.106 mL, 1.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, EtOAc에 희석하였다. 용액을 포화 NaHCO3으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공회전농축기를 통해 농축시켜 105 mg의 미정제의 6-(6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-플루오로-4-메틸피리딘-2-아민을 수득하였다. 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI, m/z): 373.1 $[M+H]^+$.

[0978] 단계 6: 1-(4-(7-(6-아미노-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

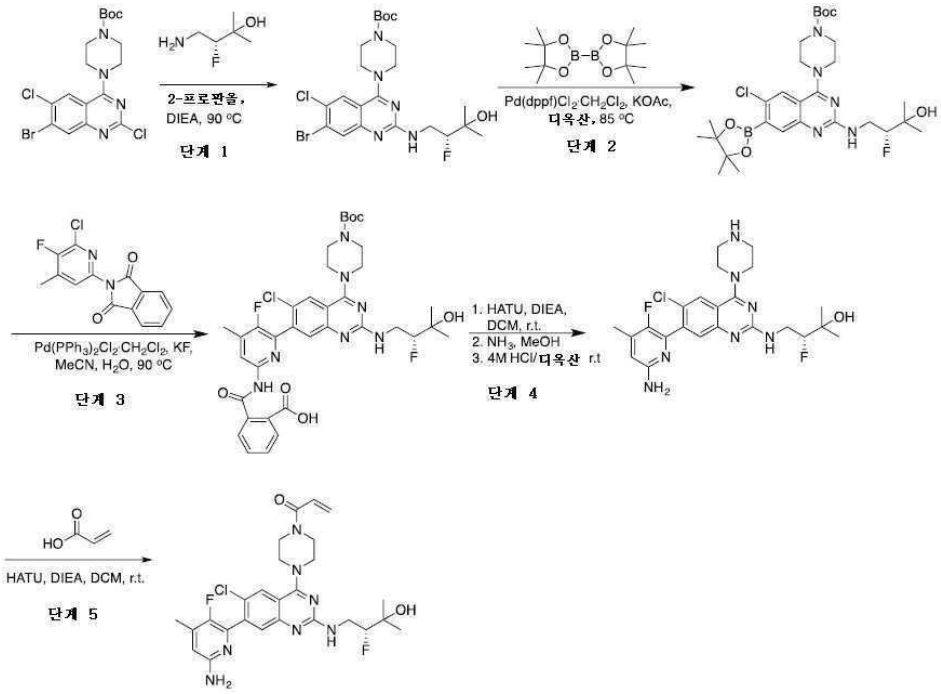
[0979] 

[0980] 디클로로메탄(5.5 mL) 중의 6-(6-클로로-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일)-5-플루오로-4-메틸-피리딘-2-아민(210 mg, 0.563 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.50 mL, 2.82 mmol)의 용액에 0℃에서 아크릴산(0.042 mL, 0.620 mmol) 및 HATU(328 mg, 0.845 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공회전농축기를 통해 농축시켰다. 미정제 생성물을 (MeOH/DCM으로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하고, 이후 역상 HPLC에 처리하여 1-(4-(7-(6-아미노-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(54.1 mg, 20.7%)을 수득하였다.

[0981] **실시예 11:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 4.7, 1.0 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.91-3.73 (m, 8H), 2.21 (dd, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 427.1 $[M+H]^+$.

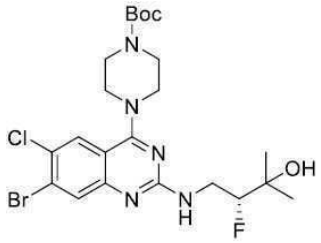
[0982] **실시예 12:** (R)-1-(4-(7-(6-아미노-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2-((2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0983] 화합물 (R)-1-(4-(7-(6-아미노-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2-((2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 하기 합성 반응식에 따라 제조하였다:



[0984]

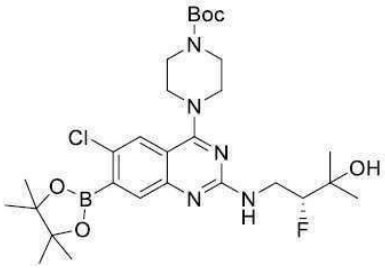
[0985] 단계 1: *tert*-부틸 (R)-4-(7-브로모-6-클로로-2-((2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[0986]

[0987] 2-프로판올(10.0 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로-퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 4**)(500 mg, 1.08 mmol) 및 (3R)-4-아미노-3-플루오로-2-메틸-부탄-2-올 하이드로클로라이드(375 mg, 2.38 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(1.90 mL, 10.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 미정제 생성물을 (MeOH/DCM으로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (R)-4-(7-브로모-6-클로로-2-((2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(558 mg, 94.3%)를 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 548.1 $[M+H]^+$.

[0988] 단계 2: *tert*-부틸 (R)-4-(6-클로로-2-((2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

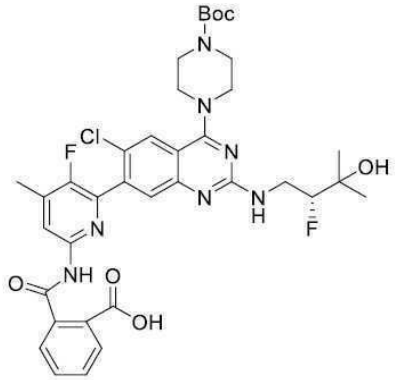


[0989]

[0990] 1,4-디옥산(3.5 mL) 중의 *tert*-부틸 (R)-4-(7-브로모-6-클로로-2-((2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(100 mg, 0.183 mmol) 및 비스(피나콜레이토)디보론(142 mg, 0.549 mmol)의 용액에 아세트산칼륨(54 mg, 0.548 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(9.0 mg, 0.0091 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, 이후 125℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 농축시켜 108 mg의 미정제의 *tert*-부틸 (R)-4-(6-클로로-2-

((2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. 미정제 재료를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI, m/z): 595.1 $[M+H]^+$.

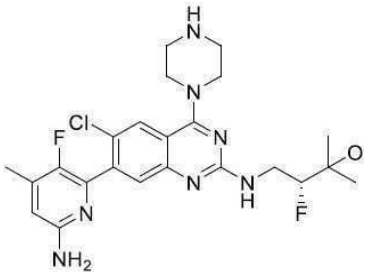
[0991] 단계 3: (R)-2-((6-(4-(4-(*tert*-부톡시카보닐)피페라진-1-일)-6-클로로-2-((2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)퀴나졸린-7-일)-5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)카바모일)벤조산



[0992]

[0993] 아세토니트릴(2.0 mL) 및 물(0.5 mL) 중의 *tert*-부틸 (R)-4-(6-클로로-2-((2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(108 mg, 0.182 mmol), 2-(6-클로로-5-플루오로-4-메틸-2-피리딜)이소인돌린-1,3-디온(74.0 mg, 0.255 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(13.0 mg, 0.0182 mmol) 및 플루오르화칼륨(42.0 mg, 0.727 mmol)의 용액을 탈기시켰다. 반응 혼합물을 마이크로파에서 125℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과시켰다. 미정제 생성물을 (MeOH/DCM으로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-2-((6-(4-(4-(*tert*-부톡시카보닐)피페라진-1-일)-6-클로로-2-((2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)퀴나졸린-7-일)-5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)카바모일)벤조산(38 mg, 28.2%)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 741.1 $[M+H]^+$.

[0994] 단계 4: (R)-4-((7-(6-아미노-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-2-일)아미노)-3-플루오로-2-메틸부탄-2-올



[0995]

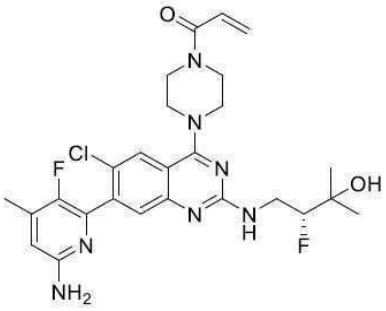
[0996] 디클로로메탄(3.5 mL) 중의 (R)-2-((6-(4-(4-(*tert*-부톡시카보닐)피페라진-1-일)-6-클로로-2-((2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)퀴나졸린-7-일)-5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)카바모일)벤조산(270 mg, 0.365 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(0.32 mL, 1.80 mmol)의 용액에 HATU(212.0 mg, 0.547 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공회전농축기를 통해 농축시켰다. 미정제 생성물을 (MeOH/DCM으로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-[6-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-3-플루오로-4-메틸-2-피리딜]-2-[[(2R)-2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸-부틸]아미노]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(151 mg, 57.3%)를 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 723.1 $[M+H]^+$.

[0997] 메탄올(1.90 mL, 13.2 mmol) 중의 암모니아(7 mol/L) 중의 tert-부틸 4-[6-클로로-7-[6-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-3-플루오로-4-메틸-2-피리딜]-2-[[(2R)-2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸-부틸]아미노]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(190 mg, 0.263 mmol)의 용액을 45℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고,

미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계로 옮겼다.

[0998] 1,4-디옥산(1.0 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-(6-아미노-3-플루오로-4-메틸-2-피리딜)-6-클로로-2-[[(2R)-2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸-부틸]아미노]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(156 mg, 0.263 mmol)의 용액에 1,4-디옥산(0.65 mL, 2.63 mmol) 중의 염산(4 mol/L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 129 mg의 미정제의 (R)-4-((7-(6-아미노-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-2-일)아미노)-3-플루오로-2-메틸부탄-2-올을 수득하였다. 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI, m/z): 493.1 $[M+H]^+$.

[0999] 단계 5: (R)-1-(4-(7-(6-아미노-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2-((2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

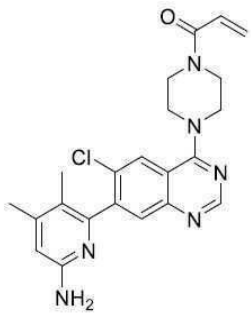


[1000]

[1001] 디클로로메탄 2.5 mL) 중의 (R)-4-((7-(6-아미노-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-2-일)아미노)-3-플루오로-2-메틸부탄-2-올(129 mg, 0.262 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.23 mL, 1.31 mmol)의 용액에 0℃에서 아크릴산(0.020 mL, 0.290 mmol) 및 HATU(153 mg, 0.393 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공회전농축기를 통해 농축시켰다. 미정제 생성물을 (MeOH/DCM으로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하고, 이후 역상 HPLC에 처리하여 (R)-1-(4-(7-(6-아미노-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2-((2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(25 mg, 17.3%)을 수득하였다.

[1002] **실시예 12:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 58.3 Hz, 2H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 4.7, 1.0 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.73 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.90-3.59 (m, 10H), 2.19 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 3H), 1.20-1.09 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 526.2 $[M+H]^+$.

[1003] **실시예 13:** 1-(4-(7-(6-아미노-3,4-디메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



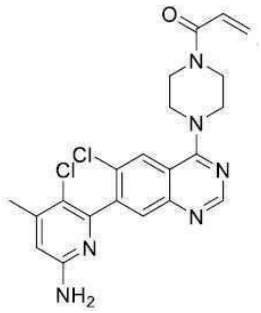
[1004]

[1005] 실시예 12의 단계 1에서 대안적인 시약으로 2-아미노-5-플루오로-4-피콜린 대신에 상업적으로 입수 가능한 4,5-디메틸피리딘-2-아민을 사용한다는 것을 제외하고는 실시예 11과 동일한 절차.

[1006] **실시예 13:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.40-6.36 (m, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.79-5.69 (m, 3H), 3.90-3.74 (m,

8H), 2.18 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.83 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 423.1 $[M+H]^+$.

[1007] **실시예 14:** 1-(4-(7-(6-아미노-3-클로로-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

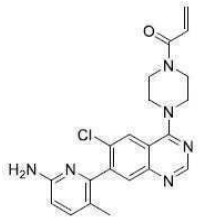


[1008]

[1009] 실시예 13의 단계 1에서 대안적인 시약으로 2-아미노-5-플루오로-4-피콜린 대신에 상업적으로 입수 가능한 2-아미노-5-클로로-4-피콜린을 사용한다는 것을 제외하고는 실시예 11과 동일한 절차.

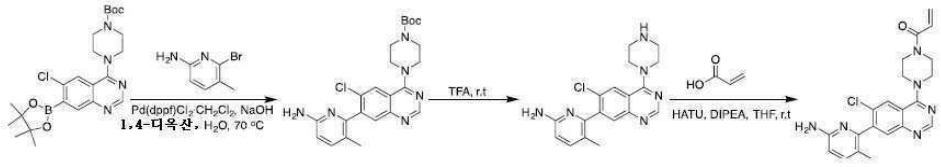
[1010] **실시예 14:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.23-6.14 (m, 3H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 39.2, 5.3 Hz, 8H), 2.28 (d, J = 0.7 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 443.1 $[M+H]^+$.

[1011] **실시예 15:** 1-(4-(7-(6-아미노-3-메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



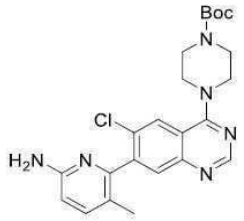
[1012]

[1013] **합성 경로**



[1014]

[1015] 단계 1: *tert*-부틸 4-(7-(6-아미노-3-메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

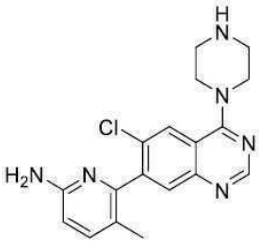


[1016]

[1017] 질소 하에 1,4-디옥산(15 mL) 및 물(2 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(2.5 g, 5.2 mmol), 6-브로모-5-메틸피리딘-2-아민(1 g, 5.3 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(432 mg, 0.52 mmol), 수산화나트륨(430 mg, 10.75 mmol)의 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×50 mL)로 추출하고, 유기 층을 합했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 황색의 오일로서의 1.6 g(67%)의 *tert*-부틸 4-[7-(6-아미노-3-메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카

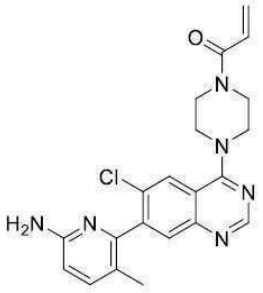
복실레이트(1.6 g, 3.5 mmol, 67% 수율)를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 455.2 $[M+H]^+$.

[1018] 단계 2: 6-(6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-메틸피리딘-2-아민

[1019] 

[1020] 디클로로메탄(20 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-(6-아미노-3-메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(1.5 g, 3.29 mmol) 및 트리플루오로아세트산(1.12 g, 9.82 mmol)의 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 갈색의 오일로서의 1.8 g(미정제)의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-5-메틸피리딘-2-아민을 수득하고, 이것을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (ESI, m/z): 355.1 $[M+H]^+$.

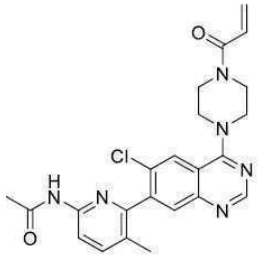
[1021] 단계 3: 1-[4-[7-(6-아미노-3-메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

[1022] 

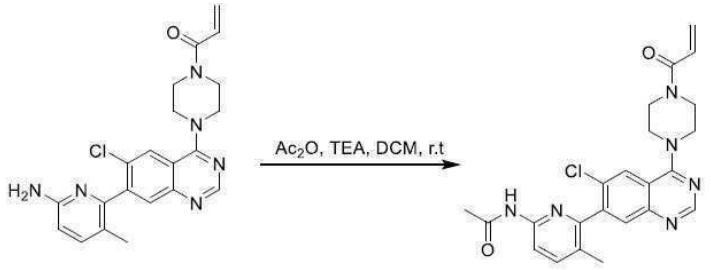
[1023] 디클로로메탄(20 mL) 중의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-5-메틸피리딘-2-아민(600 mg, 1.69 mmol), 프로프-2-엔온산(140 mg, 1.94 mmol), HATU(1.3 g, 3.41 mmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(877 mg, 6.78 mmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(5 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(50 mL)으로 희석하고, 염수(3×10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 하기 조건 칼럼을 갖는 분취용-HPLC에 의해 추가로 단리시켜서: CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um; 이동상 A: MTBE(10 mM NH_3-메탄올)--HPLC, 이동상 B: 메탄올--HPLC; 유량: 20 mL/분; 구배: 27분에 15 B 내지 15 B; 220/254 nm; RT1: 17.672; RT2: 23.294, 백색의 고체로서의 1-[4-[7-(6-아미노-3-메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(20.2 mg, 0.048 mmol 3% 수율)를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 409.1 $[M+H]^+$.

[1024] **실시예 15:** ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.4, 0.4 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.94 (s, 4H), 2.00 (s, 3H).

[1025] **실시예 16:** N-(6-[6-클로로-4-[4-(프로프-2-에노일)피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-5-메틸피리딘-2-일)아세트아미드

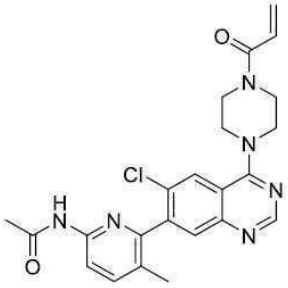
[1026] 

[1027] **합성 경로**



[1028]

[1029] 단계 1: N-(6-[6-클로로-4-[4-(프로프-2-에노일)피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-5-메틸피리딘-2-일)아세트아미드

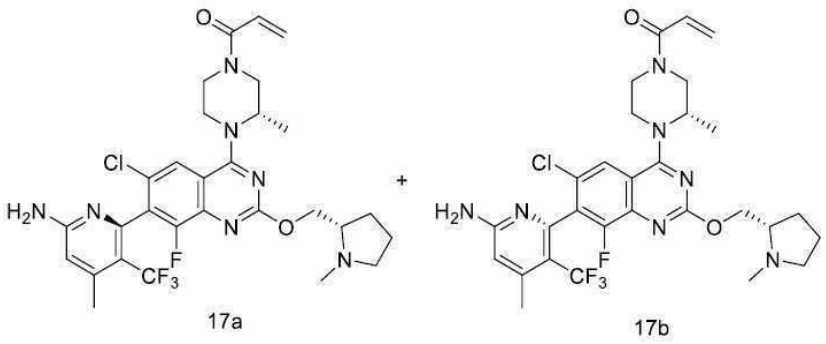


[1030]

[1031] 디클로로메탄(20 mL) 중의 1-[4-[7-(6-아미노-3-메틸피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(300 mg, 0.73 mmol), 아세틸 아세테이트(112 mg, 1.09 mmol), 트리에틸아민(221 mg, 2.18 mmol)의 용액을 25℃에서 9시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(5 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(50 mL)으로 희석하고, 염수(3×10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 하기 조건 칼럼을 갖는 분취용-HPLC에 의해 추가로 단리시켜서: CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um; 이동상 A: MTBE(10 mM NH_3-메탄올)--HPLC, 이동상 B: 메탄올--HPLC; 유량: 20 mL/분; 구배: 27분에 15 B 내지 15 B; 220/254 nm; RT1: 17.672; RT2: 23.294, 백색의 고체로서의 N-(6-[6-클로로-4-[4-(프로프-2-에노일)피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-5-메틸피리딘-2-일)아세트아미드(10.2 mg, 0.023 mmol, 3% 수율)를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 451.2 $[M+H]^+$.

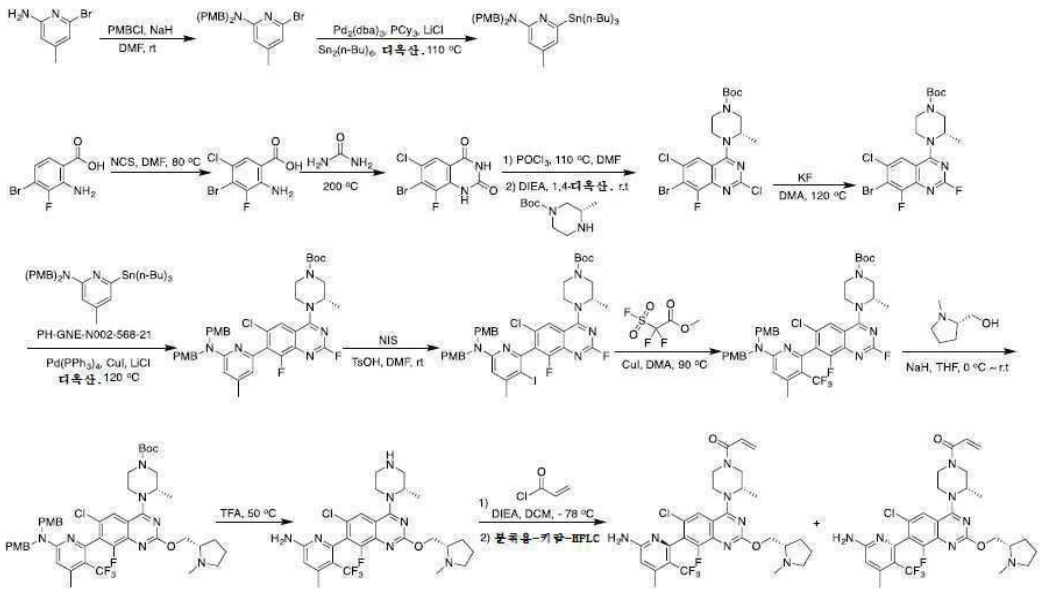
[1032] **실시예 16:** ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.27 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 14.4, 2.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.92 (s, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

[1033] **실시예 17a 및 실시예 17b:** 1-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 17a**) 및 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 17b**)



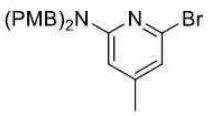
[1034]

[1035] **합성 경로**



[1036]

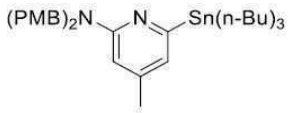
[1037] 단계 1: 6-브로모-*N*,*N*-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸피리딘-2-아민



[1038]

[1039] *N*,*N*-디메틸포름아미드(500 mL) 중의 6-브로모-4-메틸피리딘-2-아민(30.0 g, 160 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨(19.0 g, 792 mmol)을 천천히 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, 4-메톡시벤질클로라이드(56.0 g, 359 mmol)를 반응 시스템에 첨가하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 시스템을 포화 염화암모늄 용액(500 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2.5 L)로 희석하였다. 혼합물을 염수(5×500 mL)로 세척하고, 유기 층을 합하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(15%)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 미백색의 고체로서의 6-브로모-*N*,*N*-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸피리딘-2-아민(60 g, 140 mmol, 87.5% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 427.1 $[M+H]^+$.

[1040] 단계 2: *N*,*N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-6-트리부틸스타닐-피리딘-2-아민



[1041]

[1042] 질소 하에 1,4-디옥산(220 mL) 중의 6-브로모-*N*,*N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-피리딘-2-아민(35.0 g, 82 mmol), 헥사부틸디주석(143.0 g, 247 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(7.53 g, 8.2 mmol), 트리사이클로헥실 포스핀(4.6 g, 16.4 mmol) 및 염화리튬(17.3 g, 412 mmol)의 용액을 110℃에서 5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 시스템을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 적색의 오일로서의 *N*,*N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-6-트리부틸스타닐-피리딘-2-아민(45 g, 71 mmol, 86.2% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 639.3 $[M+H]^+$.

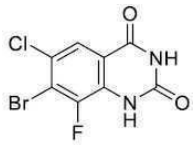
[1043] 단계 3: 2-아미노-4-브로모-5-클로로-3-플루오로-벤조산



[1044]

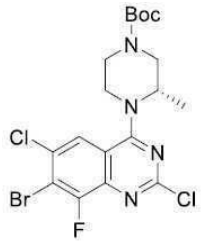
[1045] *N*,*N*-디메틸포름아미드(1 L) 중의 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-벤조산(100.0 g, 427 mmol) 및 *N*-클로로숙신이미드(66.0 g, 494 mmol)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 그 시스템을 물(2.0 L)에 붓고, 다량의 고체가 침전되었다. 이후, 고체를 여과 후 수집하였다. 고체를 뜨거운 물(1 L)로 세척하였다. 이후, 고체를 적외선 램프 하에 건조시켜 미백색의 고체로서의 2-아미노-4-브로모-5-클로로-3-플루오로-벤조산(100 g, 373 mmol, 87.2% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 265.9 $[M-H]^+$.

[1046] 단계 4: 7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온

[1047] 

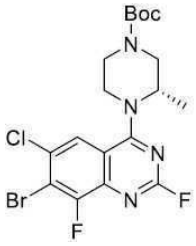
[1048] 우레아(806.0 g, 13.4 mol) 중의 2-아미노-4-브로모-5-클로로-3-플루오로-벤조산(120.0 g, 447 mmol)의 용액을 200℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 시스템을 80℃로 냉각시키고, 물(1.5 L)을 20분 동안 교반하면서 그 시스템에 첨가하였다. 여과 후, 고체를 수집하고, 뜨거운 물(1 L)로 세척하였다. 이후, 고체를 적외선 램프 하에 건조시켜 밝은 갈색의 고체로서의 7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온(120 g, 409 mmol, 91.5% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 290.9 $[M-H]^+$.

[1049] 단계 5: *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

[1050] 

[1051] $POCl_3$(1.0 L) 중의 7-브로모-6-클로로-8-플루오로-퀴나졸린-2,4-디올(65.0 g, 222 mmol) 및 DMF(500.0 mg, 6.85 mmol)의 용액을 110℃에서 60시간 동안 교반하였다. 출발 재료가 완전히 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이후, 1,4-디옥산(1.0 L), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(286.0 g, 2217 mmol) 및 *tert*-부틸 (3*S*)-3-메틸-1-피페라진카복실레이트(90.0 g, 449 mmol)를 반응 시스템에 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용매를 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(20%)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (3S)-4-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(65 g, 132 mmol, 59.4% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 493.0 $[M+H]^+$.

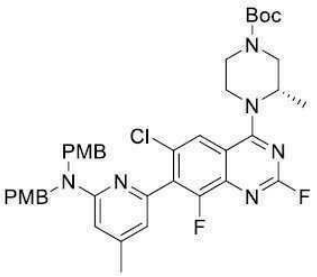
[1052] 단계 6: *tert*-부틸 (3S)-4-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

[1053] 

[1054] *N*,*N*-디메틸아세트아미드(300 mL) 중의 *tert*-부틸 (3S)-4-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(30.0 g, 61 mmol) 및 플루오르화칼륨(71.0 g, 1224 mmol)의 혼합물을 120℃에서 18시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 시스템을 실온으로 냉각시켰다. 이후, 에틸 아세테이트(1.5 L)를 그 시스템에 첨가하고, 혼합물을 물(3×500 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(20%)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (3S)-4-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3-

메틸피페라진-1-카복실레이트(23 g, 48 mmol, 79.3% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 477.0 $[M+H]^+$.

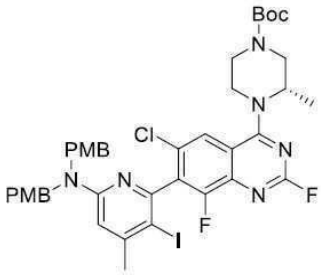
[1055] 단계 7: *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[1056]

[1057] 질소 하에 1,4-디옥산(320 mL) 중의 *tert*-부틸 (3S)-4-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(23.0 g, 48 mmol), *N*,*N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-6-트리부틸스타닐-피리딘-2-아민(62.0 g, 97 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(11.2 g, 9.7 mmol), 요오드화제일구리(2.8 g, 15 mmol) 및 염화리튬(5.0 g, 119 mmol)의 용액을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 시스템을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(30%)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(18.5 g, 25 mmol, 51.6% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 745.3 $[M+H]^+$.

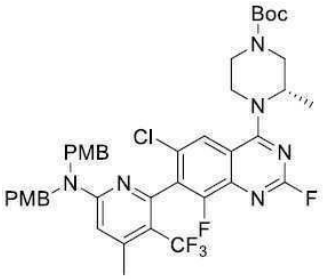
[1058] 단계 8: *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[1059]

[1060] *N*,*N*-디메틸포름아미드(350 mL) 중의 *tert*-부틸 (3S)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(18.5 g, 25 mmol), *p*-톨루엔설폰산(171.0 mg, 0.99 mmol) 및 *N*-요오도숙신이미드(28.0 g, 125 mmol)의 용액을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 시스템을 에틸 아세테이트(1.5 L)로 희석하고, 포화 나트륨 티오설페이트 용액(4×350 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(25%)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (3S)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(16 g,18.4 mmol, 74% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 871.2 $[M+H]^+$.

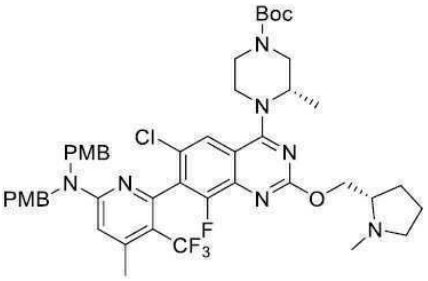
[1061] 단계 9: *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[1062]

[1063] 질소 하에 *N*,*N*-디메틸아세트아미드(400 mL) 중의 *tert*-부틸 (3S)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(16.0 g, 18.4 mmol), 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트(88.3 g, 460 mmol) 및 요오드화제일구리(42.0 g, 221 mmol)의 용액을 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 시스템을 에틸 아세테이트(2.0 L)로 희석하고, 염수(4×350 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(30%)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(12.2 g, 15 mmol, 81.7% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 813.3 $[M+H]^+$.

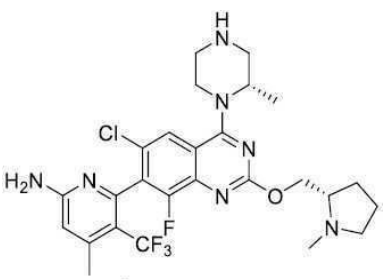
[1064] 단계 10: *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[1065]

[1066] 테트라하이드로푸란(300 mL) 중의 (*S*)-(1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올(4.32 g, 37.5 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨(2.1 g, 87.5 mmol)을 천천히 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(12.2 g, 15 mmol)를 반응 시스템에 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 시스템을 메탄올(50 mL)로 켄칭하였다. 이후, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(6/94)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색의 고체로서의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(8.6 g, 9.5 mmol, 63.1% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 908.4 $[M+H]^+$.

[1067] 단계 11: 6-(6-클로로-8-플루오로-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

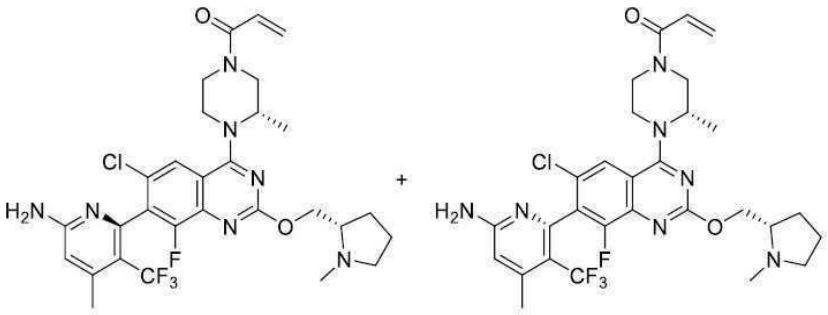


[1068]

[1069] 트리플루오로아세트산(100 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오

로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(8.6 g, 9.5 mmol)의 용액을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 시스템을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(50 mL)으로 용해시키고, PH를 *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 pH = 9로 조정하였다. 진공 하에 농축시킨 후, 잔류물을 하기 조건으로 역상 크로마토그래피에 의해 바로 정제하여서: 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물, B: ACN, B%(30분에 5% 내지40%); 검출기, UV 254 nm, 황색의 고체로서의 6-(6-클로로-8-플루오로-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(3.5 g, 6.17 mmol, 65.1% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 568.2 $[M+H]^+$.

[1070] 단계 12: 1-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 17a**) 및 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 17b**)



17a + 17b

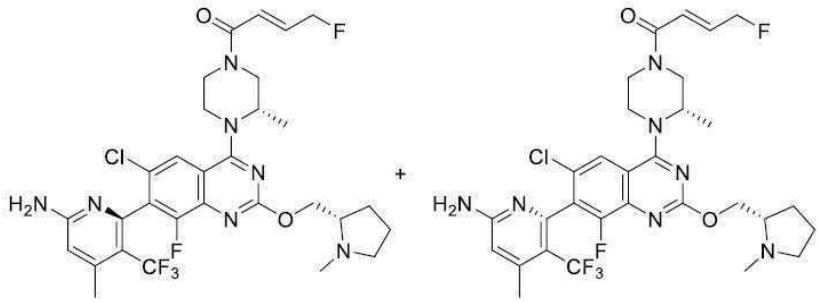
[1071]

[1072] 디클로로메탄(120 mL) 중의 6-(6-클로로-8-플루오로-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(2.5 g, 4.4 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(2.9 g, 22.5 mmol)의 용액에 -78℃에서 아크릴로일 클로라이드(359.0 mg, 3.97 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 25분 동안 교반하였다. 반응물을 물에 의해 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 합했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 하기 조건으로 역상 크로마토그래피에 의해 바로 정제하여서: 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물, B: ACN, B%(30분에 5% 내지 60%); 검출기, UV 254 nm, 갈색의 고체로서의 1-[(3*S*)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(1.3 g, 2.09 mmol, 47.5% 수율)을 수득하였다. 부분입체이성질체의 혼합물을 하기 조건으로 분취용-키랄-HPLC에 의해 분리하여서: 칼럼, CHIRALPAK IC-3 0.46*5 cm 3 um; 이동상, (Hex:디클로로메탄 = 3:1)(0.1% DEA):EtOH = 50:50; 검출기, 254 nm; 흐름, 1.0 mL/분; 온도: 25℃, 백색의 고체로서의 657.7 mg의 1-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 17a**) 및 백색의 고체로서의 352.1 mg의 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 17b**)을 수득하였다.

[1073] **실시예 17a:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 622.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.64 (s, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42-6.35 (m, 1H), 5.82-5.75 (m, 1H), 4.90-4.79 (m, 2H), 4.78-4.40 (m, 3H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.18-4.00 (m, 1H), 3.99-3.76 (m, 1H), 3.72-3.45 (m, 2H), 3.31-2.98 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 6H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 3H), 1.36-1.34 (m, 3H).

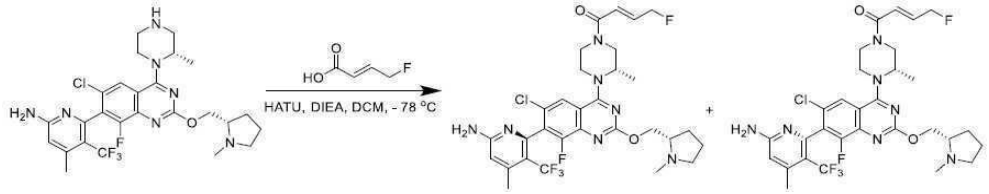
[1074] **실시예 17b:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 622.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.63 (s, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.42-6.35 (m, 1H), 5.82-5.75 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 2H), 4.78-4.68 (m, 2H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 4.05-3.75 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.60-2.45 (m, 6H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 3H), 1.45-1.32 (m, 3H).

[1075] **실시예 18a 및 실시예 18b**: (*E*)-1-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-플루오로부트-2-엔-1-온 및 (*E*)-1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-플루오로부트-2-엔-1-온



[1076]

[1077] **합성 경로**



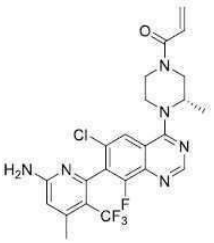
[1078]

[1079] 디클로로메탄(25 mL) 중의 6-[6-클로로-8-플루오로-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(500 mg, 0.88 mmol), HATU(401 mg, 1.06 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(228 mg, 0.96 mmol)의 용액에 25℃에서 (*E*)-4-플루오로부트-2-엔온산(100 mg, 3.97 mmol)을 첨가하고, 혼합물 용액을 0.5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 물에 의해 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 합했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 하기 조건으로 역상 크로마토그래피에 의해 바로 정제하여서: 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물, B: ACN, B%(30분에 5% 내지 60%); 검출기, UV 254 nm, 백색의 고체로서의 (E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-플루오로부트-2-엔-1-온과 (E)-1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-플루오로부트-2-엔-1-온(130 mg, 0.20 mmol, 23% 수율)의 혼합물을 수득하였다. 부분입체이성질체의 혼합물을 하기 조건으로 분취용-키랄-HPLC에 의해 분리하여서: 칼럼: CHIRAL Cellulose-SB, 칼럼 크기: 0.46*10 cm; 3 um, 이동상 Hex:EtOH = 50:50, 흐름: 1.0mL/분, 온도: 25℃, 백색의 고체로서의 32 mg의 (*E*)-1-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-플루오로부트-2-엔-1-온 및 백색의 고체로서의 29.9 mg의 (*E*)-1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-플루오로부트-2-엔-1-온을 수득하였다.

[1080] **실시예 18a**: LC-MS: (ESI, *m/z*): 654.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.83-6.68 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.20 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.41-4.23 (m, 2H), 4.19-3.94 (m, 3H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.43-3.07 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.37-2.36 (m, 6H), 2.18 (dd, *J* = 16.4, 8.0 Hz, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 3H), 1.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

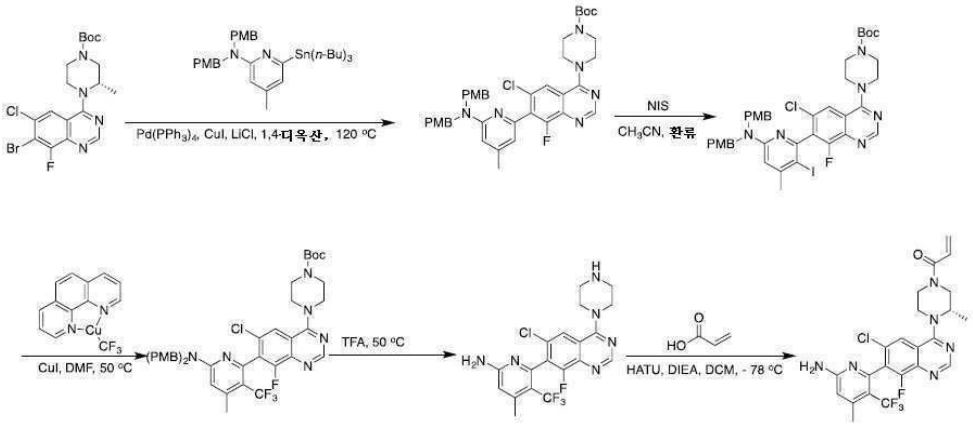
[1081] **실시예 18b**: LC-MS: (ESI, *m/z*): 654.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.80 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.83-6.68 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.39-4.23 (m, 2H), 4.20-3.93 (m, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.51-3.09 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.37-2.36 (m, 6H), 2.18 (dd, *J* = 16.4, 8.0 Hz, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 3H), 1.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

[1082] **실시예 19:** 1-((3*S*)-4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



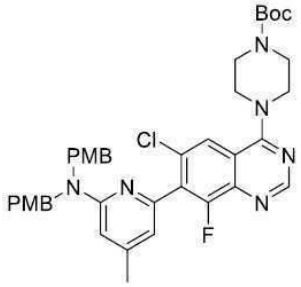
[1083]

[1084] **합성 경로**



[1085]

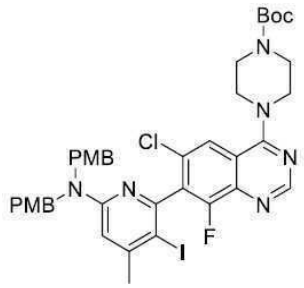
[1086] 단계 1: *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1087]

[1088] 질소 하에 1,4-디옥산(100 mL) 중의 *N*,*N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-6-트리부틸스타닐-피리딘-2-아민(4.0 g, 6.27 mmol) 및 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(2.31 g, 5.02 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.72 g, 0.63 mmol), 염화리튬(0.66 g, 15.69 mmol) 및 요오드화제일구리(0.12 g, 0.63 mmol)의 용액을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×50 mL)로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 유기 층을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/20)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(1.1 g, 1.54 mmol, 24.6% 수율)를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 713.3 $[M+H]^+$.

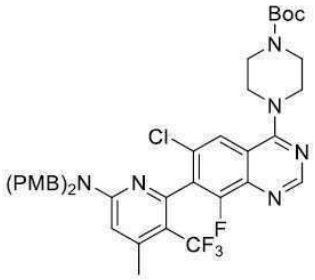
[1089] 단계 2: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-요오도-4-메틸-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트



[1090]

[1091] 아세토니트릴(200 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(2 g, 3 mmol) 및 *N*-요오도숙신이미드(1 g, 3.00 mmol)의 용액을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4×50 mL)로 추출하고, 유기 층을 합했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/20)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-요오도-4-메틸-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트(1.3 g,1.55 mmol, 656.5% 수율)를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 839.2 $[M+H]^{+}$.

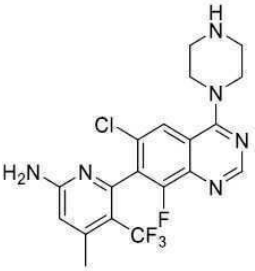
[1092] 단계 3: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트



[1093]

[1094] 질소 하에 *N*,*N*-디메틸포름아미드(5 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트(0.1 g, 0.12 mmol), (1,10-페난트롤린)(트리플루오로메틸)구리(I)(0.73 g, 2.34 mmol) 및 요오드화제일구리(0.45 g, 2.34 mmol)의 용액을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(4×350 mL)로 추출하고, 유기 층을 합했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/5)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트(60 mg, 0.075 mmol, 64.4% 수율)를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 781.3 $[M+H]^{+}$.

[1095] 단계 4: 6-[6-클로로-8-플루오로-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

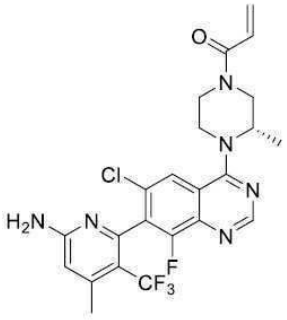


[1096]

[1097] 트리플루오로아세트산(5.0 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트(0.1 g, 0.13

mmol)의 용액을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×50 mL)로 추출하고, 유기 층을 합했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄(1/9)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 6-[6-클로로-8-플루오로-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(40 mg, 0.08 mmol, 69.9% 수율)을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 441.1 $[M+H]^+$.

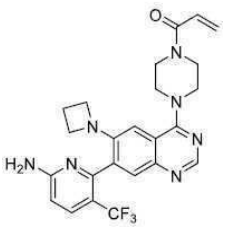
[1098] 단계 5: 1-((3*S*)-4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[1099] 

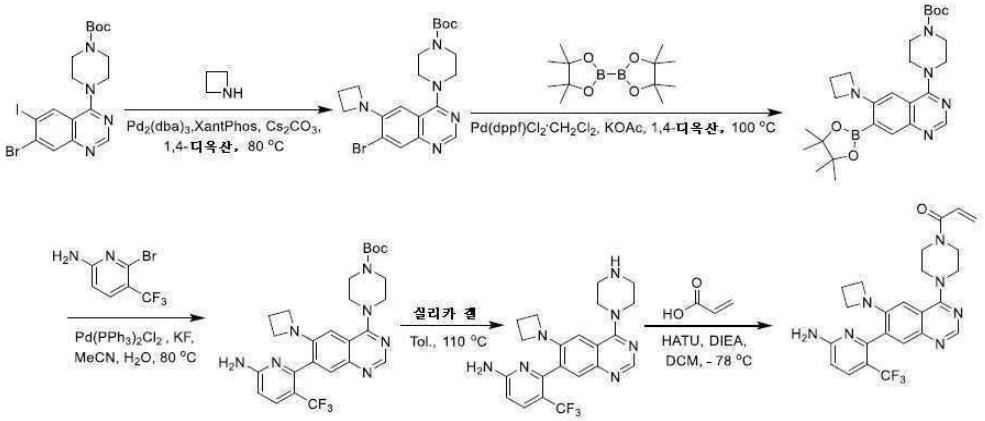
[1100] 디클로로메탄(3 mL) 중의 6-[6-클로로-8-플루오로-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(0.04 g, 0.09 mmol) 및 HATU(0.07 g, 0.18 mmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(0.03 g, 0.26 mmol)의 용액을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후, 아크릴산(0.01 g, 0.13 mmol)을 첨가하고, -78℃에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×50 mL)로 추출하고, 유기 층을 합했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 하기 조건 칼럼을 갖는 분취용-HPLC에 의해 추가로 단리시켜서: CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um; 이동상 A: MTBE(10 mM NH_3-메탄올)--HPLC, 이동상 B: 메탄올--HPLC; 유량: 20 mL/분; 구배: 27분에 15 B 내지 15 B; 220/254 nm; RT1: 17.672; RT2: 23.294, 백색의 고체로서의 1-[(3*S*)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(10 mg, 0.019 mmol, 22.3% 수율)를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 509.1 $[M+H]^+$.

[1101] **실시예 19:** ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.67 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.32-6.26 (m, 1H), 5.83-5.80(m,1H), 4.56-4.39 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.20-4.02 (m, 1H), 3.80-3.52 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H).

[1102] **실시예 20:** 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-(아제티딘-1-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

[1103] 

[1104] **합성 경로**



[1105]

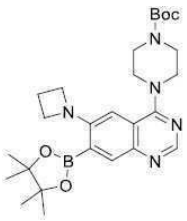
[1106] 단계 1: *tert*-부틸 4-[6-(아제티딘-1-일)-7-브로모-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1107]

[1108] 질소 하에 1,4-디옥산(20 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-요오도-퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(5.5 g, 10.59 mmol), 아제티딘(1.2 g, 21.19 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(609.15 mg, 1.06 mmol), XantPhos(1.22 g, 2.12 mmol) 및 탄산세슘(6.9 g, 21.19 mmol)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고, 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(45/55)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-[6-(아제티딘-1-일)-7-브로모-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(1.0 g, 2.24 mmol, 21.1% 수율)를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 448.1 $[M+H]^+$.

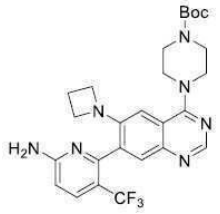
[1109] 단계 2: *tert*-부틸 4-[6-(아제티딘-1-일)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1110]

[1111] 질소 하에 1,4-디옥산(15 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[6-(아제티딘-1-일)-7-브로모-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(1.0 g, 2.23 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(5.66 g, 22.3 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(182.0 mg, 0.22 mmol) 및 아세트산칼륨(437.15 mg, 4.46 mmol)의 용액을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 디클로로메탄(100 mL)으로 희석하였다. 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르(100 mL)로 용해시켰다. 여과 후, 필터 케이크를 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-[6-(아제티딘-1-일)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(500 mg, 1.01 mmol, 45.3% 수율)를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 496.3 $[M+H]^+$.

[1112] 단계 3: *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-(아제티딘-1-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1113]

[1114] 질소 하에 아세토니트릴(10 mL) 및 물(2 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[6-(아제티딘-1-일)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(500.0 mg, 1.01 mmol), 6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(243.24 mg, 1.01 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(70.85 mg, 0.10 mmol) 및 플루오르화칼륨(117.07 mg, 2.02 mmol)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄(3/97)으로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-(아제티딘-1-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(280 mg, 0.53 mmol, 52.4% 수율)를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 530.2 $[M+H]^+$.

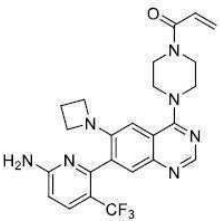
[1115] 단계 4: 6-[6-(아제티딘-1-일)-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[1116]

[1117] 톨루엔(20 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-(아제티딘-1-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(200.0 mg, 0.38 mmol) 및 실리카 겔(1.0 g)의 용액을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄(1/9)으로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 6-[6-(아제티딘-1-일)-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(150 mg, 0.35 mmol, 92.5% 수율)을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 430.2 $[M+H]^+$.

[1118] 단계 5: 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-(아제티딘-1-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

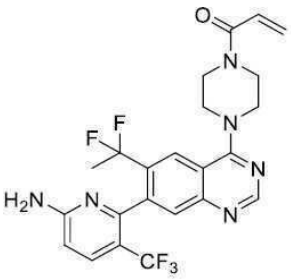


[1119]

[1120] 디클로로메탄(10 mL) 중의 6-[6-(아제티딘-1-일)-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(150.0 mg, 0.35 mmol), 아크릴산(25.17 mg, 0.35 mmol), HATU(159.37 mg, 0.42 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(45 mg, 0.35 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 디클로로메탄으로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴/물(1/1)로 용리되는 역상 칼럼에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-(아제티딘-1-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(5.9 mg, 3.5% 수율)을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 484.2 $[M+H]^+$.

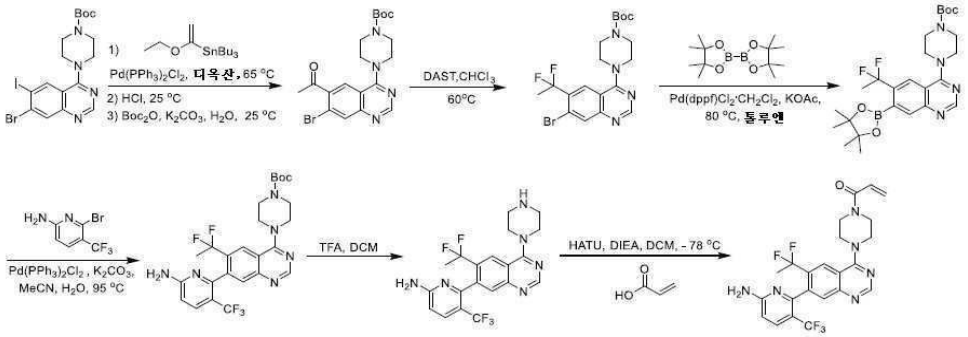
[1121] **실시예 20:** ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.50 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.91-6.82 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 2H), 6.30 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 3.99-3.81 (m, 8H), 3.78-3.61 (m, 4H), 2.29-2.19 (m, 2H).

[1122] **실시예 21:** 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-(1,1-디플루오로에틸)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



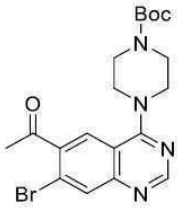
[1123]

[1124] **합성 경로**



[1125]

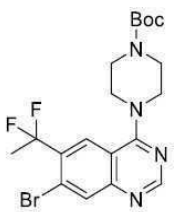
[1126] 단계 1: *tert*-부틸 4-(6-아세틸-7-브로모퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[1127]

[1128] 질소 하에 1,4-디옥산(40 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-요오도-퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(1.8 g, 3.47 mmol), 트리부틸(1-에톡시비닐)주석(2.5 g, 6.93 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(243.4 mg, 0.35 mmol)의 용액을 65℃에서 30시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 첨가하고, 염산(40 mL, 2 M)을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후, 용매를 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(40 mL)로 용해시키고, 생성된 용액의 pH를 탄산칼륨으로 pH = 9로 조정하였다. 이후, 디-*tert*-부틸 디카보네이트(1.67 g, 7.61 mmol)를 첨가하고, 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하고, 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴/물(1:1)로 용리되는 역상에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 *tert*-부틸 4-(6-아세틸-7-브로모퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(1.0 g, 2.30 mmol, 66.3% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 435.1, 437.1 $[M+H]^+$.

[1129] 단계 2: *tert*-부틸 4-[7-브로모-6-(1,1-디플루오로에틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1130]

[1131] 클로로포름(30 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(6-아세틸-7-브로모퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(1.2 g, 2.8 mmol), 디에틸아미노황 트리플루오라이드(3.6 mL, 27.6 mmol)의 용액을 25℃에서 36시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(5 mL)로 켄칭하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴/물(5/1)로 용리되는 역상 칼럼

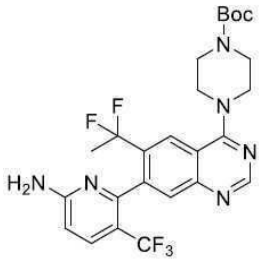
에 의해 정제하여 밝은 갈색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-[7-브로모-6-(1,1-디플루오로에틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(570 mg,1.2 mmol, 45.2% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 457.1, 459.1 $[M+H]^+$.

[1132] 단계 3: *tert*-부틸 4-[6-(1,1-디플루오로에틸)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트

[1133] 

[1134] 질소 하에 톨루엔(20.0 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-브로모-6-(1,1-디플루오로에틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(550.0 mg, 1.2 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(1.5 g, 6.0 mmol) 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(88.0 mg, 0.1 mmol), 아세트산칼륨(353.6 mg, 3.6 mmol)의 용액을 95℃ 4시간 동안. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴/물(4/1)로 용리되는 역상에 의해 정제하여 밝은 황색의 오일로서의 *tert*-부틸 4-[6-(1,1-디플루오로에틸)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(350.0 mg, 0.7 mmol, 57.7% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 505.3 $[M+H]^+$.

[1135] 단계 4: *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-(1,1-디플루오로에틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트

[1136] 

[1137] 질소 하에 아세토니트릴(20 mL) 및 물(2 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[6-(1,1-디플루오로에틸)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(350.0 mg, 0.7 mmol), 6-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(167.2 mg, 0.7 mmol), 탄산칼륨(287.3 mg, 2.1 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(48.7 mg, 0.1 mmol)의 용액을 95℃에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 아세토니트릴/물(6:1)에 의해 정제하여 밝은 갈색의 오일로서의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-(1,1-디플루오로에틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(170 mg, 0.3 mmol, 45.5% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 539.2 $[M+H]^+$.

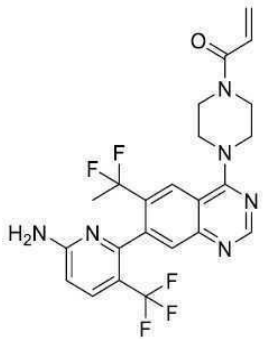
[1138] 단계 5: 6-[6-(1,1-디플루오로에틸)-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

[1139] 

[1140] 디클로로메탄(10 mL) 및 트리플루오로아세트산(2 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-

2-피리딜]-6-(1,1-디플루오로에틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(160.0 mg, 0.3 mmol)의 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켜 밝은 갈색의 오일로서의 6-[6-(1,1-디플루오로에틸)-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(170 mg, 미정제)을 수득하고, 이것을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 439.2 $[M+H]^+$

[1141] 단계 6: 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-(1,1-디플루오로에틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

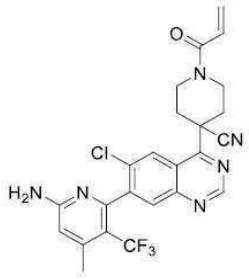


[1142]

[1143] 디클로로메탄(10 mL) 중의 (6-[6-(1,1-디플루오로에틸)-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(160.0 mg, 0.4 mmol), HATU(346.9 mg, 0.9 mmol), 아크릴산(52.6 mg, 0.7 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(235.4 mg, 1.8 mmol)의 용액을 -78℃에서 1.0시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(5 mL)로 켄칭하였다. 생성된 용액을 디클로로메탄(3×20 mL)으로 추출하고, 유기 층을 합했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴/물(6/1)로 용리되는 역상에 의해 정제하여 100 mg의 미정제 생성물을 수득하였다. 이후, 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 미백색의 고체로서의 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-(1,1-디플루오로에틸)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(22.1 mg, 0.04 mmol, 12.3% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 493.2 $[M+H]^+$.

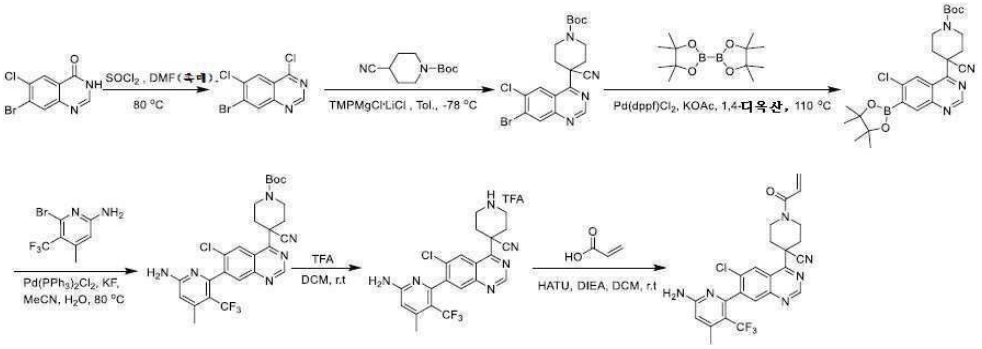
[1144] **실시예 21:** ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.15-4.00 (m, 4H), 3.99-3.86 (m, 4H), 2.02 (dd, *J* = 19.2, 18.4 Hz, 3H).

[1145] **실시예 22:** 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-1-프로프-2-에노일-피페리딘-4-카보니트릴



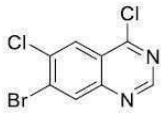
[1146]

[1147] **합성 경로**



[1148]

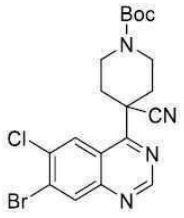
[1149] 단계 1: 7-브로모-4,6-디클로로퀴나졸린



[1150]

[1151] 티오닐 클로라이드(500 mL, 192.7 mmol) 중의 7-브로모-6-클로로-3H-퀴나졸린-4-온(50 g, 38.5 mmol), *N*,*N*-디메틸포름아미드(1.0 mL)의 용액을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 이후, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/10)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 7-브로모-4,6-디클로로-퀴나졸린(26 g, 98% 수율)을 수득하였다.

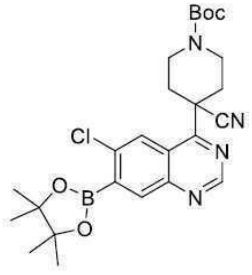
[1152] 단계 2: 7 tert-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-퀴나졸린-4-일)-4-시아노-피페리딘-1-카복실레이트



[1153]

[1154] 질소 하에 건조 톨루엔(100 mL) 중의 1-Boc-4-시아노피페리딘(18.9 g, 90.0 mmol) 및 7-브로모-4,6-디클로로-퀴나졸린(5.0 g, 18.0 mmol)의 용액에 -78℃에서 0.5시간 동안 TMPMgCl·LiCl(54.0 mL, 54.0 mmol, THF 중의 1.0 M)을 첨가하였다. 완료 후, 용액을 물(50 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3×100 mL)로 추출하고, 유기층을 합했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/2)로 용리되는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 이후, 미정제 재료를 아세토니트릴/물(7/3)로 용리되는 역상 크로마토그래피에 의해 재정제하여 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-퀴나졸린-4-일)-4-시아노-피페리딘-1-카복실레이트(1.6 g, 3.5 mmol, 19.7% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 451.0 $[M+H]^+$

[1155] 단계 3: *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]-4-시아노-피페리딘-1-카복실레이트

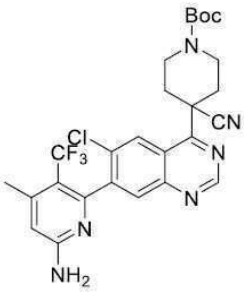


[1156]

[1157] 질소 하에 1,4-디옥산(30 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-퀴나졸린-4-일)-4-시아노-피페리딘-1-카복실레이트(1.0 g, 2.2 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(2.8 g, 11.1 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-

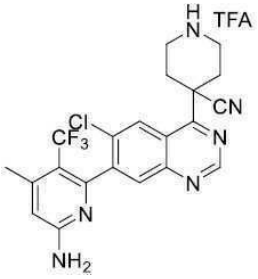
팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(310.4 mg, 0.4 mmol) 및 아세트산칼륨(650.8 mg, 6.6 mmol)의 용액을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(30 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(3×50 mL)으로 추출하고, 유기 층을 합했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴/물(7/3)로 용리되는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 미백색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]-4-시아노-피페리딘-1-카복실레이트(300 mg, 0.6 mmol, 27.2% 수율)를 수득하였다, LC-MS: (ESI, m/z): 499.2 $[M+H]^+$.

[1158] 단계 4: *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-4-시아노-피페리딘-1-카복실레이트

[1159] 

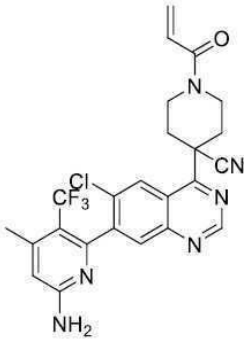
[1160] 질소 하에 아세토니트릴(10 mL) 및 물(1 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]-4-시아노-피페리딘-1-카복실레이트(200.0 mg, 0.48 mmol), 6-브로모-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(134.7 mg, 0.5 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(33.7 mg, 0.05 mmol), 플루오르화칼륨(83.5 mg, 1.4 mmol)의 용액을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(20 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(3×50 mL)으로 추출하고, 유기 층을 합했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(2/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-4-시아노-피페리딘-1-카복실레이트(140 mg, 0.26 mmol, 53.3% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 547.2 $[M+H]^+$.

[1161] 단계 5: 4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페리딘-4-카보니트릴 2,2,2-트리플루오로아세테이트

[1162] 

[1163] 디클로로메탄(5 mL) 및 트리플루오로아세트산(0.5 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-4-시아노-피페리딘-1-카복실레이트(140.0 mg, 0.26 mmol)의 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켜 150 mg의 미정제물을 수득하고, 이것을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 447.1 $[M+H]^+$.

[1164] 단계 6: 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-1-프로프-2-에노일-피페리딘-4-카보니트릴

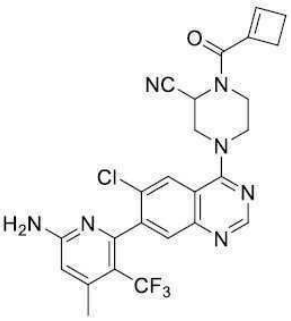


[1165]

[1166] 디클로로메탄(5 mL) 중의 아크릴산(32.3 mg, 0.5 mmol), HATU(85.1 mg, 0.2 mmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(86.6 mg, 0.7 mmol) 및 4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페리딘-4-카보니트릴 2,2,2-트리플루오로아세테이트의 용액을 25℃에서 20분 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(30 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×30 mL)으로 추출하고, 유기 층을 합했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(1/49)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 이후, 미정제 재료를 아세토니트릴/물(6/1)로 용리되는 역상에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-1-프로프-2-에노일-피페리딘-4-카보니트릴(2.1 mg, 0.0042 mmol, 1.9% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 501.1 $[M+H]^+$.

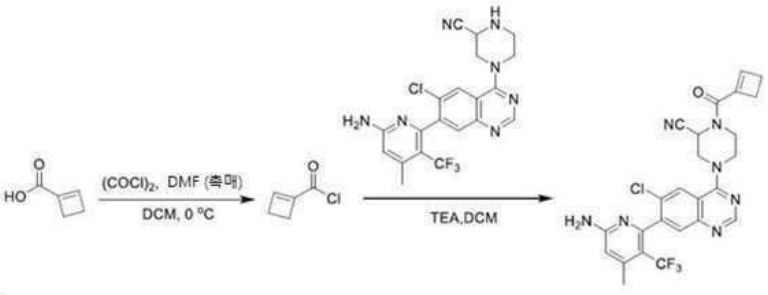
[1167] **실시예 22** ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 9.34 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.27 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H).

[1168] **실시예 23:** 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-1-(사이클로부텐-1-카보닐)피페라진-2-카보니트릴



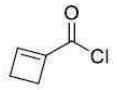
[1169]

[1170] **합성 경로**



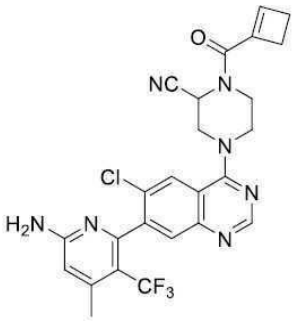
[1171]

[1172] 단계 1: 사이클로부텐-1-카보닐 클로라이드

[1173] 

[1174] 디클로로메탄(20 mL) 중의 사이클로부텐-1-카복실산(300.0 mg, 3.1 mmol), *N,N*-디메틸포름아미드(22.3 mg, 0.3 mmol)의 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후, 옥살산 클로라이드(582.3 mg, 4.6 mmol)를 첨가하고, 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켜 350 mg의 미정제 생성물을 수득하고, 이것을 다음 단계에 바로 사용하였다.

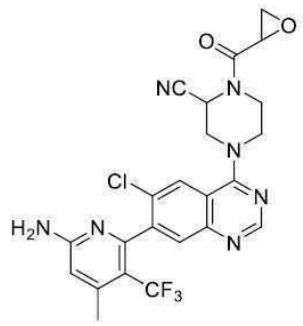
[1175] 단계 2: 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-1-(사이클로부텐-1-카보닐)피페라진-2-카보니트릴

[1176] 

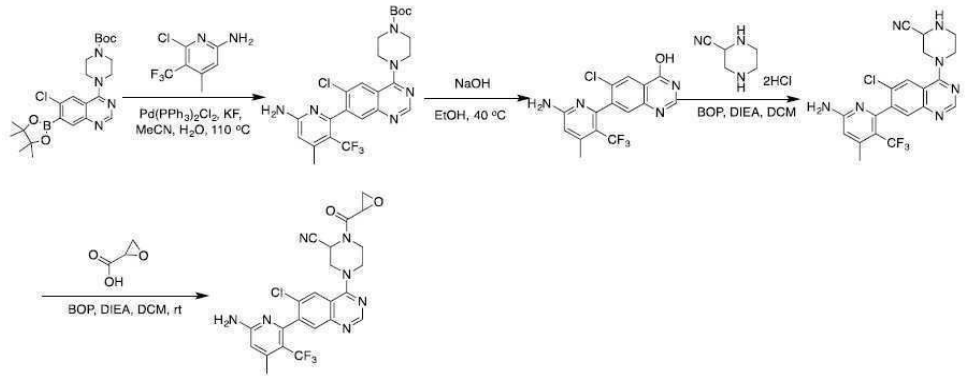
[1177] 디클로로메탄(25 mL) 중의 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-2-카보니트릴(150.0 mg, 0.3 mmol) 및 트리에틸아민(507.4 mg, 5.0 mmol)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후, 사이클로부텐-1-카보닐 클로라이드(195.2 mg, 미정제)를 첨가하고, 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 메탄올로 켄칭하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 하기 조건으로 분취용-HPLC에 의해 정제하여서: 칼럼, XBridge Shield RP18 OBD 칼럼 30*150 mm, 5 um; A상: 물(10 MMOL/L의 NH_4HCO_3), B상: ACN. 유량: 60mL/분, RT: 6.15분, 밝은 황색의 고체로서의 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-1-(사이클로부텐-1-카보닐)피페라진-2-카보니트릴(50.6 mg, 0.0958 mmol, 28.6% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 528.1 $[M+H]^+$.

[1178] **실시예 23** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8.88 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.47 (dd, *J* = 13.8, 7.8 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.40 (t, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.32-3.14 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).

[1179] **실시예 24:** 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-1-(옥시란-2-카보닐)피페라진-2-카보니트릴

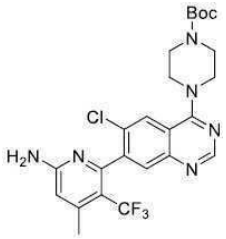
[1180] 

[1181] **합성 경로**



[1182]

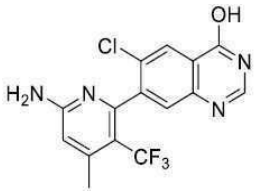
[1183] 단계 1: *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1184]

[1185] 질소 하에 아세토니트릴(15 mL) 및 물(1.5 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(4.3 g, 9.0 mmol), 6-클로로-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(1.5 g, 7.2 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(504.1 mg, 0.7 mmol), 플루오르화칼륨(1.6 g, 26.9 mmol)의 용액을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(10/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 밝은 갈색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(2.8 g, 5.4 mmol, 59.8% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 523.2 $[M+H]^+$.

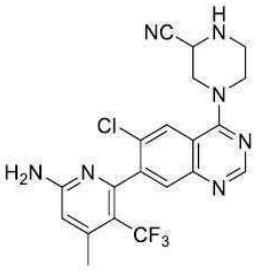
[1186] 단계 2: 7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-올



[1187]

[1188] 에탄올(30 mL) 및 물(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(2.5 g, 4.8 mmol), 수산화나트륨(573.7 mg, 14.3 mmol)의 용액을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 밝은 황색의 고체로서의 7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-올(1.5 g, 4.2 mmol, 88.5% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 355.0 $[M+H]^+$.

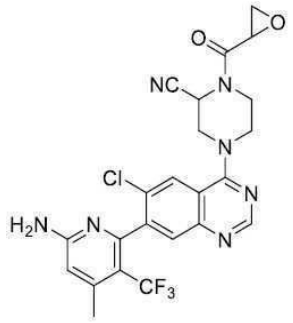
[1189] 단계 3: 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-2-카보니트릴



[1190]

[1191] 디클로로메탄(50 mL) 중의 피페라진-2-카보니트릴 디하이드로클로라이드(3.6 mg, 19.7 mmol), 7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-올(1.4 g, 4.0 mmol), BOP(1.0 g, 23.7 mmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(5.1 g, 39.5 mmol)의 용액을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)으로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-2-카보니트릴(950 mg, 2.1 mmol, 53.7% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 448.1 $[M+H]^+$.

[1192] 단계 4: 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-1-(옥시란-2-카보닐)피페라진-2-카보니트릴

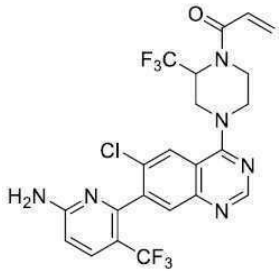


[1193]

[1194] *N*,*N*-디메틸포름아미드(20 mL) 중의 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-2-카보니트릴(300.0 mg, 0.7 mmol), 옥시란-2-카복실산(88.5 mg, 1.0 mmol), BOP(592.6 mg, 1.3 mmol), N,*N*-디이소프로필에틸아민(432.1 mg, 3.4 mmol)의 용액을 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(40 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)으로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 220 mg의 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 하기 조건으로 분취용-HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼, X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; 이동상 A: 물/0.05% NH_4HCO_3, 이동상 B: ACN; (조건); 검출기, UV 254 nm. 백색의 고체로서의 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-1-(옥시란-2-카보닐)피페라진-2-카보니트릴(10.6 mg, 0.02 mmol, 3.1% 수율). LC-MS: (ESI, *m/z*): 518.1 $[M+H]^+$.

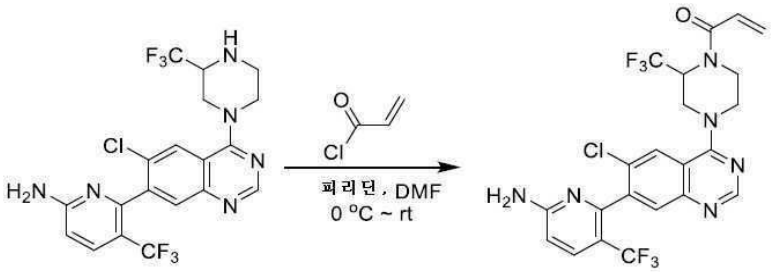
[1195] **실시예 24:** ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8.90 (s, 1H), 8.21-8.09 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.85-5.75 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.47-4.21 (m, 3H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.73 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.59-3.09 (m, 4H), 2.51 (s, 3H).

[1196] **실시예 25:** 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



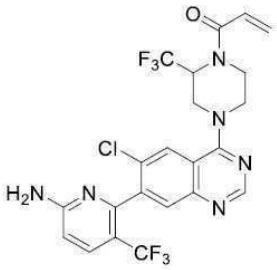
[1197]

[1198] **합성 경로**



[1199]

[1200] 단계 1: 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

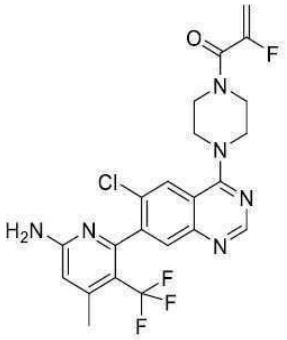


[1201]

[1202] *N*,*N*-디메틸포름아미드(3 mL) 중의 6-[6-클로로-4-[3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(200.0 mg, 0.4 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드(45.6 mg, 0.5 mmol), 피리딘(0.07 mL, 0.8 mmol)의 용액을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(10 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄(1/10)으로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(19.4 mg, 0.04 mmol, 8.7% 수율)을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 531.1 $[M+H]^+$.

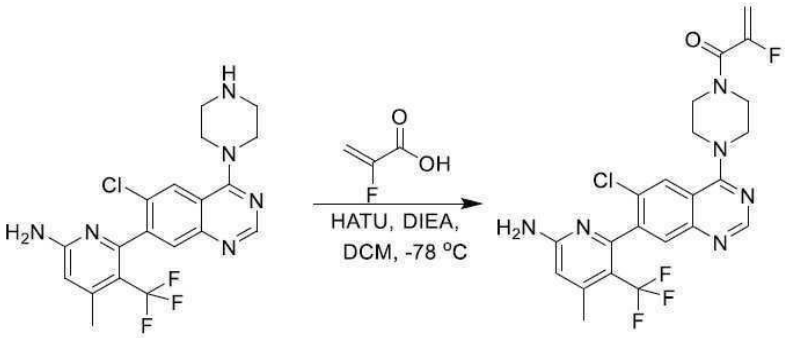
[1203] **실시예 25:** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.73 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86-7.75 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.63 (d, 0.9 Hz, 1H), 6.27 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 5.50-5.38 (m, 1H), 4.55-4.20 (m, 3H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.56-3.40 (m, 1H).

[1204] **실시예 26:**
1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온



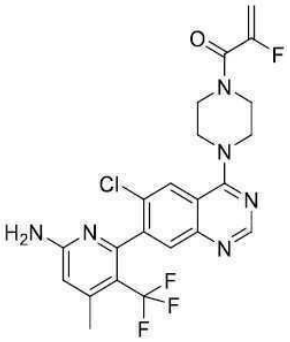
[1205]

[1206] **합성 경로**



[1207]

[1208] 단계 1: 1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온

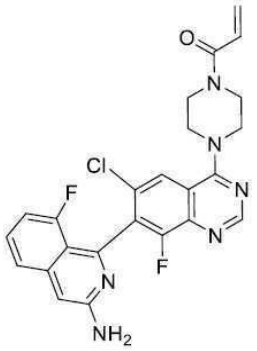


[1209]

[1210] 디클로로메탄(10 mL) 중의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(240.0 mg, 0.6 mmol), 2-플루오로프로프-2-엔온산(60 mg, 0.7 mmol), HATU(260 mg, 0.7 mmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(150 mg, 1.2 mmol)의 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(20 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 백색의 고체로서의 108 mg(38%)의 1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*) 495.1 $[M+H]^+$.

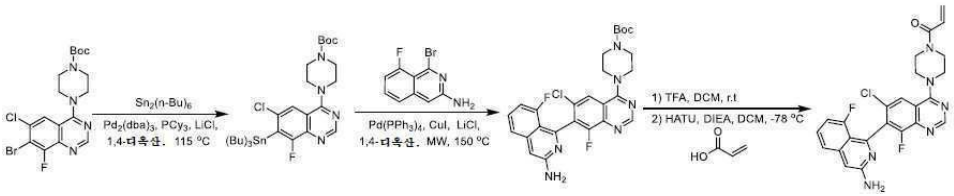
[1211] **실시예 26:** ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.38-5.32 (dd, *J* = 18.8, 3.6 Hz, 1H), 5.29-5.25 (dd, *J* = 13.2, 4.0 Hz, 1H), 4.09-3.96 (m, 4H), 3.92 (s, 4H), 2.47 (s, 3H).

[1212] **실시예 27:** 1-[4-[7-(3-아미노-8-플루오로-1-이소퀴놀릴)-6-클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



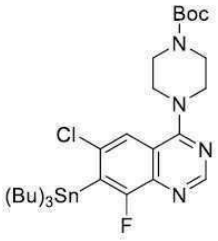
[1213]

[1214] **합성 경로**



[1215]

[1216] 단계 1: *tert*-부틸 4-(6-클로로-8-플루오로-7-(트리부틸스타닐)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[1217]

[1218] 질소 하에 1,4-디옥산(20 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(2.0 g, 4.5 mmol), 헥사부틸디주석(5.2 g, 9.0 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(413 mg, 0.45 mmol), 트리사이클로헥실 포스핀(230 mg, 0.9 mmol) 및 염화리튬(565 mg, 13.5 mmol)의 용액을 110℃에서 5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 시스템을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 적색의 오일로서의 *tert*-부틸 4-(6-클로로-8-플루오로-7-(트리부틸스타닐)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(1.5 g, 2.3 mmol)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 657.2 $[M+H]^+$.

[1219] 단계 2: *tert*-부틸 4-(7-(3-아미노-8-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

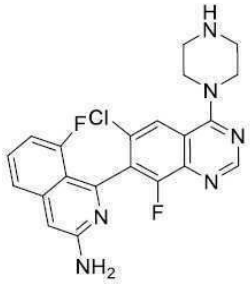


[1220]

[1221] 질소 하에 1,4-디옥산(5 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(6-클로로-8-플루오로-7-(트리부틸스타닐)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(500 mg, 0.76 mmol), 1-브로모-8-플루오로이소퀴놀린-3-아민(183 mg, 0.76 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(88 mg, 0.076 mmol), 요오드화제일구리(14.4 mg, 0.076 mmol) 및 염화리튬(96 mg, 2.28 mmol)의 용액을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 시스템을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×20 mL)로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에

농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(2/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-(7-(3-아미노-8-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(40 mg, 0.076 mmol, 10% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 527.2 $[M+H]^+$.

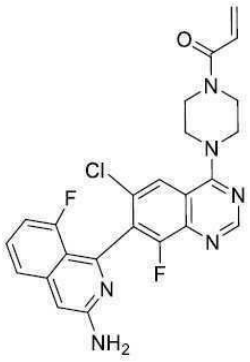
[1222] 단계 3: 1-(6-클로로-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-8-플루오로이소퀴놀린-3-아민



[1223]

[1224] 디클로로메탄(5.0 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-(3-아미노-8-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(60 mg, 0.1 mmol), 트리플루오로아세트산(1.0 mL)의 용액을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 이후, 잔류물을 디클로로메탄(10 mL)으로 용해시키고, 생성된 용액의 pH 값을 *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 pH = 8로 조정하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 백색의 고체로서의 30 mg의 1-(6-클로로-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-8-플루오로이소퀴놀린-3-아민을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 427.1 $[M+H]^+$.

[1225] 단계 4: 1-[4-[7-(3-아미노-8-플루오로-1-이소퀴놀릴)-6-클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



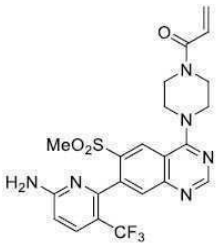
[1226]

[1227] 디클로로메탄(2 mL) 중의 1-(6-클로로-8-플루오로-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일)-8-플루오로-이소퀴놀린-3-아민(30.0 mg, 0.07 mmol), 아크릴산(5.1 mg, 0.07 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(18.1 mg, 0.14 mmol) 및 HATU(32.1 mg, 0.08 mmol)의 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 물(20 mL)에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3×50 mL)로 추출하였다. 용매를 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄(4/96)으로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 50 mg의 미정제물을 수득하였다. 이후, 미정제 생성물을 하기 조건으로 분취용-HPLC에 의해 추가로 정제하여 백색의 고체로서의 1-[4-[7-(3-아미노-8-플루오로-1-이소퀴놀릴)-6-클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(4.2 mg, 0.0087 mmol, 12.4% 수율)을 수득하였다.

[1228] 분취용-HPLC 조건 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5 um, 19*150 mm; 이동상 A: 물(10 MMOL/L의 NH4HCO3), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 7분에 35% B 내지 49% B; 254/220 nm; Rt: 5.68분

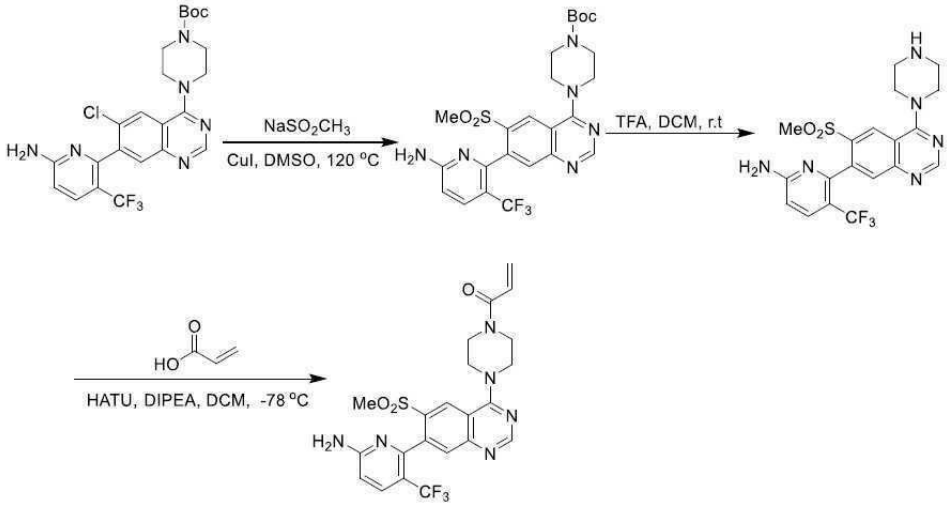
[1229] **실시예 27:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 481.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.71 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 3H), 6.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 6.18 (d, *J* = 16.4, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.94-3.77 (m, 8H).

[1230] **실시예 28:** 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸설포닐-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



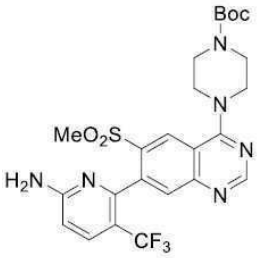
[1231]

[1232] **합성 경로**



[1233]

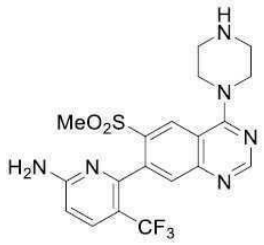
[1234] 단계 1: *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸설포닐-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1235]

[1236] 질소 하에 디메틸 설폭사이드(20 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(1.0 g, 1.96 mmol), 나트륨메탄설피네이트(810.3 mg, 7.86 mmol) 및 요오드화구리(I)(74.8 mg, 0.39 mmol)의 용액을 80℃에서 10시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×150 mL)로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄(4/96)으로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸설포닐-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(250 mg, 0.45 mmol, 23% 수율)를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 553.2 $[M+H]^+$.

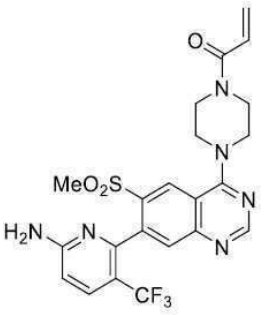
[1237] 단계 2: 6-(6-메틸설포닐-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[1238]

[1239] 디클로로메탄(5 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸설포닐-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(240.0 mg, 0.43 mmol) 및 트리플루오로아세트산(1 mL)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(5 mL)으로 용해시키고, 생성된 용액의 pH를 *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 pH = 9로 조정하였다. 진공 하에 농축시킨 후, 잔류물을 물/아세토니트릴(62/38)로 용리되는 역상 칼럼에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 6-(6-메틸설포닐-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(150 mg, 0.33 mmol, 76.3% 수율)을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 453.1 $[M+H]^+$.

[1240] 단계 3: 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸설포닐-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

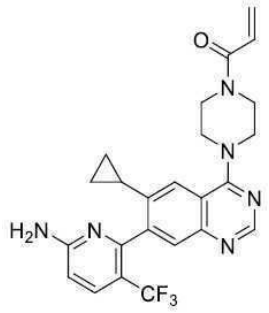


[1241]

[1242] 디클로로메탄(5 mL) 중의 6-(6-메틸설포닐-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(140.0 mg, 0.31 mmol), HATU(141.2 mg, 0.37 mmol), 아크릴산(22.3 mg, 0.31 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.11 mL, 0.62 mmol)의 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 물(20 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물/아세토니트릴(75/25)로 용리되는 역상 칼럼에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸설포닐-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(20.5 mg, 0.0405 mmol, 13.1% 수율)을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 507.1 $[M+H]^+$.

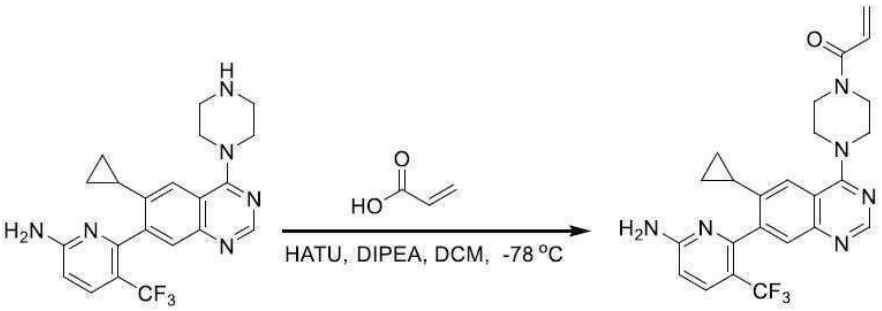
[1243] **실시예 28:** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.74 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.86-6.80 (m, 1H),6.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.05 (m, 4H), 3.86-3.72 (m, 4H), 3.42 (s, 3H).

[1244] **실시예 29:**
1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-사이클로프로필-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



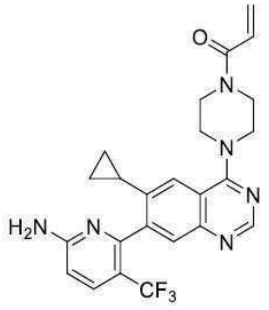
[1245]

[1246] **합성 경로**



[1247]

[1248] 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-사이클로프로필-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

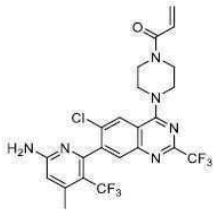


[1249]

[1250] 디클로로메탄(10 mL) 중의 6-(6-사이클로프로필-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(50.0 mg, 0.12 mmol), 아크릴산(8.7 mg, 0.12 mmol), HATU(45.87 mg, 0.12 mmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(15.6 mg, 0.12 mmol)의 용액을 -78℃에서 20분 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 물(20 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(4/96)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 미정제물을 수득하였다. 이후, 미정제 생성물을 물/아세토니트릴(3/2)로 용리되는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서의
1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-사이클로프로필-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(2.8 mg, 0.006 mmol, 5% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 469.2 $[M+H]^+$.

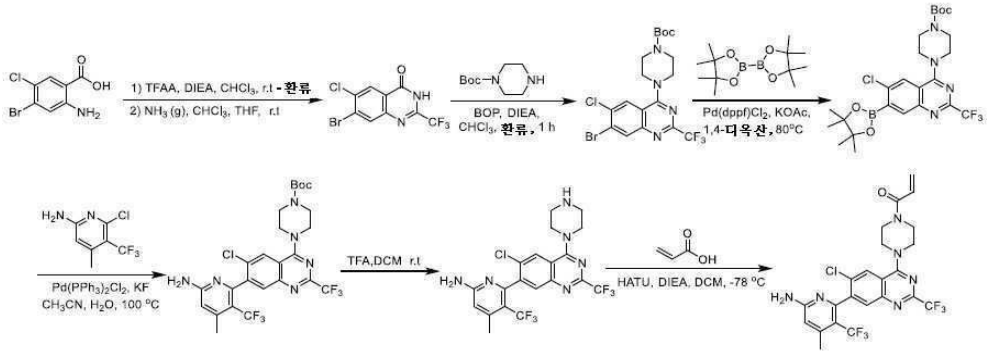
[1251] **실시예 29:** ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.62 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 6.85 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 8H), 1.82 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H),0.97-0.83 (m, 3H), 0.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H).

[1252] **실시예 30:** 1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



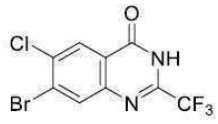
[1253]

[1254] **합성 경로**



[1255]

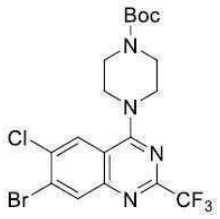
[1256] 단계 1: 7-브로모-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(3H)-온



[1257]

[1258] 0℃에서 클로로포름(100 mL) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(7.5 mL)의 혼합물 중의 2-아미노-4-브로모-5-클로로벤조산(10 g, 39.9 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 무수물(84 g, 399.2 mmol)을 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 반응 혼합물을 환류로 가열하고, 여기서 이것을 3시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켜 미정제 재료를 생성시켰다. 미정제 재료를 암모니아 가스로 포화된 클로로포름(100 mL)에 용해시키고, 이후 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 고체를 물(100 mL)로 세척하였다. 여과 후, 여과액 케이크를 수집한 후, 톨루엔으로부터 재결정화하여 황색의 고체로서의 2.1 g(16%)의 7-브로모-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(3H)-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 326.9 $[M+H]^+$.

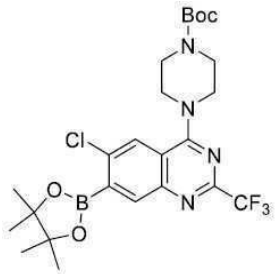
[1259] 단계 2: *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[1260]

[1261] 클로로포름(100 mL) 중의 7-브로모-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(3H)-온(4.0 g, 12.2 mmol, 1.00 당량), *tert*-부틸 피페라진-1-카복실레이트(4.6 g, 24.4 mmol), BOP(8.1 g, 18.3 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(4.7 g, 36.5 mmol)의 용액을 80℃에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/2)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 밝은 황색의 고체로서의 5.2 g(85%)의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 495.0 $[M+H]^+$.

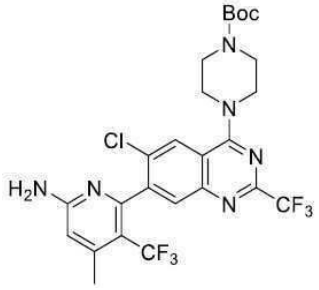
[1262] 단계 3: *tert*-부틸 4-(6-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[1263]

[1264] 질소 하에 1,4-디옥산(50 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(3.0 g, 6.0 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(7.6 g, 30.3 mmol) 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(490.2 mg, 0.6 mmol) 및 아세트산칼륨(1.8 g, 18.0 mmol)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 디클로로메탄(50 mL)으로 희석하고 여과시켰다. 필터를 수집하고, 진공 하에 농축시켰다. 고체를 석유 에테르(3×30 mL)로 세척하고, 여과에 의해 수집하여 미백색의 고체로서의 2.0의 미정제(80% 순도)의 *tert*-부틸 4-(6-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 543.2 $[M+H]^+$.

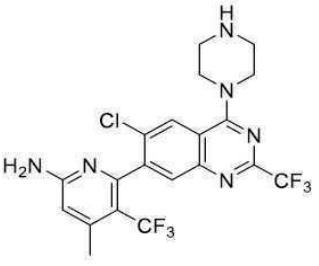
[1265] 단계 4: *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1266]

[1267] 질소 하에 아세토니트릴(4 mL) 및 물(1 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(1.0 g 미정제, 80% 순도, 1.5 mmol), 6-클로로-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(300 mg, 1.4 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(50 mg, 0.07 mmol), 플루오르화칼륨(250 mg, 4.3 mmol)의 용액을 100℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×50 mL)로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 염수(3×20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/2)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 미백색의 고체로서의 400 mg(46%)의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 591.2 $[M+H]^+$.

[1268] 단계 5: 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

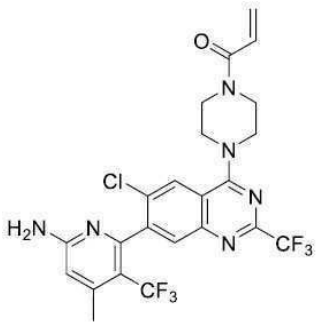


[1269]

[1270] 디클로로메탄(5 mL) 및 트리플루오로아세트산(5 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(490 mg, 0.8 mmol)의 용액을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄

(5 mL)로 용해시키고, 생성된 용액의 pH를 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민으로 pH = 9로 조정하였다. 진공 하에 농축시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(85/15)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 밝은 갈색의 고체로서의 230 mg(57%)의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 491.1 $[M+H]^+$.

[1271] 단계 6: 1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

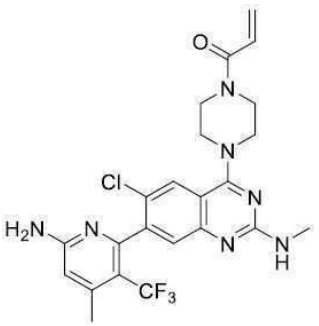


[1272]

[1273] 디클로로메탄(5 mL) 중의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(210 mg, 0.4 mmol), 프로프-2-엔온산(40 mg, 0.6 mmol), HATU(200 mg, 0.5 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(300 mg, 2.3 mmol)의 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(20 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이후, 잔류물을 물/아세토니트릴(3/2)로 용리되는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 49.6 mg(21%)의 1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 545.1 $[M+H]^+$.

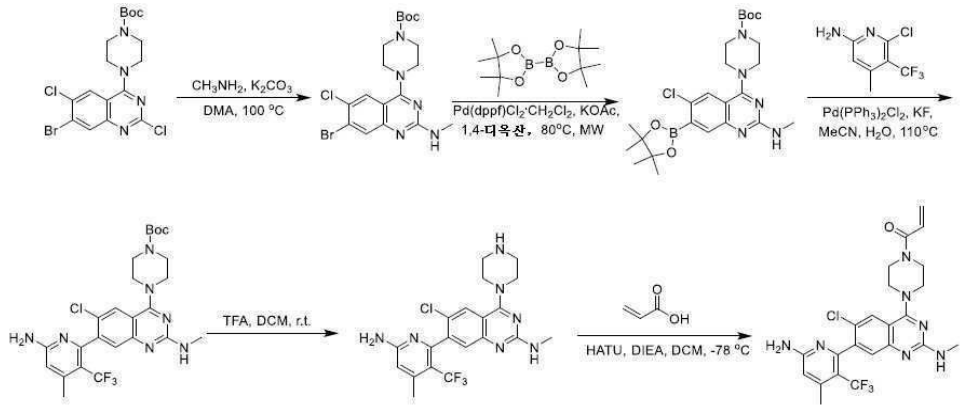
[1274] **실시예 30:** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.85-6.78 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.22-6.15 (m, 1H), 5.78-5.72 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 4H), 3.88-3.70 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).

[1275] **실시예 31:** 1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-(메틸아미노)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



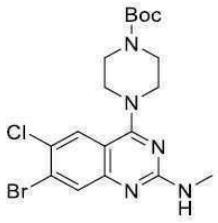
[1276]

[1277] **합성 경로**



[1278]

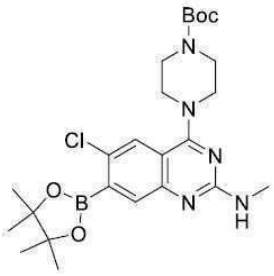
[1279] 단계 1: *tert*-부틸 4-[7-브로모-6-클로로-2-(메틸아미노)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1280]

[1281] *tert*-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(3 g, 6.5 mmol), 메틸아민 하이드로클로라이드(900 mg, 13.3 mmol), 탄산칼륨(2.3 g, 16.6 mmol), *N*,*N*-디메틸아세트아미드(60 mL)의 용액을 100 ℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(150 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×150 mL)로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 염수(3×100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 황색의 고체로서의 1.5 g(51%)의 *tert*-부틸 4-[7-브로모-6-클로로-2-(메틸아미노)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 456.1 $[M+H]^+$.

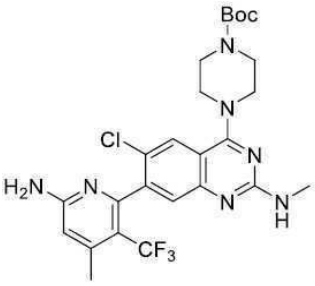
[1282] 단계 2: *tert*-부틸 4-[6-클로로-2-(메틸아미노)-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1283]

[1284] 질소 하에 1,4-디옥산(20 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-브로모-6-클로로-2-(메틸아미노)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(500 mg, 1.1 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(1.4 g, 5.5 mmol), 아세트산칼륨(323.1 mg, 3.3 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(89.8 mg, 0.1 mmol)의 용액을 마이크로파 조사로 80℃에서 2시간 동안 조사하였다. 완료 후, 생성된 용액을 디클로로메탄(20 mL)으로 희석하고 여과시켰다. 필터를 수집하고, 진공 하에 농축시켰다. 고체를 석유 에테르(3×30 mL)로 세척하고, 여과에 의해 수집하여 600 mg(미정제)의 *tert*-부틸 4-(6-클로로-2-(메틸아미노)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 504.2 $[M+H]^+$.

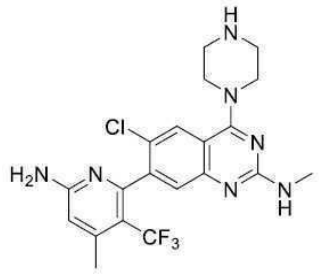
[1285] 단계 3: *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-(메틸아미노)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1286]

[1287] 질소 하에 아세토니트릴(10 mL) 및 물(2 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(6-클로로-2-(메틸아미노)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(500 mg, 1.0 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(69.8 mg, 0.1 mmol), 플루오르화칼륨(115.5 mg, 2.0 mmol) 및 6-클로로-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(229.9 mg, 1.1 mmol)의 용액을 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×50 mL)로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 염수(3×20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 황색의 고체로서의 300 mg(55%)의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-(메틸아미노)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 552.2 $[M+H]^+$.

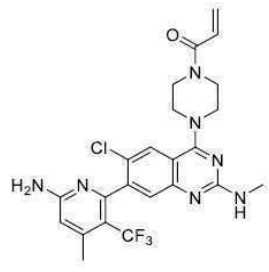
[1288] 단계 4: 7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-*N*-메틸-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-2-아민



[1289]

[1290] 디클로로메탄(5 mL) 및 트리플루오로아세트산(1 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-(메틸아미노)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(110 mg, 0.2 mmol)의 용액을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시켜 어두운 적색의 고체로서의 110 mg(미정제)의 7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-*N*-메틸-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-2-아민을 수득하고, 이것을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 452.1 $[M+H]^+$.

[1291] 단계 5: 1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-(메틸아미노)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



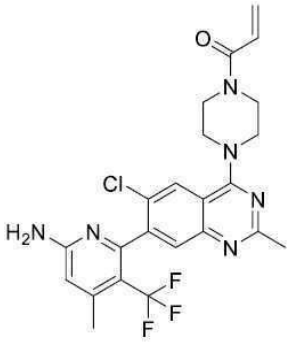
[1292]

[1293] 디클로로메탄(10 mL) 중의 7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-*N*-메틸-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-2-아민(110 mg 미정제), 프로프-2-엔온산(17.5 mg, 0.2 mmol), HATU(92.6 mg, 0.2 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(125.6 mg, 1.0 mmol)의 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(20 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 미정제 생성물을 수득하였다. 이후, 미정제 생성물을 하기 조건으로 분취용-HPLC에 의해 정제하여서: 칼럼:

XSelect CSH Prep C18 OBD 칼럼, 5 um, 19*150 mm; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 7분에 15% B 내지 58% B; 254/220 nm; Rt: 6.15분, 백색의 고체로서의 32.8 mg(27%)의 1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-(메틸아미노)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 506.2 $[M+H]^+$

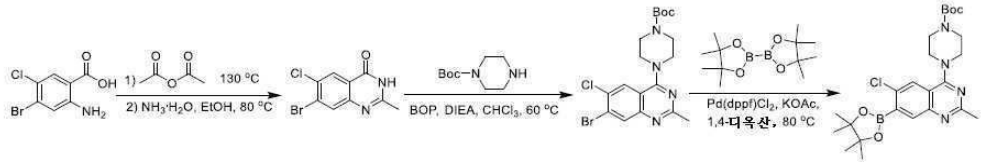
[1294] **실시예 31:** ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.16 (s, 1H), 7.59-7.25 (m, 1H), 6.79 (dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.5, 1.8 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.94 (s, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

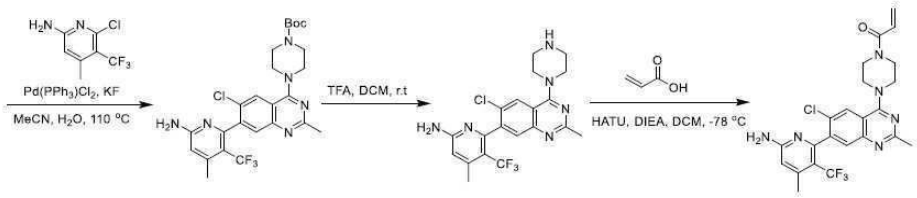
[1295] **실시예 32:** 1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-메틸퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



[1296]

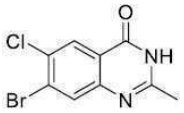
[1297] **합성 경로**





[1298]

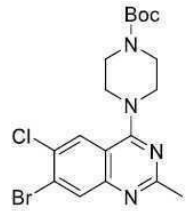
[1299] 단계 1: 7-브로모-6-클로로-2-메틸-3,4-디하이드로퀴나졸린-4-온



[1300]

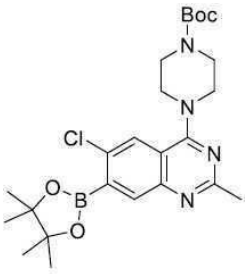
[1301] 2-아미노-4-브로모-5-클로로벤조산(10 g, 39.9 mmol) 및 아세틸 아세테이트(50 mL)의 용액을 130℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 농축시켰다. 이후, 잔류물을 암모니아 가스로 포화된 클로로포름(100 mL)에 용해시키고, 이후 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시키고, 생성된 고체를 물(100 mL)로 세척하였다. 여과 후, 여과액 케이크를 수집한 후, 톨루엔으로부터 재결정화하여 황색의 고체로서의 8.4 g(77%)의 7-브로모-6-클로로-2-메틸-3,4-디하이드로퀴나졸린-4-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 272.9 $[M+H]^+$

[1302] 단계 2: *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2-메틸퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

[1303] 

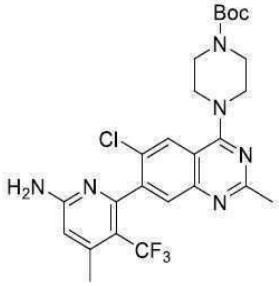
[1304] 클로로포름(30 mL) 중의 7-브로모-6-클로로-2-메틸-3,4-디하이드로퀴나졸린-4-온(1 g, 3.66 mmol), *tert*-부틸 피페라진-1-카복실레이트(1.37 g, 7.36 mmol), BOP(2.45 g, 5.54 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(1.8 mL, 10.89 mmol)의 용액을 8℃에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/2)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 밝은 황색의 고체로서의 850 mg(53 %)의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2-메틸퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 441.1 $[M+H]^+$.

[1305] 단계 3: *tert*-부틸 4-[6-클로로-2-메틸-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트

[1306] 

[1307] 질소 하에 1,4-디옥산(30 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2-메틸퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(2 g, 4.5 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(3.3 g, 13.0 mmol), 아세트산칼륨(1.3 g, 13.6 mmol, 3.0 당량) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(196 mg, 0.24 mmol)의 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 디클로로메탄(30 mL)으로 희석하고 여과시켰다. 필터를 수집하고, 진공 하에 농축시켰다. 고체를 석유 에테르(3×30 mL)로 세척하고, 여과에 의해 수집하여 갈색의 고체로서의 1.9 g의 미정제(85% 순도)의 *tert*-부틸 4-[6-클로로-2-메틸-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 489.2 $[M+H]^+$.

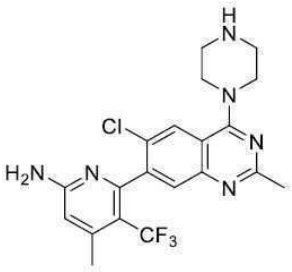
[1308] 단계 4: *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-메틸퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트

[1309] 

[1310] 질소 하에 아세토니트릴(20 mL) 및 물(4 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[6-클로로-2-메틸-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(1 g, 2.1 mmol), 6-클로로-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(430 mg, 2.04 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(144 mg, 0.2 mmol) 및 플루오르화칼륨(195 mg, 3.4 mmol)의 용액을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×100 mL)로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 염수(3×30 mL)로 세척하고, 무수

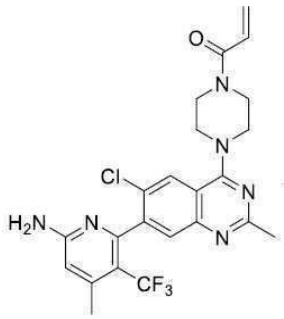
황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 밝은 황색의 고체로서의 460 mg(42%)의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-메틸퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 537.2 $[M+H]^+$.

[1311] 단계 5: 6-[6-클로로-2-메틸-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

[1312] 

[1313] 트리플루오로아세트산(3 mL) 및 디클로로메탄(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-메틸퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(350 mg, 0.65 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시켜 갈색의 고체로서의 700 mg(미정제)의 6-[6-클로로-2-메틸-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 437.1 $[M+H]^+$.

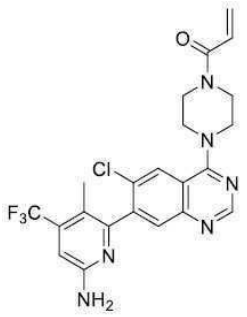
[1314] 단계 6: 1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-메틸퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[1315] 

[1316] 디클로로메탄(15 mL) 중의 6-[6-클로로-2-메틸-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(285 mg, 미정제), 프로프-2-엔온산(94 mg, 1.30 mmol), HATU(370 mg, 1.0 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(2 mL)의 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(20 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 하기 조건으로 분취용-HPLC에 의해 정제하여서: 칼럼: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 10분에 30% B 내지 70% B; 254 nm, 백색의 고체로서의 79.2 mg(12%)의 1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-메틸퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 491.1 $[M+H]^+$.

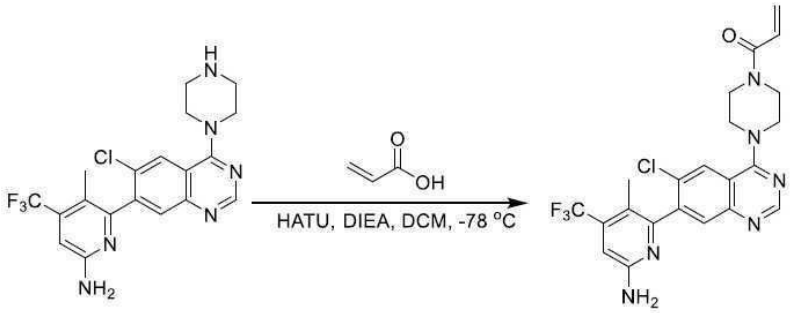
[1317] **실시예 32:** ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.12 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.64-6.57 (m, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 8H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

[1318] **실시예 33:** 1-(4-[7-[6-아미노-3-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



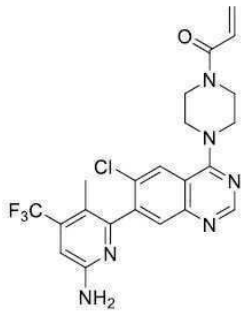
[1319]

[1320] **합성 경로**



[1321]

[1322] 단계 1: 1-(4-[7-[6-아미노-3-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

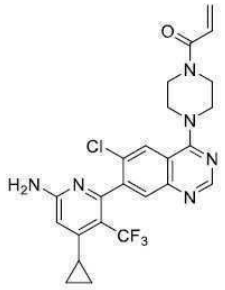


[1323]

[1324] 디클로로메탄(10 mL) 중의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-5-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(290.0 mg, 0.7 mmol), HATU(312.9 mg, 0.8 mmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(177.3 mg, 1.4 mmol), 프로프-2-엔온산(49.4 mg, 0.7 mmol)의 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(20 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세토니트릴/물(3/7)로 용리되는 역상 칼럼에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 50.8 mg(16%)의 1-(4-[7-[6-아미노-3-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 477.1 $[M+H]^{+}$.

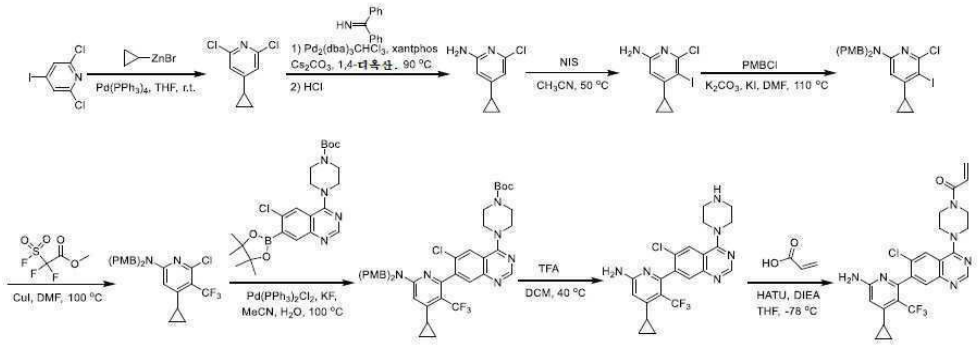
[1325] **실시예 33:** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) 8.68 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.89-6.70 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 6.21-6.15 (m, 1H), 5.78-5.72 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 8H), 1.99 (s, 3H)

[1326] **실시예 34:** 1-(4-(7-(6-아미노-4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



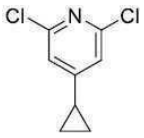
[1327]

[1328] **합성 경로**



[1329]

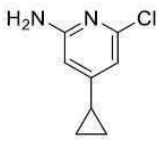
[1330] 단계 1: 2,6-디클로로-4-사이클로프로필피리딘



[1331]

[1332] 질소 하에 건조 THF(30 mL) 중의 2,6-디클로로-4-요오도피리딘(3.6 g, 13.2 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(1.5 g, 1.3 mmol)의 용액에 브로모(사이클로프로필)아연의 용액(26.4 mL, 26.4 mmol, THF 중의 1.0 M)을 첨가하고, 이후 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(20 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 오렌지색의 고체로서의 2.2 g(79%)의 2,6-디클로로-4-사이클로프로필피리딘을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 188.0 $[M+H]^+$.

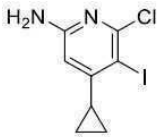
[1333] 단계 2: 6-클로로-4-사이클로프로필피리딘-2-아민



[1334]

[1335] 질소 하에 1,4-디옥산(25 mL) 중의 2,6-디클로로-4-사이클로프로필피리딘(1.2 g, 6.4 mmol), 디페닐메탄이민(1.16 g, 6.4 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 클로로포름 착체(662 mg, 0.64 mmol), xantphos(370 mg, 0.64 mmol), 탄산세슘(4.2 g, 12.8 mmol)의 용액을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 염화수소(10 mL, 1,4-디옥산 중의 3 M)로 용해시키고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 이후, 잔류물을 디클로로메탄(50 mL)으로 용해시키고, 생성된 용액의 pH를 *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 pH = 9로 조정하였다. 이후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/3)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 690 mg(64%)의 6-클로로-4-사이클로프로필피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 169.0 $[M+H]^+$.

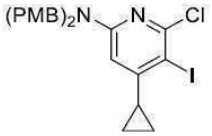
[1336] 단계 3: 6-클로로-4-사이클로프로필-5-요오도피리딘-2-아민



[1337]

[1338] 아세토니트릴(10 mL) 중의 6-클로로-4-사이클로프로필피리딘-2-아민(690 mg, 4.1 mmol), *N*-요오도숙신이미드(1.2 g, 5.3 mmol)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 포화 나트륨 티오설페이트 용액(50 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(4×50 mL)로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/4)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 갈색의 고체로서의 950 mg(79%)의 6-클로로-4-사이클로프로필-5-요오도피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 294.9 $[M+H]^+$.

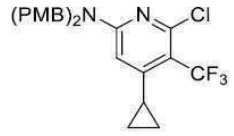
[1339] 단계 4: 6-클로로-4-사이클로프로필-5-요오도-*N*,*N*-비스(4-메톡시벤질)피리딘-2-아민



[1340]

[1341] *N*,*N*-디메틸포름아미드(5 mL) 중의 6-클로로-4-사이클로프로필-5-요오도피리딘-2-아민(690 mg, 2.3 mmol), 탄산칼륨(1.3 g, 9.4 mmol), 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠(1.5 g, 9.6 mmol), 요오드화칼륨(200 mg, 1.2 mmol)의 용액을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(25 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(3/97)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 무색의 오일로서의 1.2 g(96%)의 6-클로로-4-사이클로프로필-5-요오도-*N*,*N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 535.1 $[M+H]^+$.

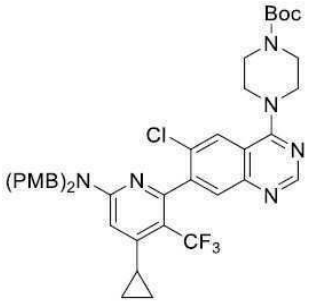
[1342] 단계 5: 6-클로로-4-사이클로프로필-*N*,*N*-비스(4-메톡시벤질)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[1343]

[1344] 질소 하에 *N*,*N*-디메틸포름아미드(10 mL) 중의 6-클로로-4-사이클로프로필-5-요오도-*N*,*N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]피리딘-2-아민(1.2 g, 2.2 mmol), 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트(960 mg, 4.9 mmol) 및 요오드화제일구리(880 mg, 4.621 mmol)의 용액을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(25 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(3/97)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 밝은 황색의 오일로서의 1.0 g(93%)의 6-클로로-4-사이클로프로필-*N*,*N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 477.1 $[M+H]^+$.

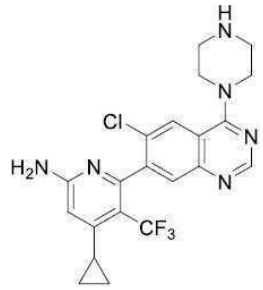
[1345] 단계 6: *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[1346]

[1347] 질소 하에 아세토니트릴(10 mL) 및 물(1 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(6-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(500 mg, 1.05 mmol), 6-클로로-4-사이클로프로필-*N*,*N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(553 mg, 1.16 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(77.2 mg, 0.1 mmol), 플루오르화칼륨(122 mg, 2.1 mmol)의 용액을 100℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×50 mL)로 추출하였다. 이후, 유기층을 합하고, 염수(3×20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/2)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 미백색의 고체로서의 491 mg(59%)의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 789.3 $[M+H]^+$.

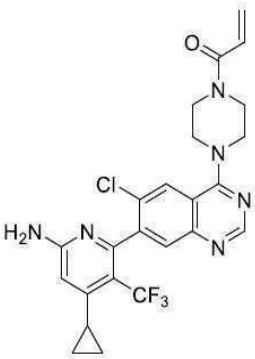
[1348] 단계 7: 6-(6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[1349]

[1350] 디클로로메탄(5 mL) 및 트리플루오로아세트산(5 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(491 mg, 0.62 mmol)의 용액을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(5 mL)으로 용해시키고, 생성된 용액의 pH를 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민으로 pH = 9로 조정하였다. 진공 하에 농축시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(83/17)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 밝은 갈색의 고체로서의 205 mg(74%)의 6-(6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 449.1 $[M+H]^+$.

[1351] 단계 8: 1-(4-(7-(6-아미노-4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



[1352]

[1353] 디클로로메탄(10 mL) 중의 6-(6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메

틸)피리딘-2-아민(205 mg, 0.46 mmol), 프로프-2-엔온산(33 mg, 0.46 mmol), HATU(210 mg, 0.55 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(89 mg, 0.69 mmol)의 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(30 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이후, 잔류물을 물/아세토니트릴(3/2)로 용리되는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 49.6 mg(21%)의 1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 503.1 $[M+H]^+$.

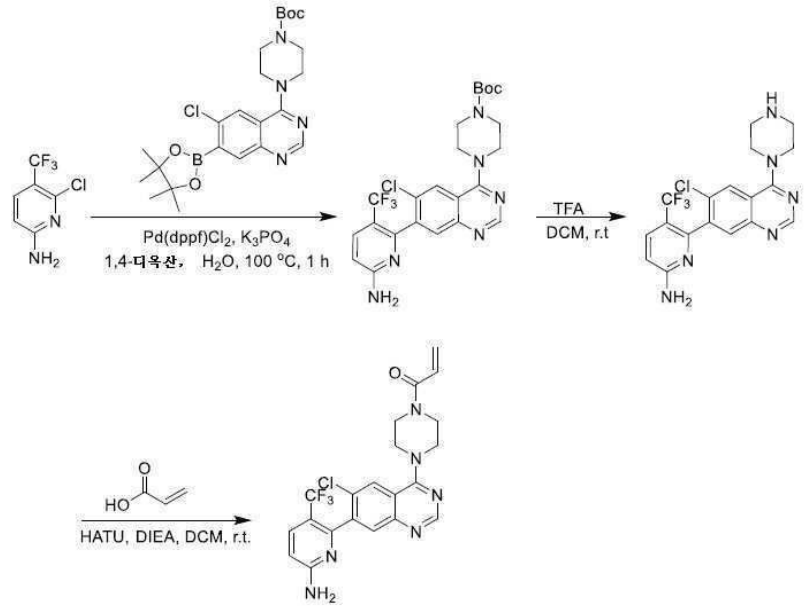
[1354] **실시예 34:** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.75-6.65 (m, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.81 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.05-3.80 (m, 8H), 2.19 (s, 1H), 1.25 (s, 1H), 1.14-1.07 (m, 2H), 0.88 (s, 2H).

[1355] **실시예 35:** 1-(4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



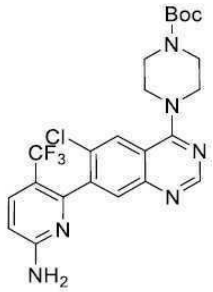
[1356]

[1357] **합성 경로**



[1358]

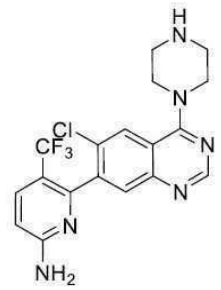
[1359] 단계 1: *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1360]

[1361] 1,4-디옥산(8 mL) 및 물(0.5 mL) 중의 6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(400.0 mg, 2.04 mmol), *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(1.00 g, 2.11 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(164.1 mg, 0.20 mmol) 및 K_3PO_4(848.0 mg, 3.99 mmol)의 용액을 100℃에서 60분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 농축시키고, 디클로로메탄(150 mL)으로 희석하고, 물(80 mL × 3)에 의해 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 200.0 mg(19%)의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 509.2 $[M+H]^+$.

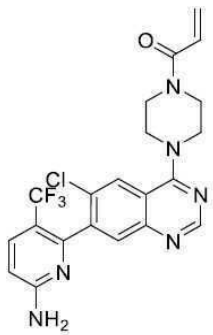
[1362] 단계 2: 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[1363]

[1364] 트리플루오로아세트산(3 mL) 및 디클로로메탄(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(500.0 mg, 0.98 mmol)의 용액을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 농축시켰다. 이것은 갈색의 오일로서의 600.0 mg(미정제)의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 409.1 $[M+H]^+$.

[1365] 단계 3: 1-(4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



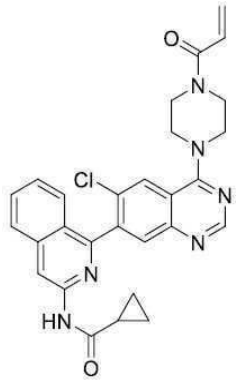
[1366]

[1367] 디클로로메탄(5 mL) 중의 프로프-2-엔온산(10.0 mg, 0.14 mmol), 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(60.0 mg, 0.15 mmol), HATU(56.0 mg, 0.15 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1 mL, 5.69 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 농축시키고, 디클로로메탄(150 mL)으로 희석하고, 염수(40 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리되

는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하였다. 생성물을 하기 조건으로 HPLC에 의해 제조하였다: 칼럼: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 10분에 30% B 내지 70% B; 254 nm. 이것은 백색의 고체로서의 9.7 mg(15%)의 1-(4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 463.1 $[M+H]^+$.

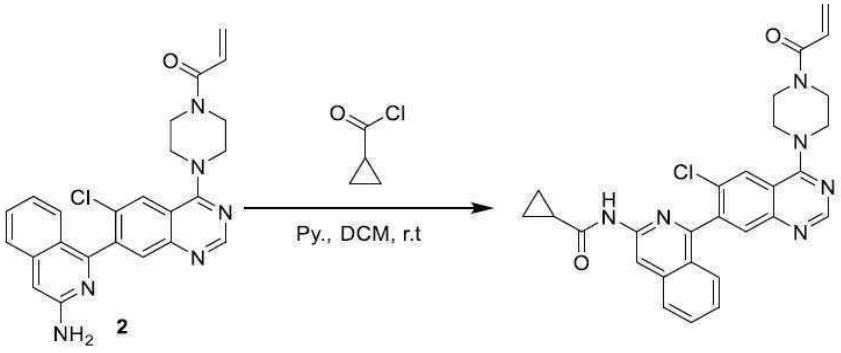
[1368] **실시예 35:** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.84 (dd, *J* = 16.5, 10.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.87-3.79 (m, 8H).

[1369] **실시예 36:** *N*-(1-(4-(4-아크릴로일피페라진-1-일)-6-클로로퀴나졸린-7-일)이소퀴놀린-3-일)사이클로프로판카복스아미드



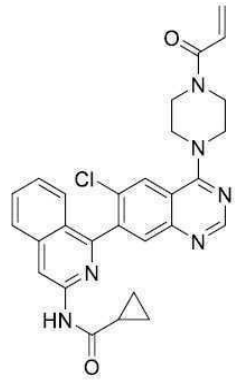
[1370]

[1371] **합성 경로**



[1372]

[1373] 단계 1: *N*-(1-(4-(4-아크릴로일피페라진-1-일)-6-클로로퀴나졸린-7-일)이소퀴놀린-3-일)사이클로프로판카복스아미드



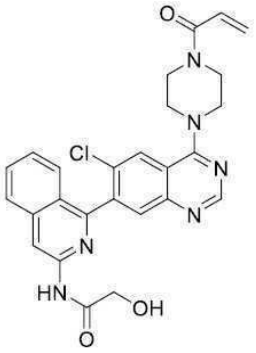
[1374]

[1375] 디클로로메탄(10 mL) 중의 1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(160 mg, 0.36 mmol), 피리딘(57 mg, 0.72 mmol)의 용액에 사이클로프로판카보닐 클로라이드(41 mg, 0.4 mmol)를 첨가하고, 이후 용액을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 물(30 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×30 mL)으로 추출하고, 염수(3×10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고,

진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 하기 조건으로 분취용-HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼, XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5 um, 19*150 mm; 이동상, 물(0.05% NH3물) 및 ACN(10분에 10% ACN 내지 45%); 검출기, UV 254/220 nm. 이것은 백색의 고체로서의 53.9 mg(29.3%)의 *N*-(1-(4-(4-아크릴로일피페라진-1-일)-6-클로로퀴나졸린-7-일)이소퀴놀린-3-일)사이클로프로판카복스아미드를 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 513.2 $[M+H]^+$.

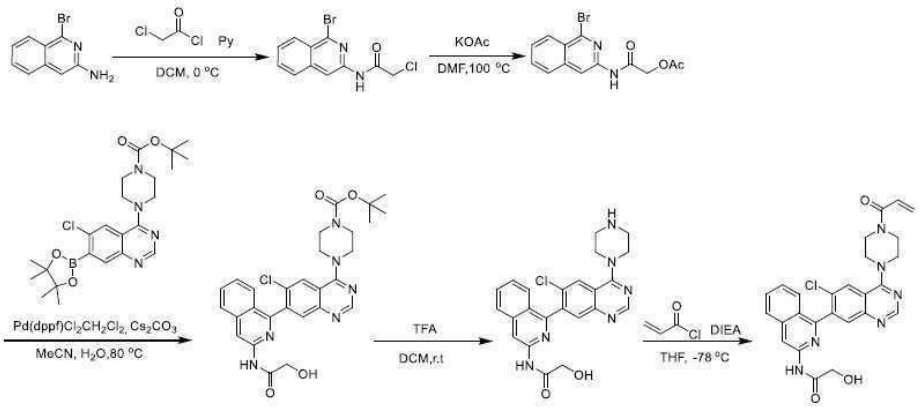
[1376] **실시예 36:** ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 4H), 3.98 -3.92 (m, 4H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 2H).

[1377] **실시예 37:** *N*-(1-[6-클로로-4-[4-(프로프-2-에노일)피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]이소퀴놀린-3-일)-2-하이드록시아세트아미드



[1378]

[1379] **합성 경로**



[1380]

[1381] 단계 1: *N*-(1-브로모이소퀴놀린-3-일)-2-클로로아세트아미드



[1382]

[1383] 디클로로메탄(5 mL) 중의 1-브로모이소퀴놀린-3-아민(200.0 mg, 0.9 mmol) 및 피리딘(100.0 mg, 1.3 mmol)의 용액에 2-클로로아세틸 클로라이드(150.0 mg, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(5/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 황색의 고체로서의 210.0 mg(78%)의 *N*-(1-브로모이소퀴놀린-3-일)-2-클로로아세트아미드를 밝은 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 299.0 $[M+H]^+$.

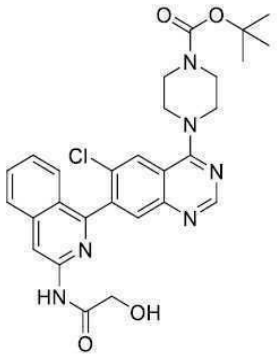
[1384] 단계 2: 2-((1-브로모이소퀴놀린-3-일)아미노)-2-옥소에틸 아세테이트



[1385]

[1386] *N*,*N*-디메틸포름아미드(5 mL) 중의 *N*-(1-브로모이소퀴놀린-3-일)-2-클로로아세트아미드(150.0 mg, 0.50 mmol) 및 아세트산칼륨(75.0 mg, 0.76 mmol)의 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고, 물(50 mL)로 희석하였다. 여과 후, 고체를 수집하고, 진공 하에 건조시켜 백색의 고체로서의 120 mg(66%)의 2-((1-브로모이소퀴놀린-3-일)아미노)-2-옥소에틸 아세테이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 323.0 $[M+H]^+$.

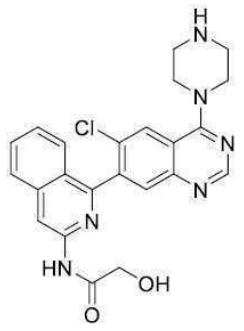
[1387] 단계 3: *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-[3-(2-하이드록시아세트아미도)이소퀴놀린-1-일]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1388]

[1389] 질소 하에 물(1 mL) 및 아세토니트릴(5 mL) 중의 2-((1-브로모이소퀴놀린-3-일)아미노)-2-옥소에틸 아세테이트(150.0 mg, 0.46 mmol), *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(250.0 mg, 0.53 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(75.0 mg, 0.10 mmol) 및 탄산세슘(400.0 mg, 1.20 mmol)의 용액을 80℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 농축시키고, 150 mL의 디클로로메탄으로 희석하고, 물(3×80 mL)에 의해 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 밝은 황색의 고체로서의 200.0 mg(78%)의 *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-[3-(2-하이드록시아세트아미도)이소퀴놀린-1-일]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 549.2 $[M+H]^+$.

[1390] 단계 4: *N*-[1-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]이소퀴놀린-3-일]-2-하이드록시아세트아미드

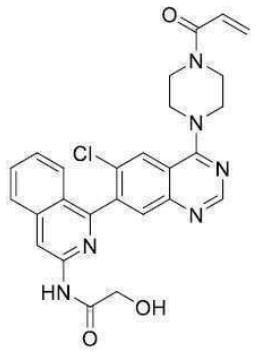


[1391]

[1392] 디클로로메탄(5 mL) 및 트리플루오로아세트산(3 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-[3-(2-하이드록시아세트아미도)이소퀴놀린-1-일]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(200.0 mg, 0.36 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 이후, 잔류물을 디클로로메탄(20 mL)으로 용해시키고, 생성된 용액의 pH 값을 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민으로 pH = 8로 조정하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(85/15)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 밝은 황색의 고체로서의 100.0 mg(61%)의 *N*-

[1-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]이소퀴놀린-3-일]-2-하이드록시아세트아미드를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 449.1 $[M+H]^+$.

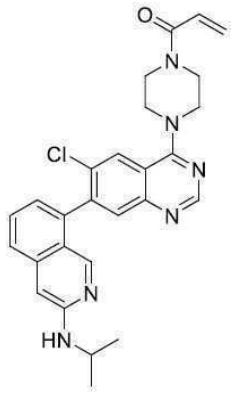
[1393] 단계 5: *N*-(1-[6-클로로-4-[4-(프로프-2-에노일)피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]이소퀴놀린-3-일)-2-하이드록시아세트아미드

[1394] 

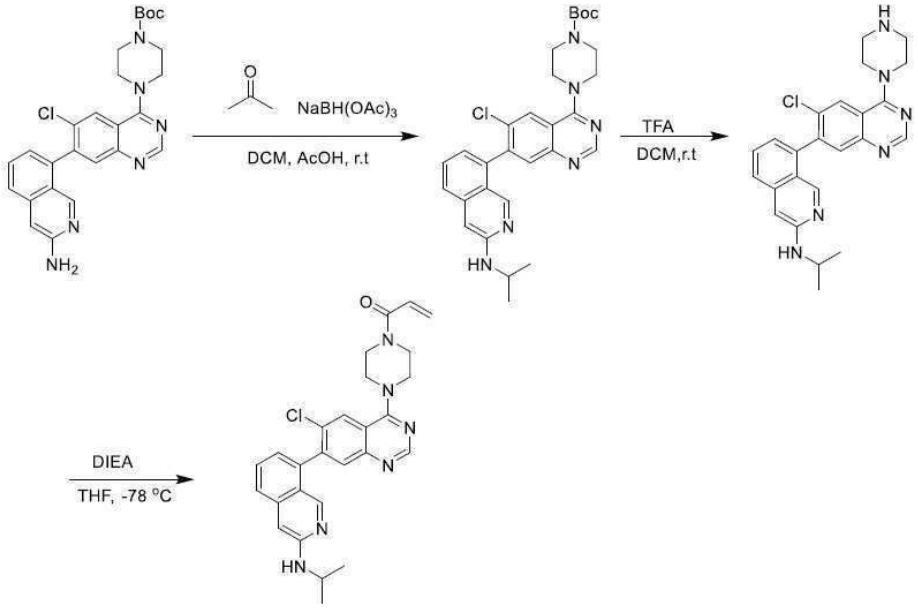
[1395] THF(5 mL) 중의 *N*-[1-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]이소퀴놀린-3-일]-2-하이드록시아세트아미드(50.0 mg, 0.10 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1 mL)의 용액에 프로프-2-에노일 클로라이드(11.0 mg, 0.10 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(30 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 하기 조건으로 분취용-HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼, XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5 um, 19*150 mm; 이동상, 물(0.05% NH3물) 및 ACN(7분에 20% ACN 내지 45%). 이것은 백색의 고체로서의 6.0 mg(11%)의 N-(1-[6-클로로-4-[4-(프로프-2-에노일)피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]이소퀴놀린-3-일)-2-하이드록시아세트아미드를 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 503.2 $[M+H]^+$.

[1396] **실시예 37:** ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4, *ppm*): δ 8.71 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 6.86 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10-4.06 (m, 4H), 3.99-3.94 (m, 4H).

[1397] **실시예 38:** 1-[4-(6-클로로-7-[3-[(프로판-2-일)아미노]이소퀴놀린-1-일]퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

[1398] 

[1399] **합성 경로**



[1400]

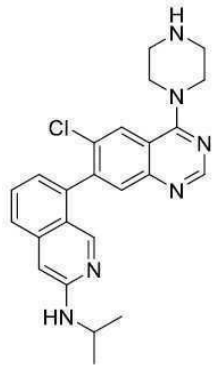
[1401] 단계 1: *tert*-부틸 4-(6-클로로-7-[3-[(프로판-2-일)아미노]이소퀴놀린-1-일]퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[1402]

[1403] 디클로로메탄(5 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(400.0 mg, 0.82 mmol), AcOH(1 mL, 17.45 mmol), 프로판-2-온(60.0 mg, 1.00 mmol)의 용액에 $NaBH(OAc)_3$(500 mg, 2.4 mmol)을 첨가하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 디클로로메탄(150 mL)으로 희석하고, 물(80 mL × 3)에 의해 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 350 mg(81%)의 *tert*-부틸 4-(6-클로로-7-[3-[(프로판-2-일)아미노]이소퀴놀린-1-일]퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 533.2 $[M+H]^+$.

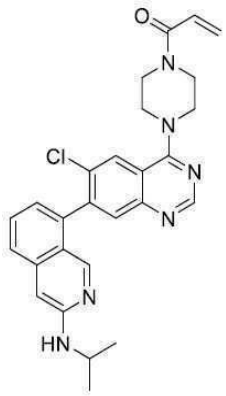
[1404] 단계 2: 1-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-*N*-(프로판-2-일)이소퀴놀린-3-아민



[1405]

[1406] TFA(2 mL) 및 디클로로메탄(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(6-클로로-7-[3-[(프로판-2-일)아미노]이소퀴놀린-1-일]퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(350.0 mg, 0.66 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 이후, 잔류물을 디클로로메탄(10 mL)으로 용해시키고, 생성된 용액의 pH 값을 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민으로 pH = 8로 조정하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(85/15)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 황색의 고체로서의 230.0 mg(81%)의 1-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-*N*-(프로판-2-일)이소퀴놀린-3-아민을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 433.2 $[M+H]^+$.

[1407] 단계 3: 1-[4-(6-클로로-7-[3-[(프로판-2-일)아미노]이소퀴놀린-1-일]퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

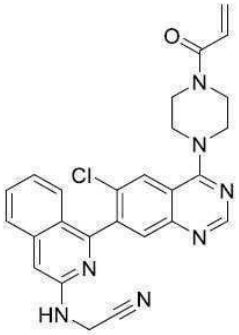


[1408]

[1409] THF(5 mL) 중의 1-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-N-(프로판-2-일)이소퀴놀린-3-아민(200.0 mg, 0.46 mmol)의 용액에 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(120.0 mg, 0.93 mmol)을 첨가하고, 프로프-2-에노일 클로라이드(42.0 mg, 0.46 mmol)를 -78℃에서 60분 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(30 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하였다. 생성물을 하기 조건으로 분취용-HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼, XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5 um, 19*150 mm; 이동상, 물(0.05% NH3물) 및 ACN(7분에서 28.0% ACN 내지 70.0%); 검출기, UV 220 nm. 이것은 황색의 고체로서의 10.3 mg(4.6%)의 1-[4-(6-클로로-7-[3-[(프로판-2-일)아미노]이소퀴놀린-1-일]퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 487.2 $[M+H]^+$.

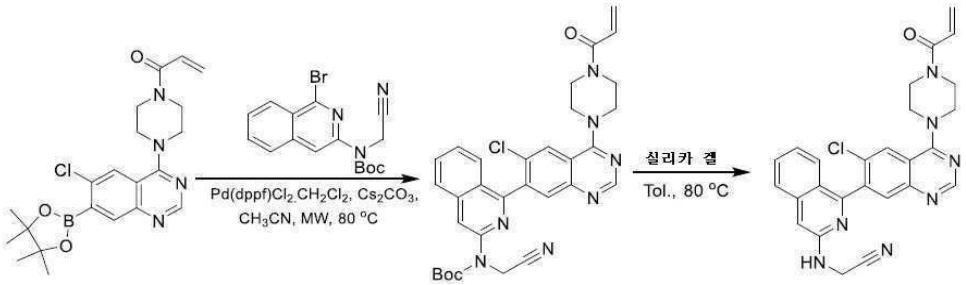
[1410] **실시예 38:** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8.80 (s, 1H), 8.18-8.06 (s, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.66-6.59 (m, 2H), 6.39 (dd, *J* = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 3.95-3.82 (m, 9H), 1.35-1.34 (m, 6H).

[1411] **실시예 39:** 2-[(1-[6-클로로-4-[4-(프로프-2-에노일)피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]이소퀴놀린-3-일)아미노]아세토니트릴



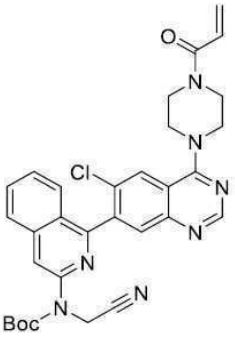
[1412]

[1413] **합성 경로**



[1414]

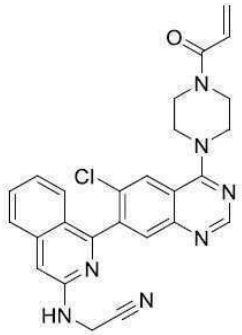
[1415] 단계 1: *tert*-부틸 *N*-(1-[6-클로로-4-[4-(프로프-2-에노일)피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]이소퀴놀린-3-일)-*N*-(시아노메틸)카바메이트



[1416]

[1417] 질소 하에 아세토니트릴(5 mL) 중의 [6-클로로-4-[4-(프로프-2-에노일)피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]보론산(200.0 mg, 0.58 mmol), *tert*-부틸 *N*-(1-브로모이소퀴놀린-3-일)-*N*-(시아노메틸)카바메이트(167.0 mg, 0.46 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(47.0 mg, 0.06 mmol) 및 탄산세슘(373.0 mg, 1.14 mmol)의 용액을 마이크로파 조사로 80℃에서 1.5시간 동안 조사하였다. 완료 후, 생성된 용액을 디클로로메탄(150 mL)으로 희석하고, 물(80 mL × 3)에 의해 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 150 mg(45%)의 *tert*-부틸 *N*-(1-[6-클로로-4-[4-(프로프-2-에노일)피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]이소퀴놀린-3-일)-*N*-(시아노메틸)카바메이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 584.2 $[M+H]^+$.

[1418] 단계 2: 2-[(1-[6-클로로-4-[4-(프로프-2-에노일)피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]이소퀴놀린-3-일)아미노]아세토니트릴



[1419]

[1420] 톨루엔(3 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(1-[6-클로로-4-[4-(프로프-2-에노일)피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]이소퀴놀린-3-일)-*N*-(시아노메틸)카바메이트(200.0 mg, 0.34 mmol) 및 실리카 겔(205.0 mg, 3.41 mmol)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄(1/10)으로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 황색의 고체로서의 15.7 mg(9%)의 2-[(1-[6-클로로-4-[4-(프로프-2-에노일)피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]이소퀴놀린-3-일)아미노]아세토니트릴을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 484.2 $[M+H]^+$.

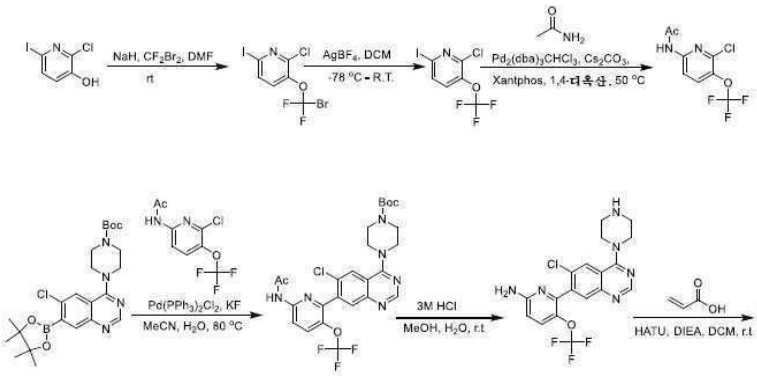
[1421] **실시예 39:** ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.71 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 4.09-4.06 (m, 4H), 3.97-3.95 (m, 4H).

[1422] **실시예 40:** 1-(4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



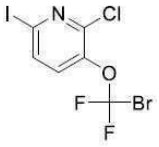
[1423]

[1424] **합성 경로**



[1425]

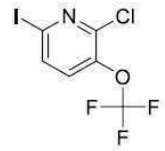
[1426] 단계 1: 3-(브로모디플루오로메톡시)-2-클로로-6-요오도피리딘



[1427]

[1428] *N,N*-디메틸포름아미드(15 mL) 중의 2-클로로-6-요오도피리딘-3-올(2.0 g, 7.8 mmol)의 용액에 수소화나트륨(1.0 g, 41.7 mmol)을 첨가한 후, *N,N*-디메틸포름아미드(10 mL) 중의 디브로모디플루오로메탄(5.0 g, 23.8 mmol)의 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 물(50 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 디클로로메탄(100 mL × 3)으로 추출하고, 물(100 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 적용하고, 석유 에테르로 용리시키면서 정제하여 밝은 황색의 오일로서의 1.8 g(60%)의 3-(브로모디플루오로메톡시)-2-클로로-6-요오도피리딘을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 383.8 $[M+H]^+$.

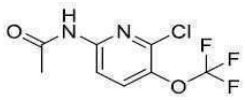
[1429] 단계 2: 2-클로로-6-요오도-3-(트리플루오로메톡시)피리딘



[1430]

[1431] 질소 하에 디클로로메탄(10 mL) 중의 3-(브로모디플루오로메톡시)-2-클로로-6-요오도피리딘(1.8 g, 4.7 mmol)의 용액에 은 테트라플루오로보레이트(2.00 g, 10.30 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과시키고, 여과액을 진공 하에 농축시켜 밝은 황색의 오일로서의 1.0 g(미정제)의 2-클로로-6-요오도-3-(트리플루오로메톡시)피리딘을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 323.9 $[M+H]^+$.

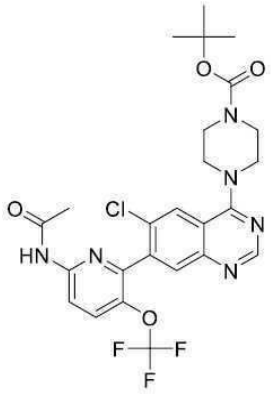
[1432] 단계 3: *N*-(6-클로로-5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)아세트아미드



[1433]

[1434] 질소 하에 1,4-디옥산(5 mL) 중의 2-클로로-6-요오도-3-(트리플루오로메톡시)피리딘(500.0 mg, 1.50 mmol), 아세트아미드(100.0 mg, 1.7 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐-클로로포름 부가물(80.0 mg, 0.1 mmol), xantphos(90.0 mg, 0.2 mmol) 및 탄산세슘(1.0 g, 3.1 mmol)의 용액을 50℃에서 20분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(93/7)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 밝은 갈색의 고체로서의 300.0 mg(76%)의 *N*-[6-클로로-5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일]아세트아미드를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 255.0 $[M+H]^+$.

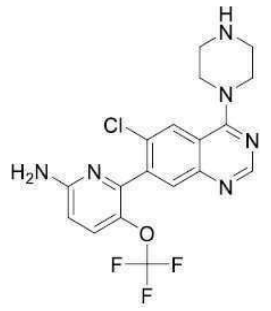
[1435] 단계 4: *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-[6-아세트아미도-3-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1436]

[1437] 질소 하에 아세토니트릴(5 mL) 및 물(1 mL) 중의 *N*-[6-클로로-5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일]아세트아미드(200.0 mg, 0.79 mmol), *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(400.0 mg, 0.84 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(40.0 mg, 0.06 mmol) 및 플루오르화칼륨(100.0 mg, 1.70 mmol)의 용액을 80℃에서 20분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고, 물(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(97/3)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 밝은 황색의 고체로서의 420 mg(94%)의 *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-[6-아세트아미도-3-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 567.2 $[M+H]^+$.

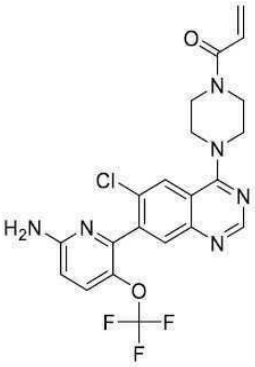
[1438] 단계 5: 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-아민



[1439]

[1440] 염산(5 mL, 메탄올 중의 3 M) 중의 4-[6-클로로-7-[6-아세트아미도-3-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(400.0 mg, 0.70 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(2 mL)로 용해시키고, 생성된 용액의 pH를 탄산칼륨 포화 용액으로 pH = 10으로 조정하였다. 이후, 혼합물을 *n*-부탄올(60 mL × 3)로 추출하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(9:1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 밝은 황색의 고체로서의 150.0 mg(50%)의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 425.1 $[M+H]^+$.

[1441] 단계 6: 1-(4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

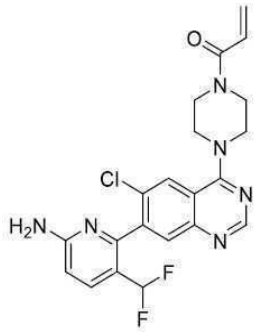


[1442]

[1443] 디클로로메탄(10 mL) 중의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-아민(100.0 mg, 0.24 mmol), HATU(150.0 mg, 0.39 mmol), 프로프-2-엔온산(20.0 mg, 0.28 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(100.0 mg, 0.80 mmol)의 용액을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(20 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×30 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 백색의 고체로서의 68.0 mg(60%)의 1-(4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 479.1 $[M+H]^+$.

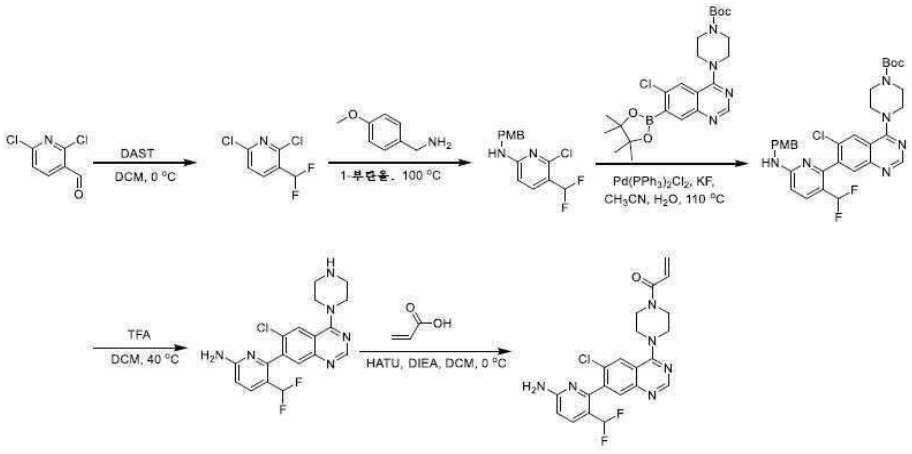
[1444] **실시예 40:** ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.7, 2.0 Hz, 1H), 4.04-4.00 (m, 4H), 3.95-3.92 (m, 4H).

[1445] **실시예 41:** 1-(4-[7-[6-아미노-3-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



[1446]

[1447] **합성 경로**



[1448]

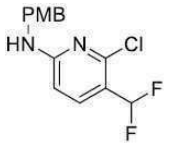
[1449] 단계 1: 2,6-디클로로-3-(디플루오로메틸)피리딘



[1450]

[1451] 디클로로메탄(100 mL) 중의 2,6-디클로로피리딘-3-카브알데하이드(20.00 g, 113.64 mmol)의 용액에 디에틸아미노황 트리플루오라이드(55.27 g, 342.86 mmol)를 첨가하고, 0℃에서 60분 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 400 mL의 탄산나트륨 포화 수성 용액을 첨가하여 켄칭하고, 디클로로메탄(200 mL × 3)으로 추출하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 무색의 오일로서의 15.7 g(70%)의 2,6-디클로로-3-(디플루오로메틸)피리딘을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 198.0 $[M+H]^+$.

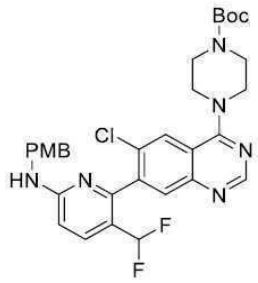
[1452] 단계 2: 6-클로로-5-(디플루오로메틸)-*N*-[(4-메톡시페닐)메틸]피리딘-2-아민



[1453]

[1454] *n*-부탄올(5 mL) 중의 (4-메톡시페닐)메탄아민(459.0 mg, 3.35 mmol) 및 2,6-디클로로-3-(디플루오로메틸)피리딘(600.0 mg, 3.03 mmol)의 용액을 100℃에서 60분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/5)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 황색의 고체로서의 100.0 mg(10%)의 6-클로로-5-(디플루오로메틸)-*N*-[(4-메톡시페닐)메틸]피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 299.1 $[M+H]^+$.

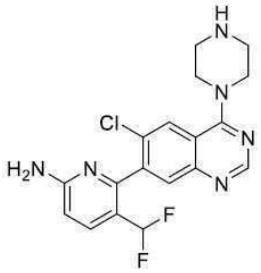
[1455] 단계 3: *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-[3-(디플루오로메틸)-6-[[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]피리딘-2-일]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1456]

[1457] 질소 하에 아세토니트릴(5 mL) 및 물(1 mL) 중의 6-클로로-5-(디플루오로메틸)-*N*-[(4-메톡시페닐)메틸]피리딘-2-아민(300.0 mg, 1.00 mmol), 플루오르화칼륨(116.2 mg, 2.00 mmol), *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(568.0 mg, 1.20 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(70.7 mg, 0.10 mmol)의 용액을 110℃에서 60분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고, 염수(50 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/5)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 백색의 고체로서의 280.0 mg(46%)의 *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-[3-(디플루오로메틸)-6-[[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]피리딘-2-일]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 611.2 $[M+H]^+$.

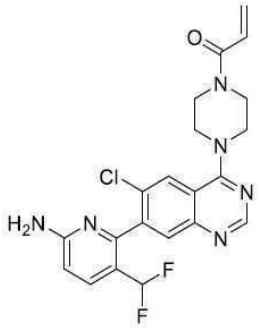
[1458] 단계 4: 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-5-(디플루오로메틸)피리딘-2-아민



[1459]

[1460] 디클로로메탄(2 mL) 및 트리플루오로아세트산(2 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-[3-(디플루오로메틸)-6-[[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]피리딘-2-일]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(280.0 mg, 0.46 mmol)의 용액을 40℃에서 60분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(2 mL)로 용해시키고, 생성된 용액의 pH를 탄산칼륨 포화 용액으로 pH = 10으로 조정하였다. 이후, 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL × 3)로 추출하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/5)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 백색의 고체로서의 150.0 mg(84%)의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-5-(디플루오로메틸)피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 391.1 $[M+H]^+$.

[1461] 단계 5: 1-(4-[7-[6-아미노-3-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

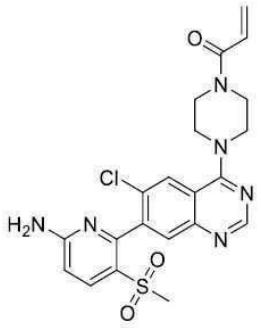


[1462]

[1463] 디클로로메탄(5 mL) 중의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-5-(디플루오로메틸)피리딘-2-아민(100.0 mg, 0.26 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(33.0 mg, 0.26 mmol), HATU(97.44 mg, 0.26 mmol) 및 프로프-2-엔온산(18.48 mg, 0.26 mmol)의 용액을 0℃에서 60분 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(30 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄(1/10)으로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 미정제 생성물을 수득하였다. 이후, 미정제 생성물을 아세토니트릴/물(3/7)로 용리되는 역상 칼럼에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 3.2 mg(3%)의 1-(4-[7-[6-아미노-3-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 445.1 $[M+H]^+$.

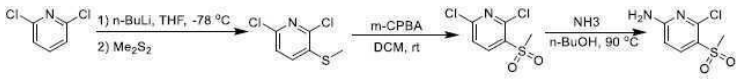
[1464] **실시예 41:** ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, ppm) δ 8.68 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 6.87-6.73 (m, 2H), 6.53-6.16 (m, 2H), 5.81 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.03-3.99 (m, 4H), 3.93-3.91 (m, 4H).

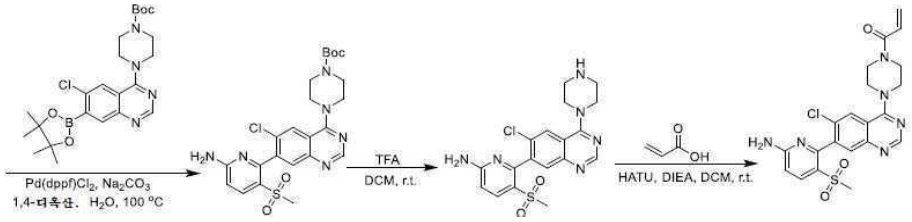
[1465] **실시예 42:** 1-[4-[7-(6-아미노-3-메탄설포닐피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[1466]

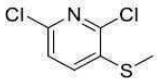
[1467] **합성 경로**





[1468]

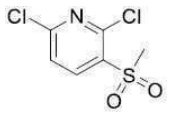
[1469] 단계 1: 2,6-디클로로-3-(메틸설파닐)피리딘



[1470]

[1471] 질소 하에 테트라하이드로푸란(200 mL) 중의 2,6-디클로로피리딘(10.00 g, 67.57 mmol)의 용액에 *n*-부틸리튬(35.0 mL, 81.96 mmol, 헥산 중의 2.5 M 용액)을 천천히 첨가하고, -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, (메틸디설파닐)메탄(6.50 g, 69.00 mmol)을 -78℃에서 천천히 첨가하고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 염화암모늄 포화 용액에 의해 켄칭하고, 진공 하에 농축시키고, 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 물(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/5)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 황색의 오일로서의 5.0 g(38%)의 2,6-디클로로-3-(메틸설파닐)피리딘을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 194.0 $[M+H]^+$.

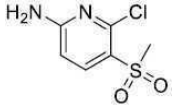
[1472] 단계 2: 2,6-디클로로-3-메탄설포닐피리딘



[1473]

[1474] 디클로로메탄(10 mL) 중의 2,6-디클로로-3-(메틸설파닐)피리딘(1.00 g, 5.15 mmol)의 용액을 첨가하고, *m*-클로로-퍼옥시벤조산(3.50 g, 20.28 mmol)을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 아황산나트륨 포화 용액(40 mL)에 의해 켄칭하고, 디클로로메탄(80 mL × 3)으로 추출하였다. 이후, 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이것은 황색의 고체로서의 1.6 g(미정제)의 2,6-디클로로-3-메탄설포닐피리딘을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 225.9 $[M+H]^+$.

[1475] 단계 3: 6-클로로-5-메탄설포닐피리딘-2-아민

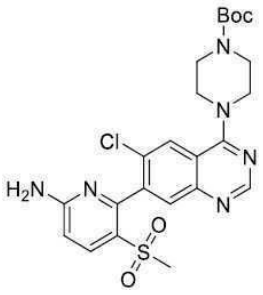


[1476]

[1477] 암모니아 하에 *n*-부탄올(20 mL) 중의 2,6-디클로로-3-메탄설포닐피리딘(1.80 g, 7.96 mmol)의 용액을 90℃에서

1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 황색의 고체로서의 1.50 g(미정제)의 6-클로로-5-메탄설포닐피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 207.0 $[M+H]^+$.

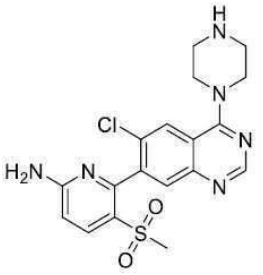
[1478] 단계 4: *tert*-부틸 4-[7-(6-아미노-3-메탄설포닐피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1479]

[1480] 질소 하에 디옥산(10 mL) 및 물(2 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(400.0 mg, 0.84 mmol), 6-클로로-5-메탄설포닐피리딘-2-아민(200.0 mg, 0.97 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드(80.0 mg, 0.10 mmol) 및 탄산나트륨(200.0 mg, 1.89 mmol)의 용액을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 디클로로메탄(100 mL)으로 희석하고, 염수(30 mL × 3)로 세척하였다. 이후, 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(96/4)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 황색의 고체로서의 250 mg(57%)의 *tert*-부틸 4-[7-(6-아미노-3-메탄설포닐피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 519.2 $[M+H]^+$.

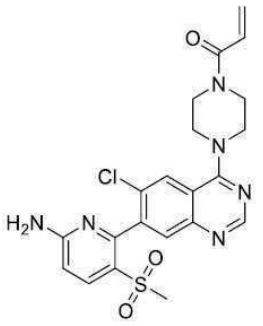
[1481] 단계 5: 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-5-메탄설포닐피리딘-2-아민



[1482]

[1483] 디클로로메탄(10 mL) 및 트리플루오로아세트산(3 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-(6-아미노-3-메탄설포닐피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(240.0 mg, 0.46 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이것은 황색의 오일로서의 200 mg(미정제)의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-5-메탄설포닐피리딘-2-아민을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 419.1 $[M+H]^+$.

[1484] 단계 6: 1-[4-[7-(6-아미노-3-메탄설포닐피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



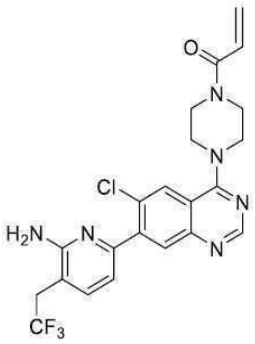
[1485]

[1486] 디클로로메탄(5 mL) 중의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-5-메탄설포닐피리딘-2-아민(100.0 mg 미정제), HATU(110.0 mg, 0.29 mmol), 프로프-2-엔온산(20.0 mg, 0.28 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(60 mg, 0.46 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(20 mL)로 켄칭하고, 디클로로메

탄(3×30 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 40 mg의 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 하기 조건으로 분취용-HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼, XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5 um, 19*150 mm; 이동상, 물(0.05% NH3물) 및 ACN(7분에 28.0% ACN 내지 70.0%); 검출기, UV 220 nm. 이것은 백색의 고체로서의 2.6 mg(2%)의 1-[4-[7-(6-아미노-3-메탄설포닐피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 473.1 $[M+H]^+$.

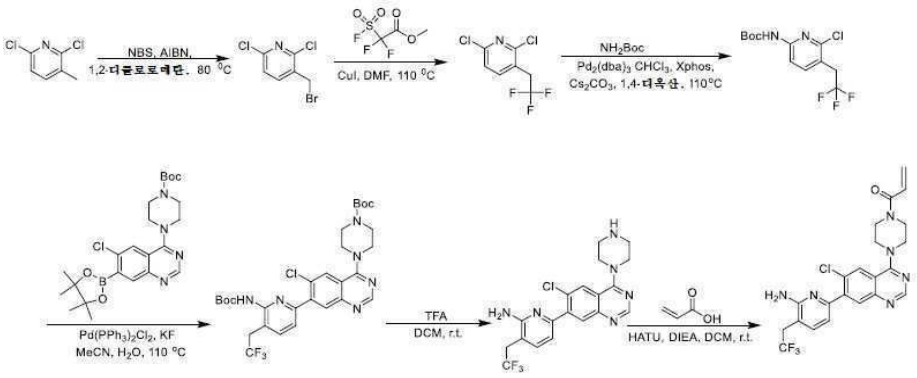
[1487] **실시예 42**: ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.05-3.92 (m, 8H), 2.99 (s, 3H).

[1488] **실시예 43**: 1-(4-[7-[6-아미노-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



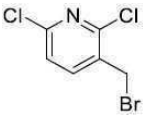
[1489]

[1490] **합성 경로**



[1491]

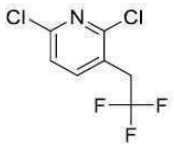
[1492] 단계 1: 3-(브로모메틸)-2,6-디클로로피리딘



[1493]

[1494] 1,2-디클로로에탄(20 mL) 중의 2,6-디클로로-3-메틸피리딘(3.00 g, 18.52 mmol), *2,2'*-아조비스(이소부티로니트릴)(300.0 mg, 1.83 mmol) 및 *N*-브로모숙신이미드(3.50 g, 19.44 mmol)의 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 백색의 고체로서의 2.5 g(56%)의 3-(브로모메틸)-2,6-디클로로피리딘을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 239.9 $[M+H]^+$.

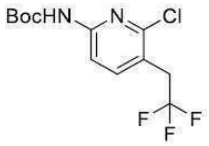
[1495] 단계 2: 2,6-디클로로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘



[1496]

[1497] 질소 하에 *N,N*-디메틸포름아미드(15 mL) 중의 3-(브로모메틸)-2,6-디클로로피리딘(1.00 g, 4.15 mmol), 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트(1.00 g, 5.21 mmol) 및 요오드화제일구리(79.05 mg, 0.42 mmol)의 용액을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 디클로로메탄(100 mL)으로 희석하고, 염수(20 mL × 3)로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르:에틸 아세테이트(50:1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 황색의 오일로서의 560.0 mg(59%)의 2,6-디클로로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 230.0 $[M+H]^+$.

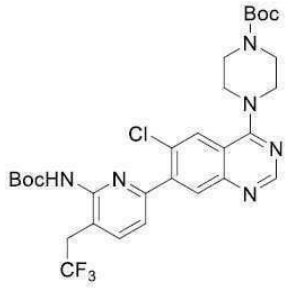
[1498] 단계 3: *tert*-부틸 *N*-[6-클로로-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-일]카바메이트



[1499]

[1500] 질소 하에 1,4-디옥산(20 mL) 중의 2,6-디클로로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘(560.0 mg, 2.44 mmol), *tert*-부틸 카바메이트(570.4 mg, 4.87 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐-클로로포름 부가물(126.0 mg, 0.12 mmol), XantPhos(140.9 mg, 0.24 mmol) 및 탄산세슘(1.59 g, 4.87 mmol)의 용액을 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(50/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 백색의 고체로서의 230.0 mg(30%)의 *tert*-부틸 *N*-[6-클로로-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-일]카바메이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 311.1 $[M+H]^+$.

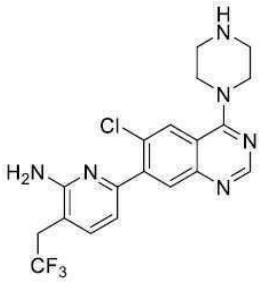
[1501] 단계 4: *tert*-부틸 4-[7-(6-[[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노]-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1502]

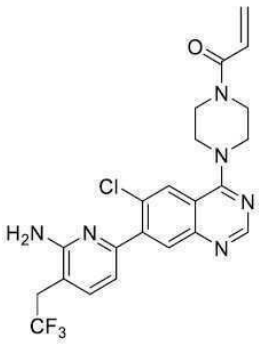
[1503] 질소 하에 아세토니트릴(10 mL) 및 물(1 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[6-클로로-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-일]카바메이트(200.0 mg, 0.64 mmol), *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(305.6 mg, 0.64 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(49.7 mg, 0.07 mmol) 및 플루오르화칼륨(112.2 mg, 1.93 mmol)의 용액을 110℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 황색의 오일로서의 200.0 mg(50%)의 *tert*-부틸 4-[7-(6-[[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노]-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 623.2 $[M+H]^+$.

[1504] 단계 5: 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-아민

[1505] 

[1506] 트리플루오로아세트산(2 mL) 및 디클로로메탄(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-(6-[[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노]-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(100.0 mg, 0.16 mmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 황색의 오일로서의 100 mg(미정제)의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 423.1 $[M+H]^+$.

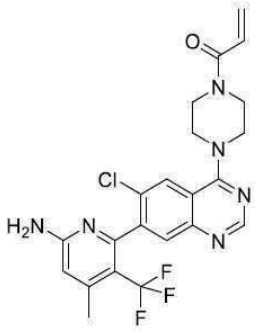
[1507] 단계 6: 1-(4-[7-[6-아미노-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[1508] 

[1509] 디클로로메탄(4 mL) 중의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-아민(60.0 mg 미정제), 프로프-2-엔온산(10.2 mg, 0.14 mmol), HATU(64.7 mg, 0.17 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(36.7 mg, 0.28 mmol)의 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(20 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×20 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 백색의 고체로서의 22.0 mg(33%)의 1-(4-[7-[6-아미노-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 477.1 $[M+H]^+$.

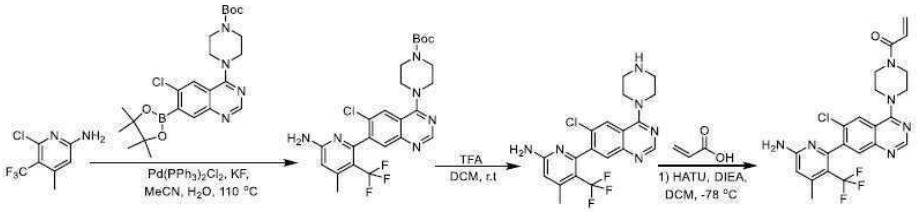
[1510] **실시예 43**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8.80 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 5.12 (brs, 2H), 3.94-3.85 (m, 8H), 3.34-2.99 (m, 2H).

[1511] **실시예 44**: 1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



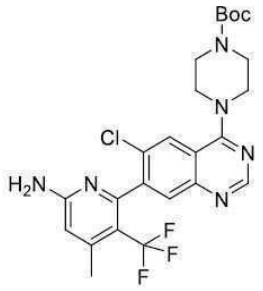
[1512]

[1513] **합성 경로**



[1514]

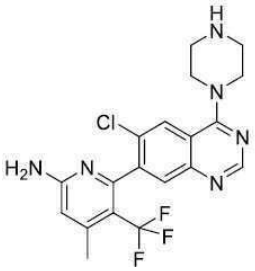
[1515] 단계 1: *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1516]

[1517] 질소 하에 아세토니트릴(50 mL) 및 물(5 mL) 중의 6-클로로-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(2.00 g, 9.50 mmol), *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(5.40 g, 11.42 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(666.6 mg, 0.95 mmol) 및 플루오르화칼륨(1.60 g, 28.50 mmol)의 용액을 100℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 고체를 여과시켰다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 황색의 고체로서의 3.1 g(62%)의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 523.2 $[M+H]^+$.

[1518] 단계 2: 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

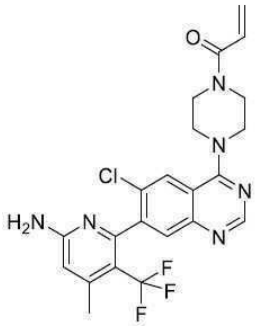


[1519]

[1520] 트리플루오로아세트산(20 mL) 및 디클로로메탄(100 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(4.00 g, 7.67 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 황색의 오일로서의 4.10 g(미정제)의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 수득하였다. ^{1}H NMR

(400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.70 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.95-3.81 (m, 4H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.46 (s, 3H) LC-MS (ESI, m/z): 423.1 $[M+H]^+$.

[1521] 단계 3: 1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

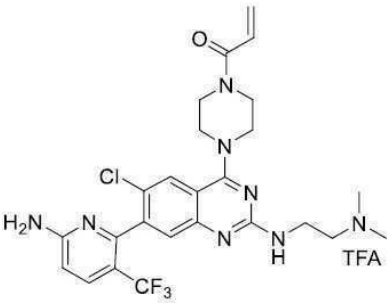


[1522]

[1523] 디클로로메탄(50 mL) 중의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(3.00 g, 7.10 mmol), 프로프-2-엔온산(600.3 mg, 8.33 mmol), HATU(4.20 g, 11.05 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(4.60 g, 35.47 mmol)의 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(50 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×80 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 미정제 생성물을 수득하였다. 이후, 미정제 생성물을 역상 크로마토그래피(물 중의 아세토니트릴 0% 내지 40%/0.1% 중탄산암모늄)에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 2.1 g(62%)의 1-(4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 477.1 $[M+H]^+$.

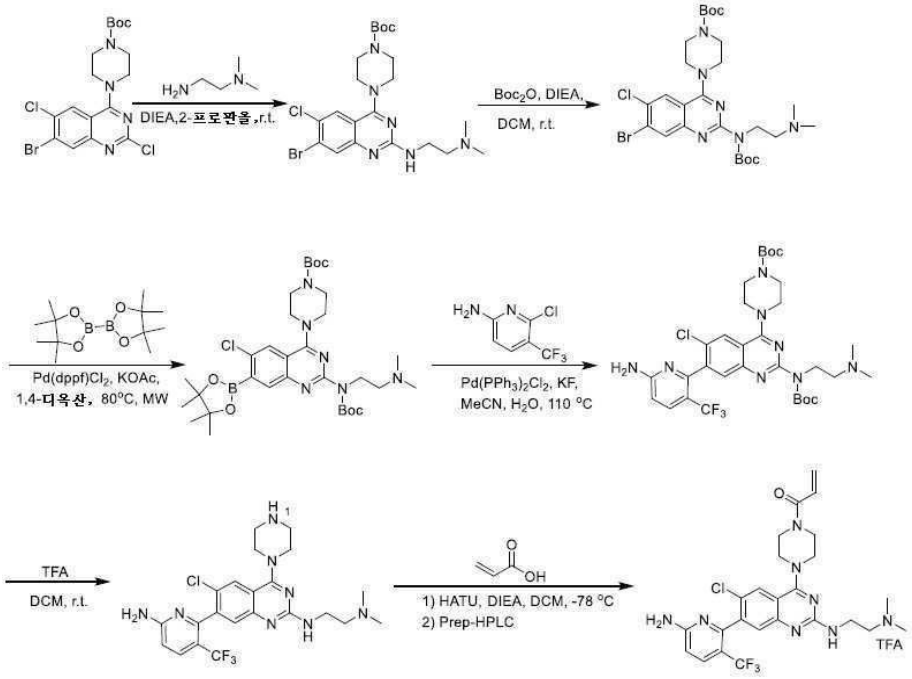
[1524] **실시예 44**: ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.03-3.91 (m, 8H), 2.48-2.46 (m, 3H).

[1525] **실시예 45**: 1-(4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온.트리플루오로아세트산 염



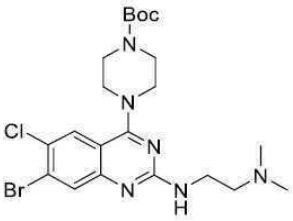
[1526]

[1527] **합성 경로**



[1528]

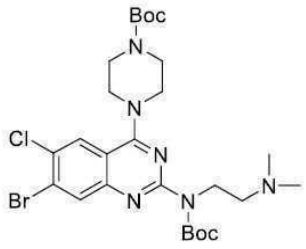
[1529] 단계 1: *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[1530]

[1531] 2-프로판올(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(4.00 g, 8.65 mmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(2.20 g, 17.38 mmol) 및(2-아미노에틸)디메틸아민(3.80 g, 43.40 mmol)의 용액을 25℃에서 3일 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 고체로서의 2.70 g(미정제)의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 513.1 $[M+H]^+$.

[1532] 단계 2: *tert*-부틸 4-(7-브로모-2-[[(*tert*-부톡시)카보닐][2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

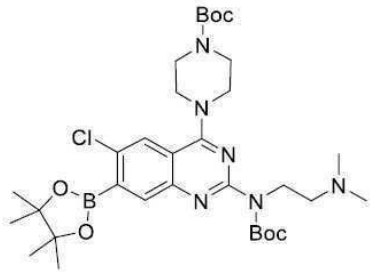


[1533]

[1534] 디클로로메탄(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(2.70 g 미정제), 디-*tert*-부틸 디카보네이트(1.70 g, 7.88 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(1.40 g, 10.52 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 황색의 고체로서의 1.50 g(46%)의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-2-[[(*tert*-부톡시)카보닐][2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-6-클로로퀴나졸린-4-

일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 613.2 $[M+H]^+$.

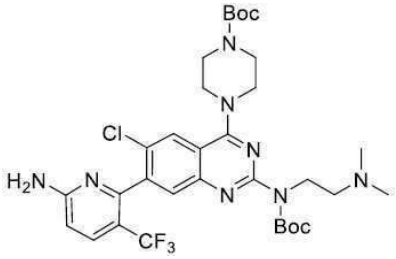
[1535] 단계 3: *tert*-부틸 4-(2-[[(*tert*-부톡시)카보닐][2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[1536]

[1537] 질소 하에 1,4-디옥산(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-2-[[(*tert*-부톡시)카보닐][2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-6-클로로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(500.0 mg, 0.81 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(1.00 g, 4.08 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드(66.7 mg, 0.09 mmol), 아세트산칼륨(240.2 mg, 2.45 mmol)의 용액을 마이크로파 조사로 80℃에서 2시간 동안 조사하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하였다. 이후, 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 어두운 적색의 고체로서의 480 mg(미정제)의 *tert*-부틸 4-(2-[[(*tert*-부톡시)카보닐][2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 661.4 $[M+H]^+$.

[1538] 단계 4: *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-2-[[(*tert*-부톡시)카보닐][2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1539]

[1540] 질소 하에 아세토니트릴(10 mL) 및 물(2 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(2-[[(*tert*-부톡시)카보닐][2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(500.0 mg, 0.76 mmol), 플루오르화칼륨(88.0 mg, 1.52 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(53.18 mg, 0.08 mmol) 및 6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(178.0 mg, 0.91 mmol)의 용액을 110℃에서 60분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 흑색의 고체로서의 200.0 mg(38%)의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-2-[[(*tert*-부톡시)카보닐][2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 695.3 $[M+H]^+$.

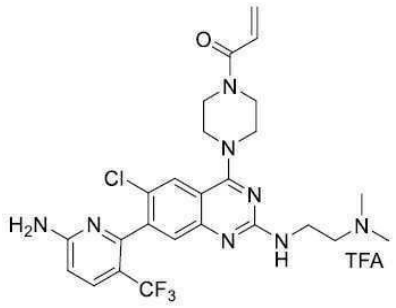
[1541] 단계 5: 6-(6-클로로-2-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[1542]

[1543] 디클로로메탄(8 mL) 및 트리플루오로아세트산(2 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-2-[[(*tert*-부톡시)카보닐][2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(200.0 mg, 0.29 mmol)의 용액을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 200.0 mg(미정제)의 6-(6-클로로-2-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 495.2 $[M+H]^+$.

[1544] 단계 6: 1-(4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온; 트리플루오로아세트산 염



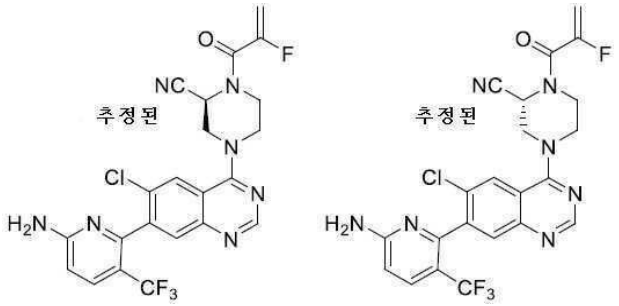
[1545]

[1546] 디클로로메탄(10 mL) 중의 6-(6-클로로-2-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(150.0 mg, 0.30 mmol), HATU(138.4 mg, 0.36 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(469.8 mg, 3.63 mmol) 및 프로프-2-엔온산(21.9 mg, 0.30 mmol)의 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 물(60 mL)에 의해 켄칭하고, 디클로로메탄(100 mL × 3)으로 추출하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 미정제 생성물을 수득하였다. 이후, 미정제 생성물을 하기 조건으로 분취용-HPLC에 의해 정제하여서: 칼럼: XSelect CSH Prep C18 OBD 칼럼, 5 um, 19*150 mm; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 7분에 15% B 내지 26% B; 254/220 nm; Rt: 5.92분, 백색의 고체로서의 22.5 mg(11%)의 1-(4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-2-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온; 트리플루오로아세트산을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 549.2 $[M+H]^+$.

[1547] **실시예 45:** ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.84-6.75 (m, 2H), 6.31 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.31 (brs, 4H), 4.04-3.92 (m, 6H), 3.49 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H).

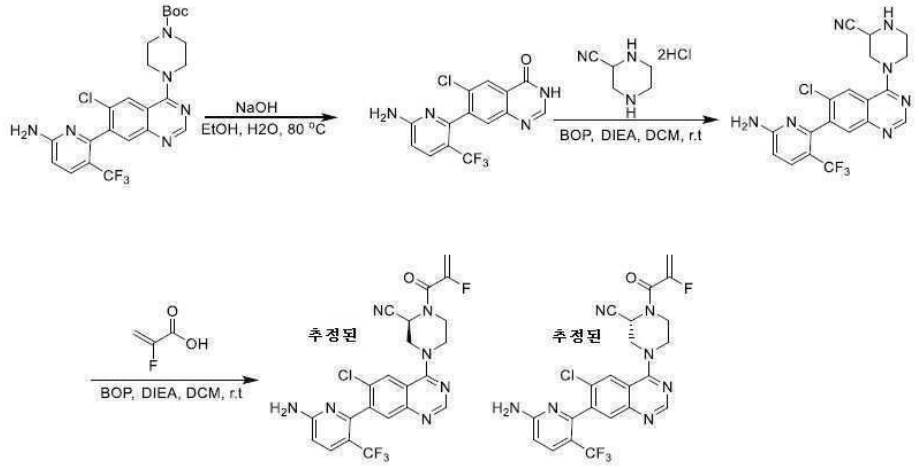
[1548] **실시예 46a:** (2*S*)-4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]-1-(2-플루오로프로프-2-에노일)피페라진-2-카보니트릴

[1549] **실시예 46b:** (2*R*)-4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]-1-(2-플루오로프로프-2-에노일)피페라진-2-카보니트릴



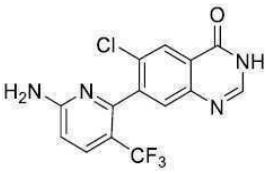
[1550]

[1551] **합성 경로**



[1552]

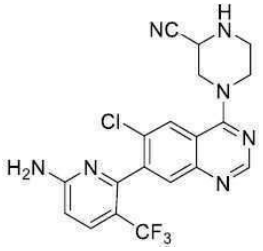
[1553] 단계 1: 7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-3,4-디하이드로퀴나졸린-4-온



[1554]

[1555] 에탄올(10 mL) 및 물(1 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(500.0 mg, 0.98 mmol) 및 수산화나트륨(80.0 mg, 2.00 mmol)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액의 pH를 1,4-디옥산 용액 중의 염산으로 pH = 7.0으로 조정하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 150.0 mg(45%)의 7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-3,4-디하이드로퀴나졸린-4-온을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 341.0 $[M+H]^+$.

[1556] 단계 2: 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-2-카보니트릴



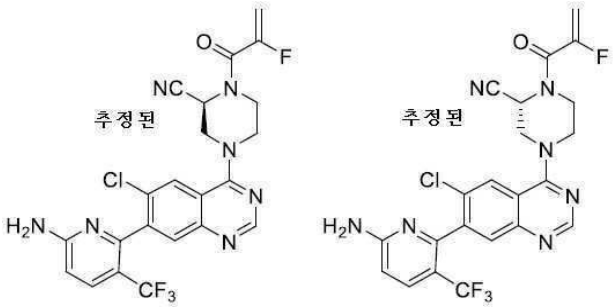
[1557]

[1558] 디클로로메탄(10 mL) 중의 피페라진-2-카보니트릴(94.0 mg, 0.85 mmol), 7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-3,4-디하이드로퀴나졸린-4-온(150.0 mg, 0.44 mmol), BOP(234.0 mg, 0.53 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.4 mL, 2.42 mmol)의 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 농축시키고, 디클로로메탄(150 mL)으로 희석하고, 염수(50 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하

여 백색의 고체로서의 70.0 mg(37%)의 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-2-카보니트릴을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 434.1 $[M+H]^+$.

[1559] 단계 3: (2*S*)-4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]-1-(2-플루오로프로프-2-에노일)피페라진-2-카보니트릴 및

[1560] (2*R*)-4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]-1-(2-플루오로프로프-2-에노일)피페라진-2-카보니트릴

[1561] 

[1562] 디클로로메탄(5 mL) 중의 4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-2-카보니트릴(70.0 mg, 0.16 mmol), 2-플루오로프로프-2-엔온산(15.0 mg, 0.17 mmol), BOP(85.0 mg, 0.19 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(62.0 mg, 0.48 mmol)의 용액을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물(20 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×30 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 이후, 미정제 생성물을 하기 조건으로 분취용-HPLC에 의해 제조하였다: 칼럼: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 10분에 30% B 내지 70% B; 254 nm. 생성물을 하기 조건(분취용-HPLC-009)으로 키랄-분취용-HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼, CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 um; 이동상, Hex--HPLC 및 에탄올-HPLC(10분에 40% 에탄올--HPLC 유지); 검출기, UV 220/254 nm. 이것은 백색의 고체로서의 5.6 mg(7%)의 (2*S*)-4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]-1-(2-플루오로프로프-2-에노일)피페라진-2-카보니트릴(추정)을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 506.1 $[M+H]^+$ 그리고 백색의 고체로서의 6.0 mg(7%)의 (2*R*)-4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]-1-(2-플루오로프로프-2-에노일)피페라진-2-카보니트릴(추정)을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 506.1 $[M+H]^+$.

[1563] **실시예 46a:** ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 5.67 (brs, 1H), 5.55 (dd, *J* = 4.0, 1.3 Hz, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.71 (dq, *J* = 14.1, 2.3 Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.83 (brs, 1H), 3.72 (ddd, *J* = 13.9, 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H).

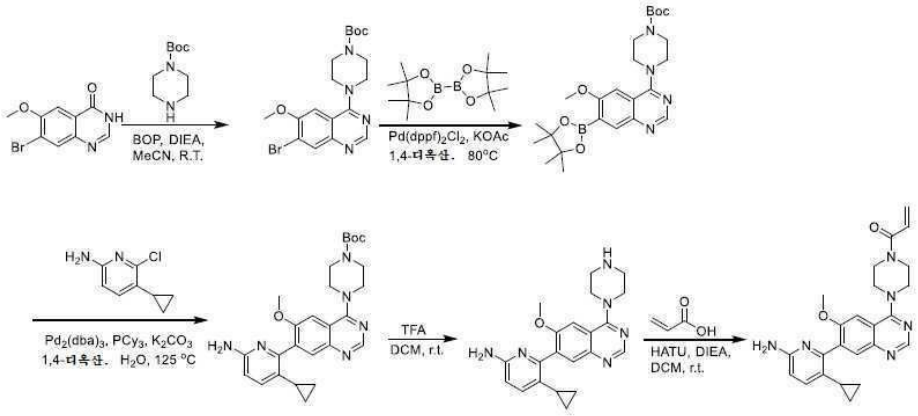
[1564] **실시예 46b:** ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 5.67 (brs, 1H), 5.55 (dd, *J* = 4.0, 1.3 Hz, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.71 (dq, *J* = 14.1, 2.3 Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.83 (brs, 1H), 3.72 (ddd, *J* = 13.9, 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H).

[1565] **실시예 47:** 1-[4-[7-(6-아미노-3-사이클로프로필피리딘-2-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[1566]

[1567] **합성 경로**



[1568]

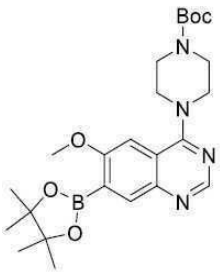
[1569] 단계 1: *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-메톡시퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[1570]

[1571] 아세토니트릴(120 mL) 중의 7-브로모-6-메톡시-3,4-디하이드로퀴나졸린-4-온(5.00 g, 19.60 mmol), *tert*-부틸 피페라진-1-카복실레이트(7.30 g, 39.19 mmol), BOP(17.30 g, 39.21 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(5.07 g, 39.23 mmol)의 용액을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트(150 mL)로 희석하고, 염수(40 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하였다. 이것은 황색의 고체로서의 5.00 g(60%)의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-메톡시퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 506.1 $[M+H]^+$.

[1572] 단계 2: *tert*-부틸 4-[6-메톡시-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트

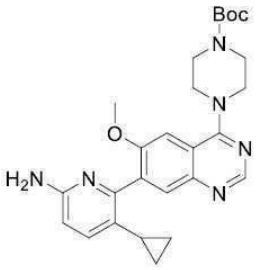


[1573]

[1574] 질소 하에 1,4-디옥산(100 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-메톡시퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

(2.00 g, 4.73 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(4.80 g, 18.90 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드(139.3 mg, 0.24 mmol), 아세트산칼륨(927.4 mg, 9.45 mmol)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 농축시키고, 에틸 아세테이트(150 mL)로 희석하고, 염수(40 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하였다. 이것은 황색의 고체로서의 700.0 mg(31%)의 *tert*-부틸 4-[6-메톡시-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 471.3 $[M+H]^+$.

[1575] 단계 3: *tert*-부틸 4-[7-(6-아미노-3-사이클로프로필피리딘-2-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1576]

[1577] 질소 하에 디옥산(5 mL) 및 물(1 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[6-메톡시-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(200.0 mg, 0.43 mmol), 6-클로로-5-사이클로프로필피리딘-2-아민(71.6 mg, 0.43 mmol), $Pd_2(dba)_3$(19.5 mg, 0.02 mmol), 트리사이클로헥실 포스핀(12.0 mg, 0.04 mmol) 및 탄산칼륨(117.5 mg, 0.85 mmol)의 용액을 110℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하였다. 이것은 미백색의 오일로서의 100.0 mg(49%)의 *tert*-부틸 4-[7-(6-아미노-3-사이클로프로필피리딘-2-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 477.3 $[M+H]^+$.

[1578] 단계 4: 5-사이클로프로필-6-[6-메톡시-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]피리딘-2-아민



[1579]

[1580] 트리플루오로아세트산(2 mL) 및 디클로로메탄(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-(6-아미노-3-사이클로프로필피리딘-2-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(100.0 mg, 0.21 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이것은 황색의 오일로서의 100 mg(미정제)의 5-사이클로프로필-6-[6-메톡시-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]피리딘-2-아민을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 377.2 $[M+H]^+$.

[1581] 단계 5: 1-[4-[7-(6-아미노-3-사이클로프로필피리딘-2-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

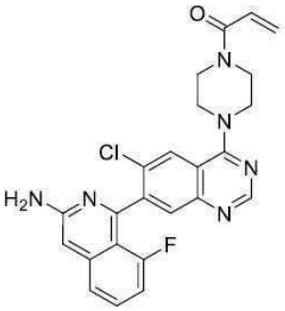


[1582]

[1583] 디클로로메탄(5 mL) 중의 5-사이클로프로필-6-[6-메톡시-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]피리딘-2-아민(50.0 mg, 0.13 mmol), 프로프-2-엔온산(10.0 mg, 0.14 mmol), HATU(60.6 mg, 0.16 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(20.6 mg, 0.16 mmol)의 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 (1 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(150 mL)으로 희석하고, 염수(40 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하였다. 이것은 백색의 고체로서의 19.6 mg(34%)의 1-[4-[7-(6-아미노-3-사이클로프로필피리딘-2-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 431.2 $[M+H]^+$.

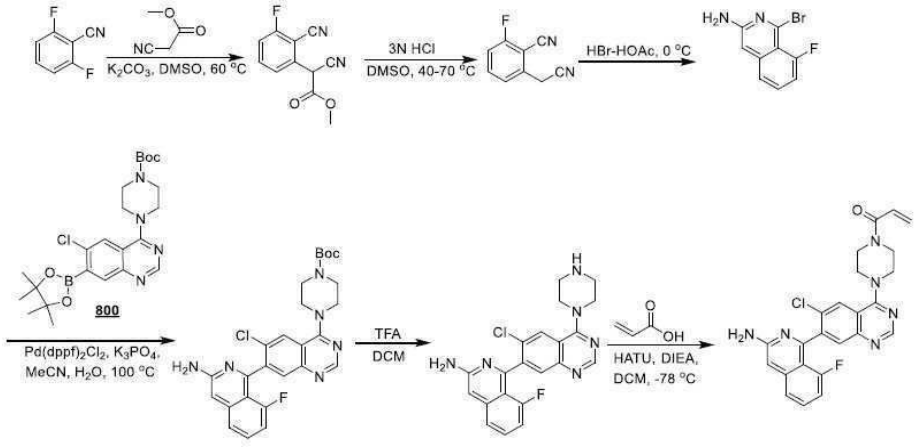
[1584] **실시예 47:** ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.77 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.66 (dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.65 (brs, 2H), 3.92-3.78 (m, 11H), 1.65-1.55 (m, 1H), 0.69-0.66 (m, 2H), 0.55-0.49 (m, 2H).

[1585] **실시예 48** 1-[4-[7-(3-아미노-8-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



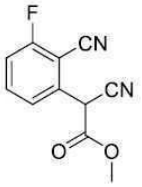
[1586]

[1587] **합성 경로**



[1588]

[1589] 단계 1: 메틸 2-시아노-2-(2-시아노-3-플루오로페닐)아세테이트



[1590]

[1591] DMSO(50 mL) 중의 2,6-디플루오로벤조니트릴(10.00 g, 71.89 mmol), 메틸 2-시아노아세테이트(7.50 g, 75.69 mmol) 및 탄산칼륨(20.00 g, 144.71 mmol)의 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 물(100 mL)로 희석하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 이것은 황색의 고체로서의 11.5 g(73%)의 메틸 2-시아노-2-(2-시아노-3-플루오로페닐)아세테이트를 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 219.0 $[M+H]^+$.

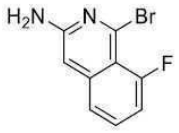
[1592] 단계 2: 2-(시아노메틸)-6-플루오로벤조니트릴



[1593]

[1594] DMSO(8 mL) 및 염화수소 용액(6 M)(2 mL) 중의 메틸 2-시아노-2-(2-시아노-3-플루오로페닐)아세테이트(1.00 g, 4.58 mmol)의 용액을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액의 pH를 탄산나트륨 용액으로 pH = 9.0으로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 이것은 회색의 고체로서의 700.0 mg(95%)의 2-(시아노메틸)-6-플루오로벤조니트릴을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 161.0 $[M+H]^+$.

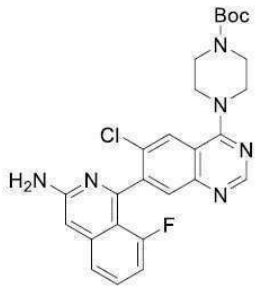
[1595] 단계 3: 1-브로모-8-플루오로이소퀴놀린-3-아민



[1596]

[1597] HBr/AcOH(40%)(15 mL) 중의 2-(시아노메틸)-6-플루오로벤조니트릴(3.00 g, 18.73 mmol)의 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액의 pH를 탄산나트륨 포화 수성 용액으로 pH = 8.0으로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 이것은 밝은 황색의 고체로서의 1.70 g(38%)의 1-브로모-8-플루오로이소퀴놀린-3-아민을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 241.0 $[M+H]^+$.

[1598] 단계 4: *tert*-부틸 4-[7-(3-아미노-8-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트

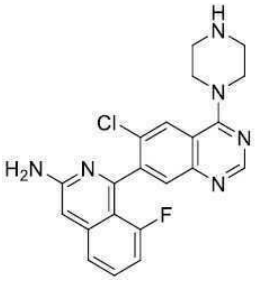


[1599]

[1600] 아세토니트릴(10 mL) 및 물(0.2 mL) 중의 4-[6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(1.2 g, 2.48 mmol), 1-브로모-8-플루오로이소퀴놀린-3-아민(600.0 mg, 2.49 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(183.0 mg, 0.25 mmol) 및 K_3PO_4(1.00 g, 4.71 mmol)의 현탁액을 100℃에서 60분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 농축시키고, 에틸 아세테이트(250 mL)로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카겔 칼럼에 의해 정제하여 갈색의 고체로서의 200.0 mg(9%)의 *tert*-부틸 4-[7-(3-아미노-8-플루오로이소퀴놀린-

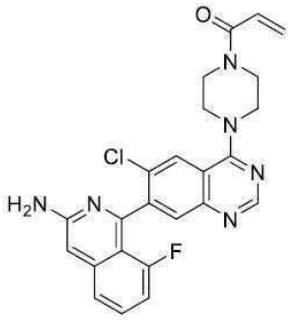
1-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 509.2 $[M+H]^+$.

[1601] 단계 5: 1-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-8-플루오로이소퀴놀린-3-아민

[1602] 

[1603] 트리플루오로아세트산(2 mL) 및 디클로로메탄(6 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-(3-아미노-8-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(200.0 mg, 0.39 mmol)의 용액을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시켰다. 이것은 갈색의 오일로서의 300 mg(미정제)의 1-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-8-플루오로이소퀴놀린-3-아민을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 409.2 $[M+H]^+$.

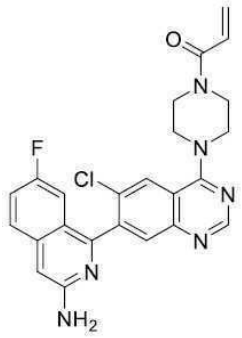
[1604] 단계 6: 1-[4-[7-(3-아미노-8-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

[1605] 

[1606] 디클로로메탄(5 mL) 중의 1-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-8-플루오로이소퀴놀린-3-아민(100.0 mg 미정제), 프로프-2-엔온산(53.0 mg, 0.73 mmol), HATU(109.0 mg, 0.29 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(155.0 mg, 1.20 mmol)의 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 물(1 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(150 mL)으로 희석하고, 염수(40 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 하기 조건으로 분취용-HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 10분에 30% B 내지 70% B; 254nm. 이것은 밝은 황색의 고체로서의 9.1 mg(8%)의 1-[4-[7-(3-아미노-8-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 463.1 $[M+H]^+$.

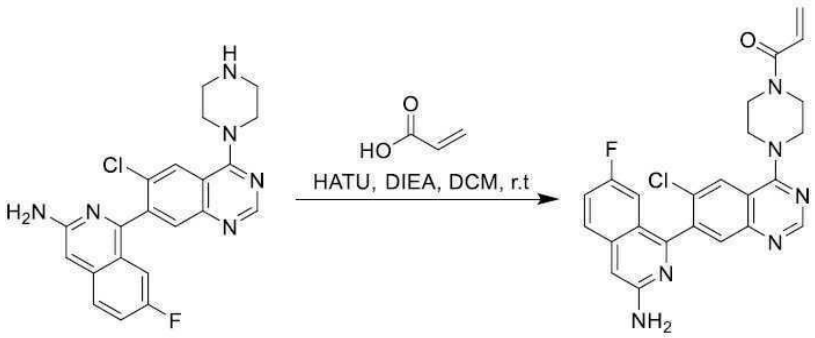
[1607] **실시예 48:** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.69 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 6.89-6.76 (m, 3H), 6.35 (s, 2H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.88 (brs, 6H), 3.79 (brs, 2H).

[1608] **실시예 49:** 1-[4-[7-(3-아미노-7-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



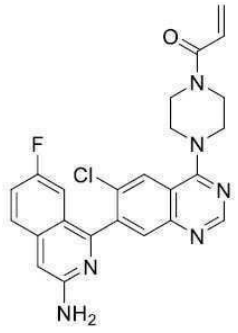
[1609]

[1610] **합성 경로**



[1611]

[1612] 단계 1: 1-[4-[7-(3-아미노-7-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

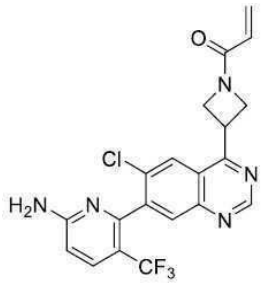


[1613]

[1614] 디클로로메탄(5 mL) 중의 1-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-7-플루오로이소퀴놀린-3-아민(100.0 mg, 0.24 mmol), HATU(111.6 mg, 0.29 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(63.2 mg, 0.49 mmol) 및 프로프-2-엔온산(17.6 mg, 0.25 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 물(1 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(150 mL)으로 희석하고, 염수(40 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 하기 조건으로 분취용-HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 10분에 30% B 내지 70% B; 254nm. 이것은 황색의 고체로서의 3.8 mg(3%)의 1-[4-[7-(3-아미노-7-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 463.1 $[M+H]^+$.

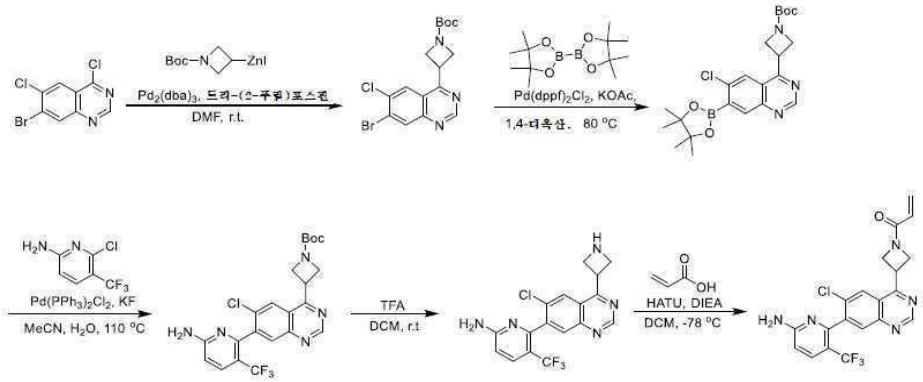
[1615] **실시예 49:** ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.70 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.85 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 4H), 3.96-3.93 (m, 4H).

[1616] **실시예 50:** 1-(3-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온



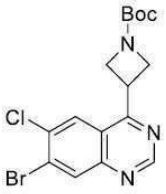
[1617]

[1618] **합성 경로**



[1619]

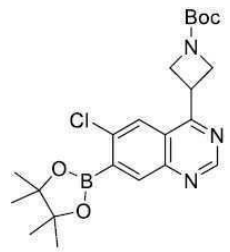
[1620] 단계 1: *tert*-부틸 3-(7-브로모-6-클로로퀴나졸린-4-일)아제티딘-1-카복실레이트



[1621]

[1622] 질소 하에 *N*,*N*-디메틸포름아미드(30 mL) 중의 7-브로모-4,6-디클로로퀴나졸린(6.00 g, 21.59 mmol), [1-[(*tert*-부톡시)카보닐]아제티딘-3-일](요오도)아연(30 mL, 15.49 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐-클로로포름 부가물(998.0 mg, 0.96 mmol) 및 트리-2-푸릴포스핀(500.0 mg, 2.15 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출하고, 염수(100 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/5)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 밝은 황색의 고체로서의 3.3 g(42%)의 *tert*-부틸 3-(7-브로모-6-클로로퀴나졸린-4-일)아제티딘-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 398.0 $[M+H]^+$.

[1623] 단계 2: *tert*-부틸 3-[6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]아제티딘-1-카복실레이트

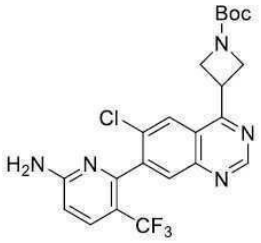


[1624]

[1625] 질소 하에 1,4-디옥산(30 mL) 중의 *tert*-부틸 3-(7-브로모-6-클로로퀴나졸린-4-일)아제티딘-1-카복실레이트(2.00 g, 5.02 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드(400.6 mg, 0.55 mmol), 아세트산칼륨(1.48 g, 15.08 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(3.88 g, 15.28 mmol)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농

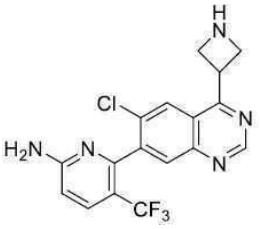
축시키고, 디클로로메탄(150 mL)으로 희석하였다. 여과 후, 여과액을 수집하고, 진공 하에 농축시키고, 석유 에테르(10 mL × 3)로 세척하였다. 이것은 갈색의 고체로서의 1.4 g(미정제)의 *tert*-부틸 3-[6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]아제티딘-1-카복실레이트를 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 446.2 $[M+H]^+$.

[1626] 단계 3: *tert*-부틸 3-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]아제티딘-1-카복실레이트

[1627] 

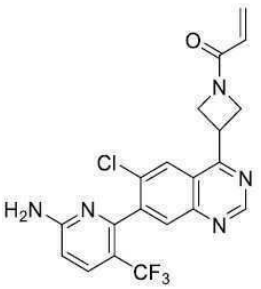
[1628] 질소 하에 아세토니트릴(20 mL) 및 물(5 mL) 중의 *tert*-부틸 3-[6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]아제티딘-1-카복실레이트(1.40 g, 3.14 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(220.5 mg, 0.31 mmol), 플루오르화칼륨(380.0 mg, 6.54 mmol) 및 6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(620.0 mg, 3.15 mmol)의 용액을 110℃에서 60분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하였다. 이것은 어두운 적색의 고체로서의 600.0 mg(40%)의 *tert*-부틸 3-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]아제티딘-1-카복실레이트를 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 480.1 $[M+H]^+$.

[1629] 단계 4: 6-[4-(아제티딘-3-일)-6-클로로퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

[1630] 

[1631] 트리플루오로아세트산(5 mL) 및 디클로로메탄(15 mL) 중의 *tert*-부틸 3-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]아제티딘-1-카복실레이트(300.0 mg, 0.63 mmol)의 용액을 25℃에서 20분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시켰다. 이것은 어두운 적색의 고체로서의 320 mg(미정제)의 6-[4-(아제티딘-3-일)-6-클로로퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 380.1 $[M+H]^+$.

[1632] 단계 5: 1-(3-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

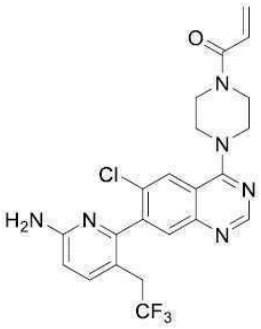
[1633] 

[1634] 디클로로메탄(15 mL) 중의 6-[4-(아제티딘-3-일)-6-클로로퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(300.0 mg, 0.79 mmol), HATU(300.8 mg, 0.79 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(408.4 mg, 3.16 mmol) 및 프로

프-2-엔온산(57.0 mg, 0.79 mmol)의 용액을 -78℃에서 60분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 물(1 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하였다. 이후, 미정제 생성물을 하기 조건으로 분취용-HPLC에 의해 정제하여서: 칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼 30×150 mm 5 um; 이동상 A: 물(10 MMOL/L의 NH4HCO3), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분에 20% B 내지 50% B; 254/220 nm; Rt: 6.62분, 백색의 고체로서의 141.2 mg(41%)의 1-(3-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 434.1 $[M+H]^+$.

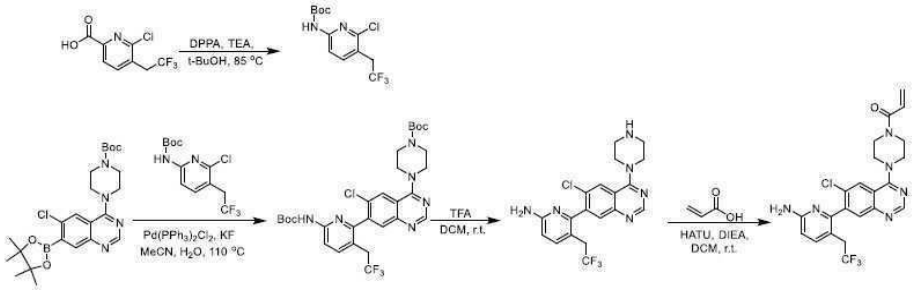
[1635] **실시예 50:** ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 9.33 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 9.0, 1.1 Hz, 1H), 6.47-6.38 (m, 1H), 6.29 (dd, *J* = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.78 (ddd, *J* = 10.2, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.00-4.88 (m, 2H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.64-4.50 (m, 2H).

[1636] **실시예 51**: 1-[4-[7-[6-아미노-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[1637]

[1638] **합성 경로**



[1639]

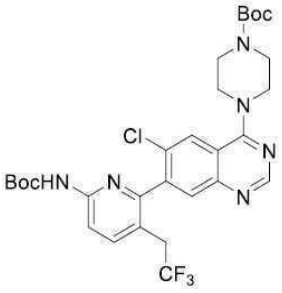
[1640] 단계 1: *tert*-부틸 *N*-[6-클로로-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2-피리딜]카바메이트



[1641]

[1642] 2-메틸-1-프로판올(10 mL) 중의 6-클로로-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-카복실산(300.0 mg, 1.25 mmol), 디페닐포스포릴 아지드(0.27 mL, 1.25 mmol) 및 트리에틸아민(0.17 mL, 1.25 mmol)의 용액을 85℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용매를 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(90/10)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 *tert*-부틸 *N*-[6-클로로-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2-피리딜]카바메이트(100.0 mg, 0.32 mmol, 25.7% 수율)를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 311.1 $[M+H]^+$.

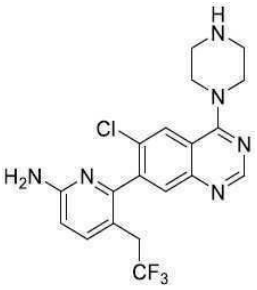
[1643] 단계 2: *tert*-부틸 4-[7-[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1644]

[1645] 질소 하에 아세토니트릴(3 mL) 및 물(0.5 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(183.4 mg, 0.39 mmol), *tert*-부틸 *N*-[6-클로로-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2-피리딜]카바메이트(100.0 mg, 0.32 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(ii)디클로라이드(22.7 mg, 0.03 mmol) 및 플루오르화칼륨(56.0 mg, 0.97 mmol)의 용액을 110℃에서 20분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(95/5)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 고체로서의 *tert*-부틸 4-[7-[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(80 mg, 0.13 mmol, 39.9% 수율)를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 623.1 $[M+H]^+$.

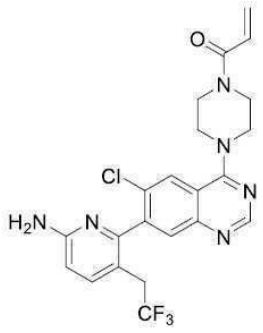
[1646] 단계 3: 6-(6-클로로-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-아민



[1647]

[1648] TFA(2 mL) 및 디클로로메탄(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(50.0 mg, 0.08 mmol)의 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용매를 진공 하에 농축시켰다. 재료를 추가 정제 없이 다음 단계에 넘겼다. LC-MS (ESI, m/z): 423.1 $[M+H]^+$.

[1649] 단계 4: 1-[4-[7-[6-아미노-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



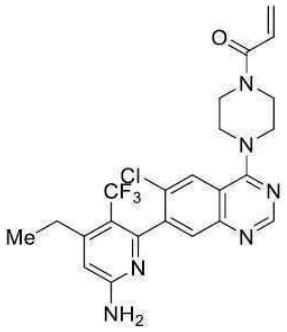
[1650]

[1651] 디클로로메탄(5 mL) 중의 6-(6-클로로-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-아민(50.0 mg, 0.12 mmol), 아크릴산(8.5 mg, 0.12 mmol), HATU(54.0 mg, 0.14 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(22.9 mg, 0.18 mmol)의 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 물(1 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(95/5)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 1-[4-[7-[6-아미노-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나

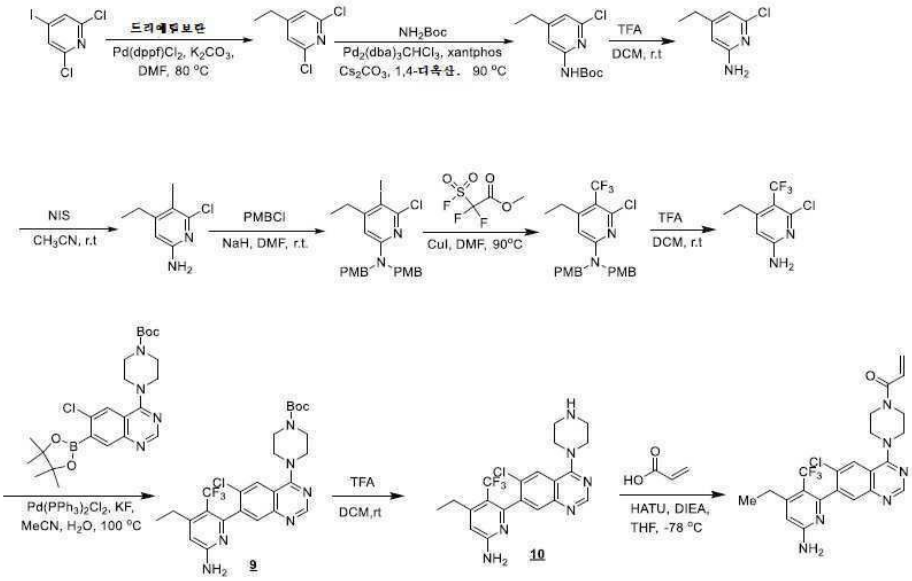
졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(7.6 mg, 13.5% 수율)을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 477.1 $[M+H]^+$.

[1652] **실시예 51**: ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.06-4.01 (m, 4H), 3.98-3.93 (m, 4H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.16-3.00 (m, 1H).

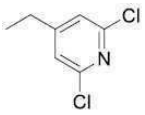
[1653] **실시예 52**: 1-[4-[7-[6-아미노-4-에틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

[1654] 

[1655] **합성 경로**

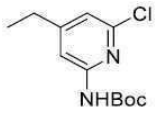
[1656] 

[1657] 단계 1: 2,6-디클로로-4-에틸피리딘

[1658] 

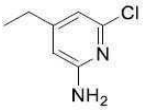
[1659] 질소 하에 *N*,*N*-디메틸포름아미드(80 mL) 중의 2,6-디클로로-4-요오도피리딘(10.00 g, 36.51 mmol), 트리에틸보란(36.0 mL, 36.00 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드(2.67 g, 3.65 mmol) 및 탄산칼륨(10.00 g, 72.36 mmol)의 용액을 80℃에서 60분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(150 mL × 3)로 추출하고, 염수(150 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(3/97)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 고체로서의 6.3 g(98%)의 2,6-디클로로-4-에틸피리딘을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 176.0 $[M+H]^+$.

[1660] 단계 2: *tert*-부틸 N-(6-클로로-4-에틸피리딘-2-일)카바메이트

[1661] 

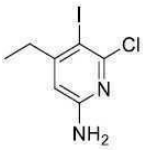
[1662] 1,4-디옥산(50 mL) 중의 2,6-디클로로-4-에틸피리딘(3.00 g, 17.04 mmol), *tert*-부틸 카바메이트(2.20 g, 18.78 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐-클로로포름 부가물(880.0 mg, 0.85 mmol), XantPhos(985.0 mg, 1.70 mmol) 및 탄산세슘(11.00 g, 33.76 mmol)의 용액을 90℃에서 60분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시키고, 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/10)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하였다. 이것은 고체로서의 3.3 g(69%)의 *tert*-부틸 *N*-(6-클로로-4-에틸피리딘-2-일)카바메이트를 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 257.1 $[M+H]^+$.

[1663] 단계 3: 6-클로로-4-에틸피리딘-2-아민

[1664] 

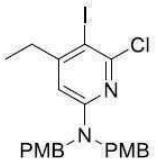
[1665] 트리플루오로아세트산(20 mL) 및 디클로로메탄(70 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(6-클로로-4-에틸피리딘-2-일)카바메이트(3.00 g, 11.68 mmol)의 용액을 25℃에서 60분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시키고, 물(30 mL)로 희석하고, 생성된 용액의 pH를 탄산나트륨 포화 수성 용액으로 pH = 7.0으로 조정하고, 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/3)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 고체로서의 1.52 g(83%)의 6-클로로-4-에틸피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 157.0 $[M+H]^+$.

[1666] 단계 4: 6-클로로-4-에틸-5-요오도피리딘-2-아민

[1667] 

[1668] 아세토니트릴(70 mL) 중의 6-클로로-4-에틸피리딘-2-아민(1.50 g, 9.58 mmol) 및 NIS(2.16 g, 9.60 mmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시키고, 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/10)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 고체로서의 1.73 g(64%)의 6-클로로-4-에틸-5-요오도피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 282.9 $[M+H]^+$.

[1669] 단계 5: 6-클로로-4-에틸-5-요오도-*N*,*N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]피리딘-2-아민

[1670] 

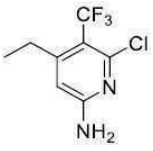
[1671] *N*,*N*-디메틸포름아미드(15.00 mL) 중의 6-클로로-4-에틸-5-요오도피리딘-2-아민(1.05 g, 3.72 mmol), 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠(1.75 g, 11.17 mmol) 및 수소화나트륨(270.0 mg, 11.25 mmol)의 용액을 25℃에서 60분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 염화암모늄 포화 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/10)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 고체로서의 1.10 g(57%)의 6-클로로-4-에틸-5-요오도-*N*,*N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 523.1 $[M+H]^+$.

[1672] 단계 6: 6-클로로-4-에틸-*N*,*N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

[1673] 

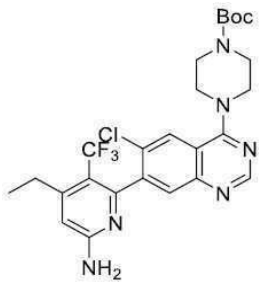
[1674] *N*,*N*-디메틸포름아미드(10 mL) 중의 6-클로로-4-에틸-5-요오도-N,N-비스[(4-메톡시페닐)메틸]피리딘-2-아민(1.20 g, 2.30 mmol), 요오드화구리(I)(0.87 g, 4.60 mmol) 및 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트(0.58 mL, 4.59 mmol)의 용액을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/10)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 0.70 g(70%)의 6-클로로-4-에틸-*N*,*N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 465.1 [M+H]

[1675] 단계 7: 6-클로로-4-에틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

[1676] 

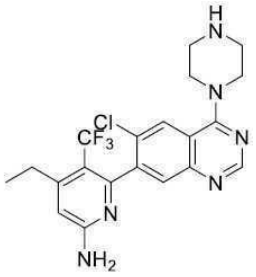
[1677] 디클로로메탄(10 mL) 및 트리플루오로아세트산(10 mL) 중의 6-클로로-4-에틸-*N*,*N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(1.20 g, 2.58 mmol)의 용액을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시키고, 물(50 mL)로 희석하고, 생성된 용액의 pH를 탄산나트륨 포화 수성 용액으로 pH = 8로 조정하고, 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/10)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.59 g(89.6%)의 6-클로로-4-에틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 225.0 $[M+H]^+$.

[1678] 단계 8: *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-에틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트

[1679] 

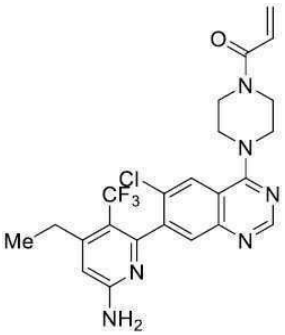
[1680] 질소 하에 아세토니트릴(10 mL) 및 물(2 mL) 중의 6-클로로-4-에틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(560.0 mg, 2.49 mmol), *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(1.42 g, 2.99 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드(175.5 mg, 0.25 mmol) 및 플루오르화칼륨(289.7 mg, 4.99 mmol)의 용액을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시키고, 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄(1/20)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 250.0 mg(18.7%)의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-에틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 537.2 $[M+H]^+$.

[1681] 단계 9: 6-(6-클로로-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일)-4-에틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

[1682] 

[1683] 디클로로메탄(10 mL) 및 트리플루오로아세트산(2 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-아미노-4-에틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(250.0 mg, 0.47 mmol)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시키고, 물(50 mL)로 희석하고, 생성된 용액의 pH를 탄산나트륨 포화 수성 용액으로 pH = 8로 조정하고, 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄(1/5)으로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 142.0 mg(70%)의 6-(6-클로로-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일)-4-에틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 437.1 $[M+H]^+$.

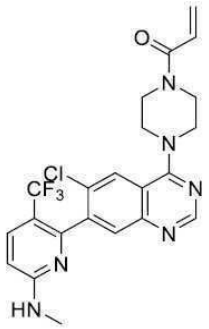
[1684] 단계 10: 1-[4-[7-[6-아미노-4-에틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

[1685] 

[1686] 디클로로메탄(7 mL) 중의 6-(6-클로로-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일)-4-에틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(211.0 mg, 0.48 mmol), 아크릴산(0.05 mL, 0.72 mmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(1.0 mL, 5.74 mmol) 및 HATU(220.4 mg, 0.58 mmol)의 용액을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 48.4 mg(20.1%)의 1-[4-[7-[6-아미노-4-에틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 491.1 $[M+H]^+$.

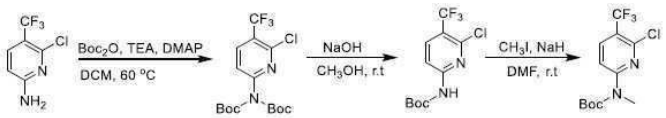
[1687] **실시예 52:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.67 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.88-6.81 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (brs, 7H), 3.78 (brs, 1H), 2.74-2.68 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

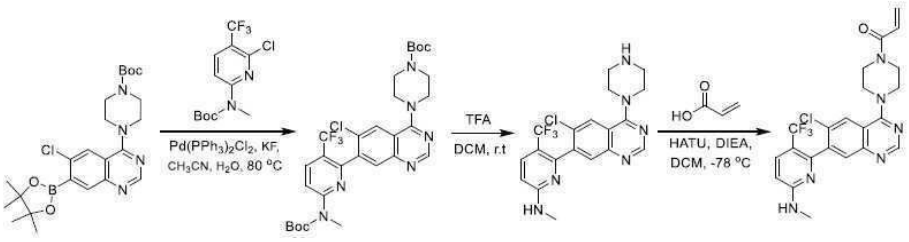
[1688] **실시예 53:** 1-(4-[6-클로로-7-[6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



[1689]

[1690] **합성 경로**





[1691]

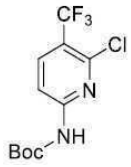
[1692] 단계 1: *tert*-부틸 *N*-[(*tert*-부톡시)카보닐]-*N*-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카바메이트



[1693]

[1694] 디클로로메탄(6 mL) 중의 6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(1.04 g, 5.29 mmol), 디-*tert*-부틸 디카보네이트(2.30 g, 10.54 mmol), 트리에틸아민(1.55 g, 15.32 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(70 mg, 0.57 mmol)의 용액을 60℃에서 120분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고, 물(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(0% 내지 20%)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 고체로서의 1.37 g(65%)의 *tert*-부틸 *N*-[(*tert*-부톡시)카보닐]-*N*-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카바메이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 397.1 $[M+H]^+$.

[1695] 단계 2: *tert*-부틸 *N*-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카바메이트

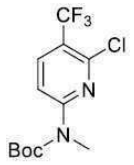


[1696]

[1697] 물(7 mL) 및 테트라하이드로푸란(7 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[(*tert*-부톡시)카보닐]-*N*-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카바메이트(1.37 g, 3.45 mmol) 및 수산화나트륨(848.0 mg, 21.20 mmol)의 용액을 70℃에서 120분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액의 pH를 HCl/1,4-디옥산으로 pH = 7.0으로 조정하고, 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고, 물(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(0% 내지 30%)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 고체로서의 523.0 mg(70%)의 *tert*-부틸 *N*-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카바메이트를 수득하였다. LC-MS

(ESI, m/z): 297.1 $[M+H]^+$.

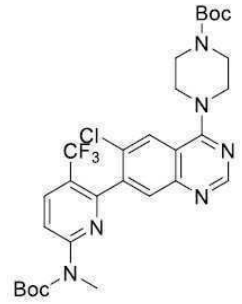
[1698] 단계 3: *tert*-부틸 *N*-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-*N*-메틸카바메이트



[1699]

[1700] *N*,*N*-디메틸포름아미드(11 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카바메이트(1.00 g, 3.37 mmol)의 용액을 첨가하고, 수소화나트륨(206.0 mg, 8.58 mmol)을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 요오도메탄(1.00 g, 7.04 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 염화암모늄 포화 용액으로 켄칭하고, (80 mL × 3)으로 추출하고, (80 mL × 3)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(0% 내지 30%)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 고체로서의 1.00 g(95%)의 *tert*-부틸 *N*-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-*N*-메틸카바메이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 311.1 $[M+H]^+$.

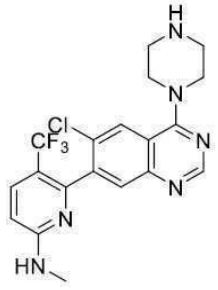
[1701] 단계 4: *tert*-부틸 4-[7-(6-[[(*tert*-부톡시)카보닐](메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[1702]

[1703] 질소 하에 아세토니트릴(3 mL) 및 물(0.6 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-N-메틸카바메이트(200.0 mg, 0.64 mmol), *tert*-부틸 4-[6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(360.0 mg, 0.76 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(45.0 mg, 0.064 mmol) 및 플루오르화칼륨(120.0 mg, 2.07 mmol)의 용액을 80℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고, 물(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(0% 내지 10%)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 고체로서의 380 mg(95%)의 *tert*-부틸 4-[7-(6-[[(*tert*-부톡시)카보닐](메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 623.2 $[M+H]^+$.

[1704] 단계 5: 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-*N*-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[1705]

[1706] 트리플루오로아세트산(3 mL) 및 디클로로메탄(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-(6-[[(*tert*-부톡시)카보닐](메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(380.0 mg, 0.61 mmol)의 용액을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시켜 갈색의 오일로서

의 450.0 mg(미정제)의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-*N*-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 523.2 $[M+H]^+$.

[1707] 단계 6: 1-(4-[6-클로로-7-[6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

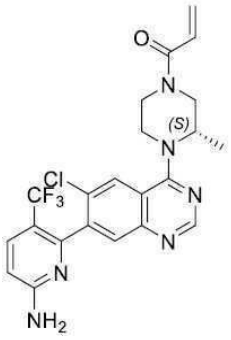


[1708]

[1709] 디클로로메탄(10 mL) 중의 6-[6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-*N*-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(420.0 mg, 0.99 mmol), 프로프-2-엔온산(97.0 mg, 1.35 mmol), HATU(410.0 mg, 1.08 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(1 mL, 6.05 mmol)의 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 물(1 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 물(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(0% 내지 10%)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 고체로서의 40.1 mg(8%)의 1-(4-[6-클로로-7-[6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 477.1 $[M+H]^+$.

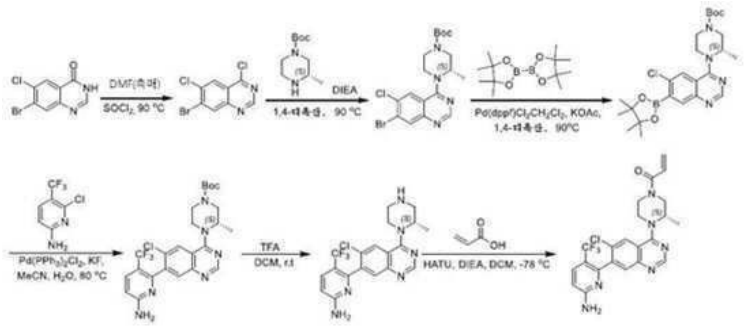
[1710] **실시예 53:** ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 6.85 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 9.0, 0.9 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.03-4.01 (m, 4H), 3.96-3.91 (m, 4H), 2.91 (s, 3H).

[1711] **실시예 54:** 1-[(3*S*)-4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]-3-메틸피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



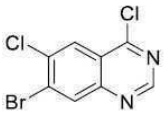
[1712]

[1713] **합성 경로**



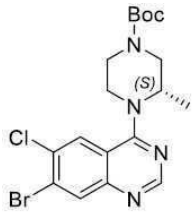
[1714]

[1715] 단계 1: 7-브로모-4,6-디클로로퀴나졸린

[1716] 

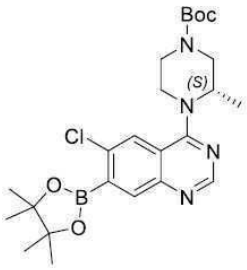
[1717] 티오닐 클로라이드(40 mL) 중의 7-브로모-6-클로로-3,4-디하이드로퀴나졸린-4-온(10.00 g, 38.54 mmol)의 용액에 *N,N*-디메틸포름아미드(0.2 mL)를 첨가하고, 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시켰다. 이것은 백색의 고체로서의 11.00 g(미정제)의 7-브로모-4,6-디클로로퀴나졸린을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 276.9 $[M+H]^+$.

[1718] 단계 2: *tert*-부틸 (3S)-4-(7-브로모-6-클로로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

[1719] 

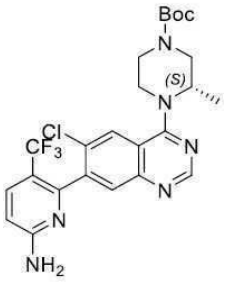
[1720] 1,4-디옥산(50 mL) 중의 7-브로모-4,6-디클로로퀴나졸린(10.00 g, 35.98 mmol), *tert*-부틸 (3S)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(10.90 g, 54.424 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(9.3 g, 71.96 mmol)의 용액을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시키고, 디클로로메탄(300 mL)으로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 10.00 g(63%)의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-브로모-6-클로로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 441.1 $[M+H]^+$.

[1721] 단계 3: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

[1722] 

[1723] 질소 하에 1,4-디옥산(8 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-브로모-6-클로로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(1.00 g, 2.26 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(1.73 g, 6.81 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(186.0 mg, 0.23 mmol) 및 아세트산칼륨(450 mg, 4.585 mmol)의 용액을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물:아세토니트릴(5% 내지 60%)로 역상에 적용하였다. 이것은 백색의 고체로서의 1.2 g(36%)의 *tert*-부틸 (3S)-4-[6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]-3-메틸피페라진-1-카복실레이트를 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 489.2 $[M+H]^+$.

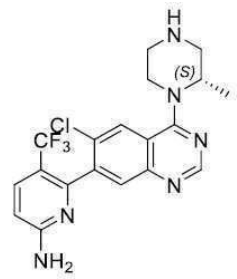
[1724] 단계 4: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[1725]

[1726] 질소 하에 아세토니트릴(6 mL) 및 물(1 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[6-클로로-7-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(800.0 mg, 1.64 mmol), 6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(257.0 mg, 1.31 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(115.0 mg, 0.16 mmol) 및 플루오르화칼륨(190.0 mg, 3.27 mmol)의 용액을 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄(1/20)으로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 황색의 고체로서의 80.0 mg(9%)의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]-3-메틸피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 523.2 $[M+H]^+$.

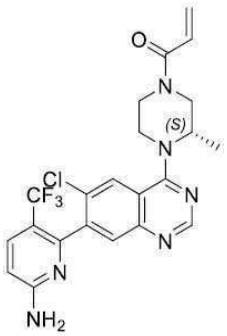
[1727] 단계 5: 6-[6-클로로-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[1728]

[1729] 트리플루오로아세트산(1 mL) 및 디클로로메탄(3 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(100.0 mg, 0.19 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시키고, 물(50 mL)로 희석하고, 생성된 용액의 pH를 탄산나트륨 포화 수성 용액으로 pH = 8로 조정하고, 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이것은 회색의 고체로서의 90 mg(미정제)의 6-[6-클로로-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 423.1 $[M+H]^+$.

[1730] 단계 6: 1-[(3*S*)-4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]-3-메틸피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



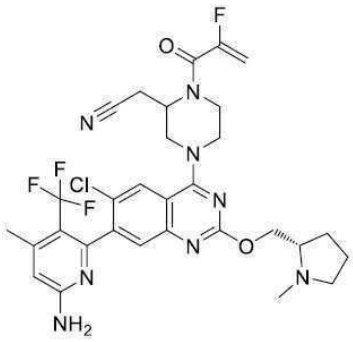
[1731]

[1732] 디클로로메탄(5 mL) 중의 6-[6-클로로-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(200.0 mg, 0.47 mmol), 프로프-2-엔온산(41.0 mg, 0.57 mmol), HATU(270.0 mg, 0.71 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(122.0 mg, 0.94 mmol)의 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액

을 물(1 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 염수(80 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하였다. 생성물을 하기 조건으로 Pre-HPLC에 의해 제조하였다: 칼럼: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 10분에 30% B 내지 70% B; 254 nm. 이것은 백색의 고체로서의 30.5 mg(14%)의 1-[(3*S*)-4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로퀴나졸린-4-일]-3-메틸피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온을 생성시켰다. LC-MS (ESI, m/z): 477.1 $[M+H]^+$.

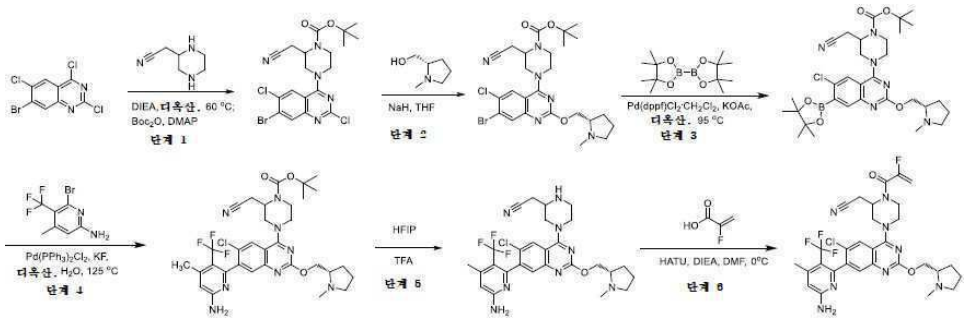
[1733] **실시예 54:** ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.69 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.92-6.80 (m, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 16.9, 5.7 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 10.7, 1.9 Hz, 1H), 4.59-4.41 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.23-4.05 (m, 1H), 3.85-3.60 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1734] **실시예 55:** 2-[4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-1-(2-플루오로프로프-2-에노일)피페라진-2-일]아세토니트릴



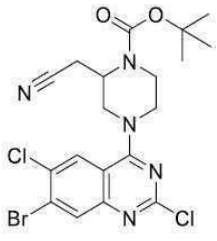
[1735]

[1736] **합성 경로**



[1737]

[1738] 단계 1: tert-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트

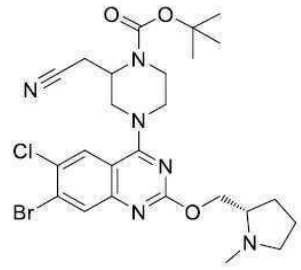


[1739]

[1740] 1,4-디옥산(7.5 mL) 중의 7-브로모-2,4,6-트리클로로퀴나졸린(536.5 mg, 1.67 mmol)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.00 mL, 6.00 mmol) 및 2-피페라진-2-일아세토니트릴 디하이드로클로라이드(300 mg, 1.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이후 4-디메틸아미노피리딘(37.5 mg, 0.303 mmol) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(1022 mg, 4.54 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공회전농축기를 통해 농축시켰다. 미정제 생성물을 (MeOH/DCM으로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로퀴나졸린-4-일)-2-(시

아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(562 mg, 74%)를 생성시켰다. LCMS (ESI, m/z): 501.9 $[M+H]^+$.

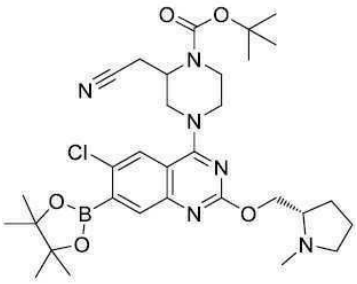
[1741] 단계 2: tert-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트



[1742]

[1743] 테트라하이드로푸란(18 mL) 중의 [(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메탄올(0.334 mL, 2.70 mmol)의 용액에 실온에서 오일(108 mg, 2.70 mmol) 중의 수소화나트륨(60 질량%)을 첨가하고, 이후 20분 동안 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 테트라하이드로푸란(3 mL) 중의 tert-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(450 mg, 0.90 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공회전농축기를 통해 농축시켰다. 미정제 생성물을 (MeOH/DCM으로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(224 mg, 43%)를 생성시켰다. LCMS (ESI, m/z): 579.1 $[M+H]^+$.

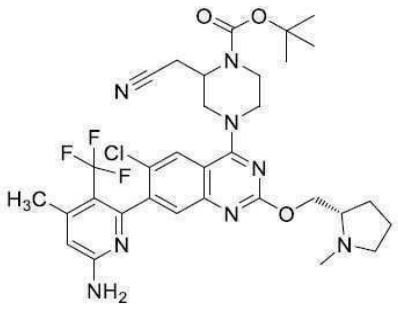
[1744] 단계 3: tert-부틸 4-(6-클로로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트



[1745]

[1746] 1,4-디옥산(7.0 mL) 중의 tert-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(220 mg, 0.379 mmol) 및 비스(피나콜레이토)디보론(147 mg, 0.570 mmol)의 용액에 아세트산칼륨(55.9 mg, 0.570 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 착체(28.0 mg, 0.038 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, 이후 95℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과시키고 농축시켜 tert-부틸 4-(6-클로로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트를 생성시켰다. 미정제 생성물을 다음 단계로 옮겼다. LCMS (ESI, m/z): 545.1 $[M+H]^+$ (LCMS는 보론산의 질량을 보여준다).

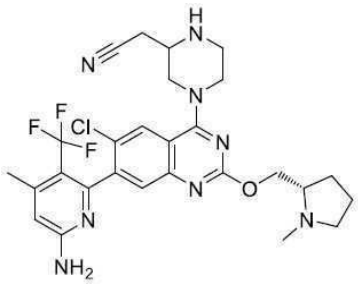
[1747] 단계 4: tert-부틸 4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트



[1748]

[1749] 1,4-디옥산(7.0 mL) 및 물(3.5 mL) 중의 tert-부틸 4-(6-클로로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(240 mg, 0.383 mmol), 6-브로모-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(195.0 mg, 0.766 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(27.0 mg, 0.038 mmol), 플루오르화칼륨(223 mg, 3.83 mmol)의 현탁액을 탈기시켰다. 반응 혼합물을 마이크로파로 125℃에서 25분 동안 가열하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과시켰다. 미정제 생성물을 (MeOH/DCM으로 용리되는) 실리카에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(112 mg, 43%)를 생성시켰다. LCMS (ESI, m/z): 675.4 $[M+H]^+$.

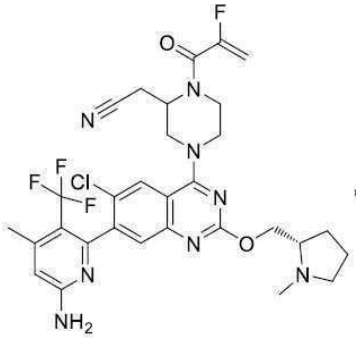
[1750] 단계 5: 2-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴



[1751]

[1752] 헥사플루오로이소프로판올(2.509 mL, 1.66 mmol) 중의 5% 트리플루오로아세트산 중의 tert-부틸 4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(112 mg, 0.166 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공회전농축기를 통해 농축시켰다. 반응물을 농축시키고, 미정제 생성물을 HPLC에 의해 정제하여 2-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(50 mg, 52%)을 생성시켰다. LCMS (ESI, m/z): 575.2 $[M+H]^+$.

[1753] 단계 6: 2-[4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-1-(2-플루오로프로프-2-에노일)피페라진-2-일]아세토니트릴



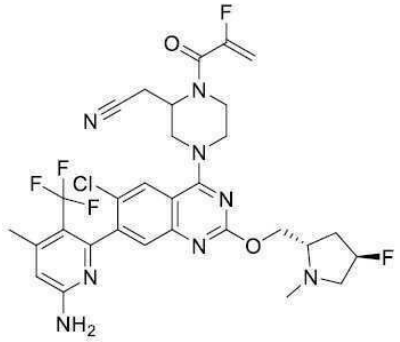
[1754]

[1755] N,N-디메틸포름아미드(2.0 mL) 중의 2-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(60 mg, 0.10 mmol), 2-플루오로

프로프-2-에노일옥시나트륨(14 mg, 0.13 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.09 mL, 0.52 mmol)의 용액에 0 ℃에서 HATU(83.5 mg, 0.21 mmol)를 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공회전농축기를 통해 농축시켰다. 미정제 생성물을 HPLC FA 5% 내지 50% 15분에 의해 정제하여 2-[4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-1-(2-플루오로프로프-2-에노일)피페라진-2-일]아세토니트릴(34 mg, 50%)을 생성시켰다.

[1756] **실시예 55:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 - 8.06 (m, 1H), 7.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.48 - 5.18 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.36 (dt, J = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 4.21(qd, J = 10.4, 9.0, 6.0 Hz, 3H), 3.11 - 2.93 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 6H), 2.23 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.67 (tdd, J = 16.1, 9.6, 4.8 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 647.3 $[M+H]^+$.

[1757] **실시예 56:** 2-[4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-1-(2-플루오로프로프-2-에노일)피페라진-2-일]아세토니트릴

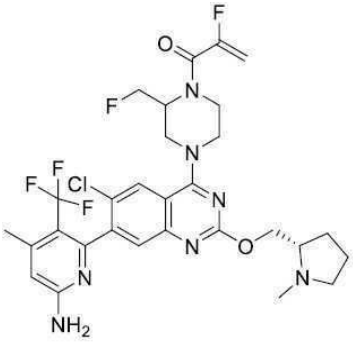


[1758]

[1759] 실시예 56을 실시예 56의 단계 2에서 대안적인 시약으로 [(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메탄올 대신에 ((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올을 사용한다는 것을 제외하고는 실시예 55와 동일한 절차에 따라 제조하였다.

[1760] **실시예 56:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.41 (dd, J = 18.0, 4.1 Hz, 1H), 5.37 - 5.08 (m, 2H), 4.39 (ddd, J = 11.5, 7.6, 4.7 Hz, 1H), 4.25 (ddq, J = 24.9, 12.6, 5.3 Hz, 3H), 2.92 (dd, J = 10.2, 5.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.38 - 2.33 (m, 3H), 2.22 - 2.04 (m, 1H), 1.91 (dddd, J = 33.6, 14.8, 9.8, 5.9 Hz, 1H). LCMS (ESI, m/z): 665.3 $[M+H]^+$.

[1761] **실시예 57:** 1-[4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-2-(플루오로메틸)피페라진-1-일]-2-플루오로-프로프-2-엔-1-온

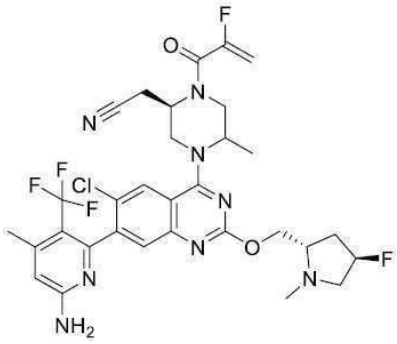


[1762]

[1763] 실시예 57을 실시예 57의 단계 1에서 대안적인 시약으로 2-피페라진-2-일아세토니트릴 디하이드로클로라이드 대신에 tert-부틸 2-(플루오로메틸)피페라진-1-카복실레이트 하이드로클로라이드를 사용한다는 것을 제외하고는 실시예 55와 동일한 절차에 따라 제조하였다.

[1764] **실시예 57:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.43 - 5.18 (m, 2H), 4.74 (d, J = 43.0 Hz, 3H), 4.43 - 4.12 (m, 5H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.18 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.74 - 1.56 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 640.3 $[M+H]^+$.

[1765] **실시예 58:** 2-[(2R)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-1-(2-플루오로프로프-2-에노일)-5-메틸-피페라진-2-일]아세토니트릴:

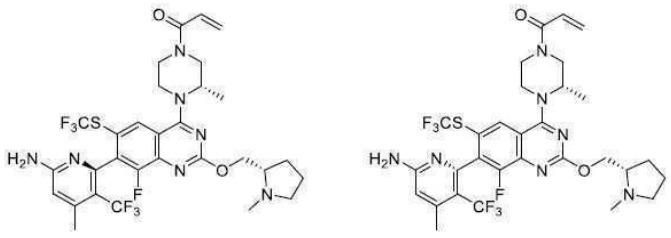


[1766]

[1767] 실시예 58을 대안적인 시약으로 실시예 58의 단계 1에서 2-피페라진-2-일아세토니트릴 디하이드로클로라이드 대신에 2-((2R)-5-메틸피페라진-2-일)아세토니트릴(중간체 2)을 사용하고, 실시예 58의 단계 2에서 [(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메탄올 대신에 ((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올을 사용한다는 것을 제외하고는 실시예 55와 동일한 절차에 따라 제조하였다.

[1768] **실시예 58:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.49 - 4.92 (m, 4H), 4.64 (s, 1H), 4.38 (dt, J = 10.6, 5.1 Hz, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 4.21 - 3.93 (m, 2H), 3.71 (d, J = 29.2 Hz, 2H), 3.53 - 3.37 (m, 2H), 3.07 - 2.84 (m, 2H), 2.40 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 4H), 2.38 - 2.34 (m, 3H), 2.13 (ddd, J = 25.1, 10.7, 4.0 Hz, 1H), 2.02 - 1.80 (m, 1H), 1.15 (d, J = 8.5 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 679.3 $[M+H]^+$.

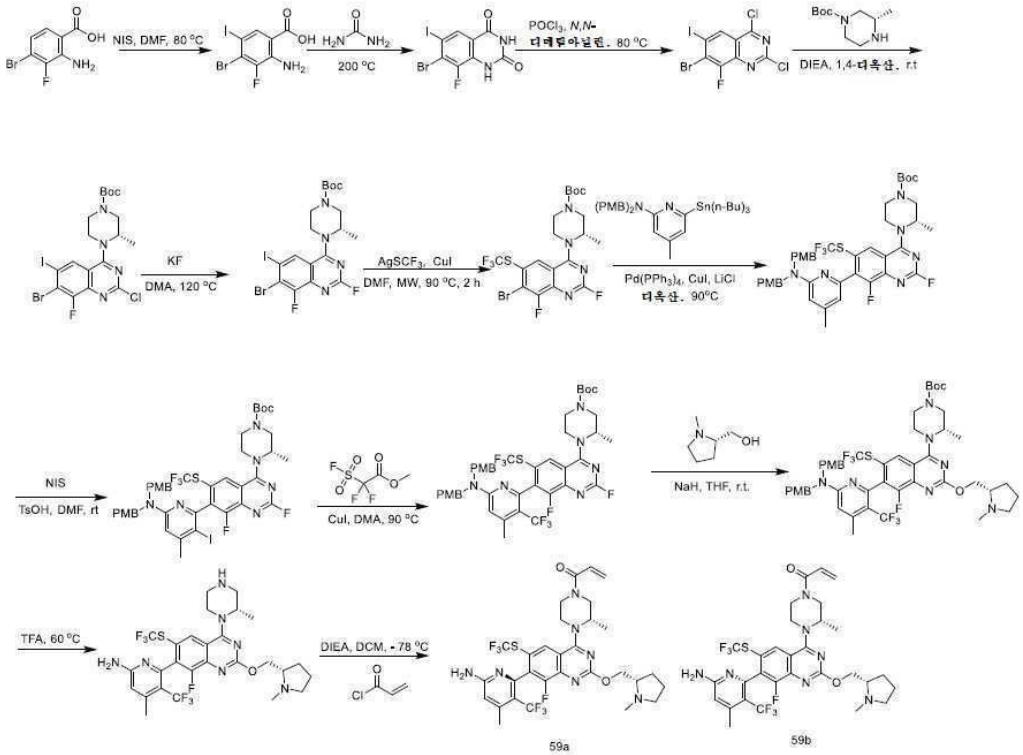
[1769] **실시예 59a 및 실시예 59b:** 1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 59a**) 및 1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 59b**)



59a 59b

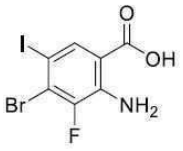
[1770]

[1771] **합성 경로**



[1772]

[1773] 단계 1: 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-요오도벤조산



[1774]

[1775] *N*,*N*-디메틸포름아미드(100 mL) 중의 2-아미노-4-브로모-3-플루오로벤조산(31.0 g, 132.47 mmol) 및 *N*-요오도숙신이미드(32.86 g, 146.05 mmol)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 원하는 생성물의 형성을 보여주었다. 생성된 용액을 물(2 L)로 희석하고, 여과시키고, 고체를 수집하고, 물로 세척하여 황색의 고체로서의 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-요오도-벤조산(45 g, 125.03 mmol, 94.4% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 357.9 $[M-H]^+$

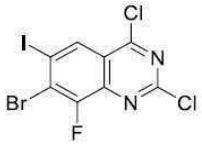
[1776] 단계 2: 7-브로모-8-플루오로-6-요오도퀴나졸린-2,4(1*H*,3*H*)-디온



[1777]

[1778] 우레아(352.0 g, 5860.8 mmol) 및 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-요오도벤조산(44.0 g, 122.25 mmol)의 용액을 200℃에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 원하는 생성물의 형성을 보여주었다. 반응물을 80℃로 냉각시키고, 후속하여 물로 희석하였다. 여과 후, 고체를 수집하고, 물(약 50℃)로 세척하여 황색의 고체로서의 7-브로모-8-플루오로-6-요오도퀴나졸린-2,4(1*H*,3*H*)-디온(45 g, 116.9 mmol, 95.6% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 382.8 $[M-H]^+$

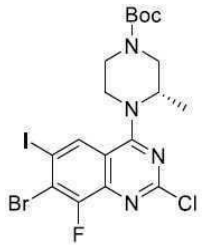
[1779] 단계 3: 7-브로모-2,4-디클로로-8-플루오로-6-요오도퀴나졸린



[1780]

[1781] 옥시염화인(10 mL, 107.28 mmol) 중의 7-브로모-8-플루오로-6-요오도퀴나졸린-2,4(1*H*,3*H*)-디온(1.0 g, 2.6 mmol) 및 *N*,*N*-디메틸아닐린(0.99 mL, 7.79 mmol)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 미정제 생성물을 다음 단계에 바로 사용하였다.

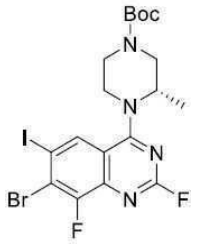
[1782] 단계 4: *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-요오도퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[1783]

[1784] 1,4-디옥산(20 mL) 중의 7-브로모-2,4-디클로로-8-플루오로-6-요오도퀴나졸린(2.2 g, 5.22 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(4.58 mL, 26.31 mmol)의 용액을 25℃에서 2분 동안 교반하였다. *tert*-부틸 (3S)-3-메틸-1-피페라진카복실레이트(3.1 g, 15.48 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(85:15)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-요오도퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(700 mg, 1.1953 mmol, 22.9% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 584.9 $[M+H]^+$

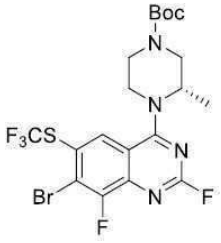
[1785] 단계 5: *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-2,8-디플루오로-6-요오도퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[1786]

[1787] *N*,*N*-디메틸아세트아미드(10 mL) 중의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-요오도퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(5.0 g, 8.54 mmol) 및 플루오르화칼륨(2.5 g, 43.03 mmol)의 용액을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(9:1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-2,8-디플루오로-6-요오도퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(3.1 g, 5.4 mmol, 63.8% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 569.0 $[M+H]^+$

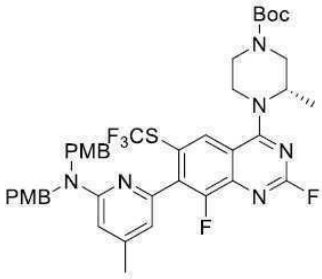
[1788] 단계 6: *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-2,8-디플루오로-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[1789]

[1790] 질소 하에 *N*,*N*-디메틸포름아미드(10 mL) 중의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-2,8-디플루오로-6-요오도퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(1.0 g, 1.76 mmol), 요오드화구리(I)(3400 mg, 17.85 mmol) 및 은(I) 트리플루오로메탄티올레이트(1.1 g, 5.26 mmol)의 용액을 마이크로파 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 잔류물을 메탄올/물(97:3)로 용리되는 C18 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-2,8-디플루오로-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 543.1 $[M+H]^+$

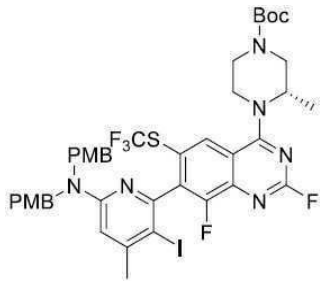
[1791] 단계 7: *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-2,8-디플루오로-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[1792]

[1793] 질소 하에 1,4-디옥산(20 mL) 중의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-2,8-디플루오로-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(2.0 g, 3.68 mmol), *N*,*N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-6-트리부틸스타닐-피리딘-2-아민(3.5 g, 5.49 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(2.1 g, 1.82 mmol), 요오드화구리(I)(400 mg, 2.1 mmol) 및 염화리튬(400.0 mg, 9.22 mmol)의 용액을 첨가하고, 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 여과시키고, 여과액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(80:20)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-2,8-디플루오로-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(1.6 g,1.9 mmol, 53.6% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 811.3 $[M+H]^+$

[1794] 단계 8: *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-2,8-디플루오로-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

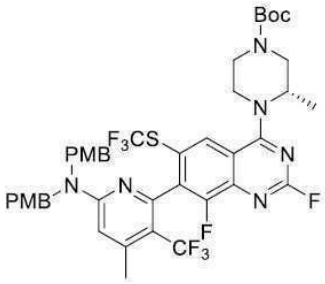


[1795]

[1796] *N*,*N*-디메틸포름아미드(20 mL) 중의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-2,8-디플루오로-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(3.7 g, 4.56 mmol), *N*-요오도숙신이미드(1.25 g, 5.59 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물(44.0 mg, 0.23 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 분리 깔때기로 옮기고, 물로 세척하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에

테르/에틸 아세테이트(75:25)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-2,8-디플루오로-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(1.1 g, 1.1 mmol, 25.7% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 937.1 $[M+H]^+$

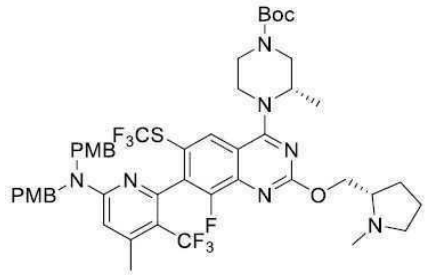
[1797] 단계 9: *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2,8-디플루오로-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[1798]

[1799] 질소 하에 *N*,*N*-디메틸아세트아미드(10 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-2,8-디플루오로-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(200.0 mg, 0.21 mmol), 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트(1000.0 mg, 5.21 mmol) 및 요오드화구리(I)(404 mg, 2.12 mmol)의 용액을 첨가하고, 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(80:20)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2,8-디플루오로-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(160 mg, 0.18 mmol, 85.3% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 879.2 $[M+H]^+$

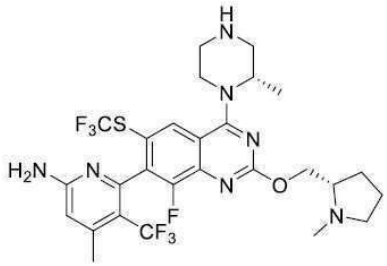
[1800] 단계 10: *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[1801]

[1802] 테트라하이드로푸란(50 mL) 중의 수소화나트륨(165.0 mg, 4.12 mmol)의 용액을 25℃에서 5분 동안 교반하였다. *N*-메틸-1-프롤리놀(412.5 mg, 3.58 mmol)을 첨가하고, 25℃에서 10분 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2,8-디플루오로-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(1650.0 mg, 1.88 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 10분 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시켜 미정제 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(1.5 g, 1.54 mmol, 82% 수율)를 수득하고, 이것을 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 974.4 $[M+H]^+$

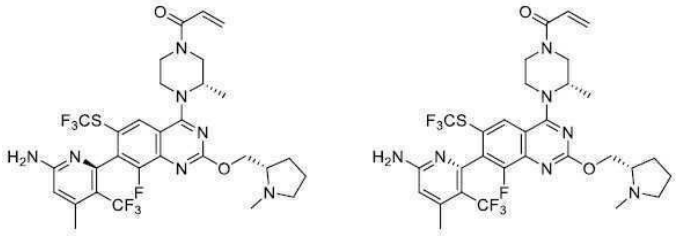
[1803] 단계 11: 6-(8-플루오로-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[1804]

[1805] 2,2,2-트리플루오로아세트산(20 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(1.3 g, 1.33 mmol)의 용액을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/물(25/75) 및 (60/40)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 6-(8-플루오로-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(410 mg, 0.6 mmol, 48.5% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 634.2 $[M+H]^+$

[1806] 단계 12: 1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 59a**) 및 1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 59b**)



59a 59b

[1807]

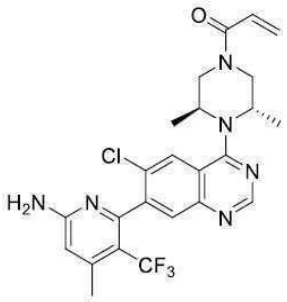
[1808] 디클로로메탄(50 mL) 중의 *N,N*-디이소프로필에틸아민(288.0 mg, 2.23 mmol) 및 6-(8-플루오로-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(720.0 mg, 1.14 mmol)의 용액을 -78℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 아크릴로일 클로라이드(108.0 mg, 1.19 mmol)를 첨가하고, 반응물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 메탄올로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 희석하였다. 생성된 혼합물을 분리 깔때기에 붓고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴/물(65:35)로 용리되는 C18 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하였다 - 칼럼: Xselect CSH OBD 칼럼 30* 150 mm 5 um, n; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분. 생성된 생성물을 키랄 분취용-HPLC에 의해 정제하여서 - 칼럼: CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 um; 이동상 A: Hex:DCM = 3:1(10 mM NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 15 mL/분; 백색의 고체로서의 1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 및 백색의 고체로서의 1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-((트리플루오로메틸)티오)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(44.5 mg, 0.06 mmol, 5.7% 수율)을 수득하였다.

[1809] **실시예 59a:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 688.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.12 (d, *J* = 21 Hz, 1H), 6.84 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 36.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 2.4, 10.2 Hz, 1H), 4.75-4.63 (m, 1H), 4.47-4.00 (m, 5H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.45-1.26 (m, 3H). 키랄 HPLC: CHIRALPAK IC-3 (0.46*5 cm; 3 um); 254 nm에서 검출됨; n-헥산/디클로로메탄 = 3/1(0.1% 디에틸아민); 유량 =

1.0 mL/분; 보유 시간: 0.9분(더 빠른 피크).

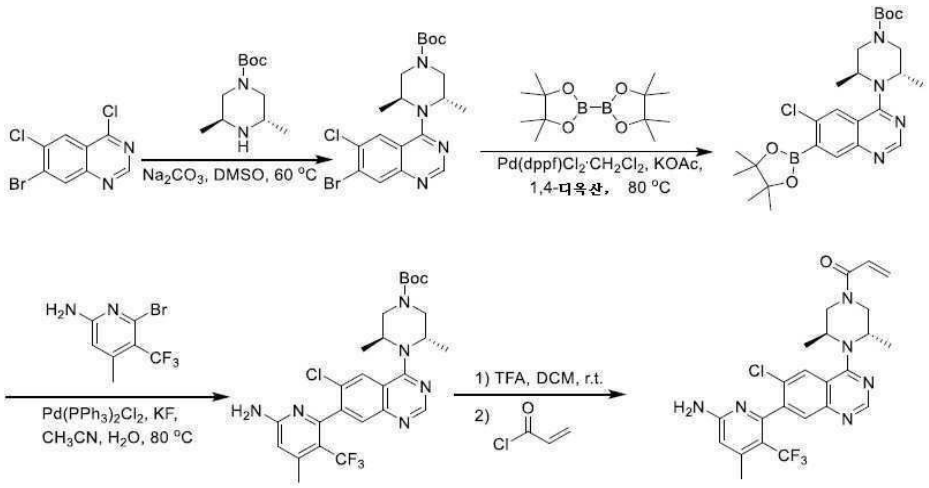
[1810] **실시예 59b:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 688.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.13 (s, 1H), 6.92-6.84 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.20 (d, *J* = 30.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 2.4, 10.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.30-3.90 (m, 4H), 3.80-3.55 (m, 2H), 3.28-3.04 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 6H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). 키랄 HPLC: CHIRALPAK IC-3 (0.46*5 cm; 3 um); 254 nm에서 검출됨; n-헥산/디클로로메탄 = 3/1(0.1% 디에틸아민); 유량 = 1.0 mL/분; 보유 시간: 1.8분(더 느린 피크).

[1811] **실시예 60**: 1-[(3S,5S)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



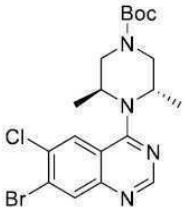
[1812]

[1813] **합성 경로**



[1814]

[1815] 단계 1: *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-4-(7-브로모-6-클로로-퀴나졸린-4-일)-3,5-디메틸-피페라진-1-카복실레이트

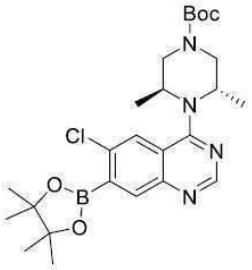


[1816]

[1817] 디메틸 설폭사이드(10 mL) 중의 7-브로모-4,6-디클로로-퀴나졸린(실시예 22, 단계 1 참조)(1.0 g, 3.6 mmol), *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-카복실레이트(1.1 g, 5.4 mmol) 및 탄산나트륨(1.1 g, 10.7 mmol)의 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(9:1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-4-(7-브로모-6-클로로-퀴나졸린-4-일)-3,5-디메틸-피페라진-1-카복실레이트(0.50 g, 1.0 mmol, 30.5% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 455.1 $[M+H]^+$

[1818] 단계 2: *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-4-[6-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]-3,5-

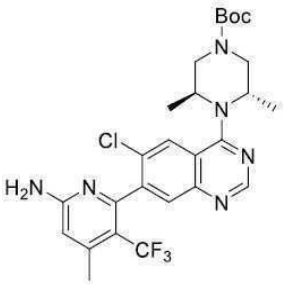
디메틸-피페라진-1-카복실레이트



[1819]

[1820] 질소 하에 1,4-디옥산(90 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-4-(7-브로모-6-클로로-퀴나졸린-4-일)-3,5-디메틸-피페라진-1-카복실레이트(900.0 mg, 1.9 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(5.0 g, 19.7 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 착체(144.3 mg, 0.20 mmol) 및 아세트산칼륨(387.0 mg, 3.9 mmol)의 용액을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 여과시키고, 생성된 고체를 헥산으로 세척하였다. 미정제 생성물을 다음 단계에 바로 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 503.3 $[M+H]^+$

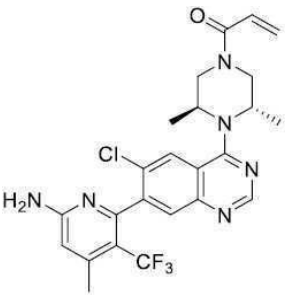
[1821] 단계 3: *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-카복실레이트



[1822]

[1823] 아세토니트릴(10 mL) 및 물(2 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-4-[6-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-카복실레이트(1.0 g, 1.9 mmol), 6-브로모-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(1.0 g, 3.9 mmol), 플루오르화칼륨(230.6 mg, 3.9 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(139.4 mg, 0.2 mmol)의 용액을 질소 하에 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20:1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색의 고체로서의 *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-카복실레이트(300 mg, 0.5 mmol, 27.4% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 551.2 $[M+H]^+$

[1824] 단계 4: 1-[(3S,5S)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



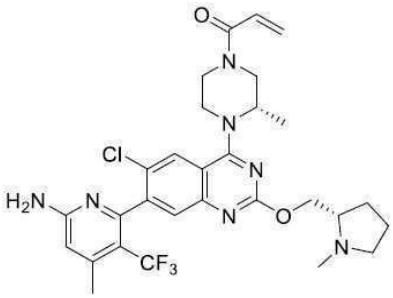
[1825]

[1826] 디클로로메탄(6 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-카복실레이트(300.0 mg, 0.5 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(1.2 mL, 15.7 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 30분 동안 교반하고 농축시켰다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄(6 mL)으로 희석하고, 이것에 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(343.3 mg, 2.6 mmol)을 첨가하였다. 아크릴로일 클로

라이드(48.1 mg, 0.5 mmol)를 -78℃에서 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20:1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 미정제 고체를 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 1-[(3S,5S)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(90.1 mg, 0.18 mmol, 33.5% 수율)을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하였다 - 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19×150 mm 5 um; 이동상 A: 물(10 mmol/L의 NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분.

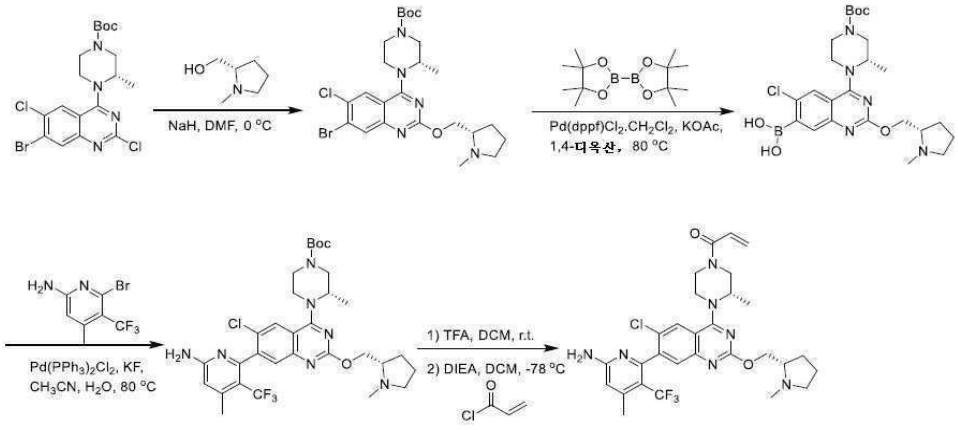
[1827] **실시예 60:** 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, *ppm*) δ 8.97 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.71 (m, 3H), 6.55 - 6.46 (m, 1H), 6.20 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.15 - 3.89 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: (ESI, m/z): 505.1 $[M+H]^+$

[1828] **실시예 61:** 1-((*S*)-4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



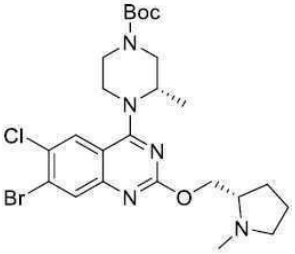
[1829]

[1830] **합성 경로**



[1831]

[1832] 단계 1: *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-6-클로로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

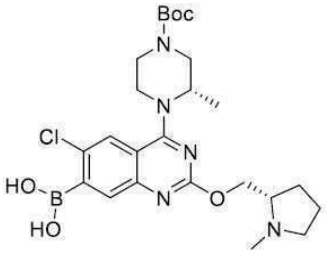


[1833]

[1834] 수소화나트륨(1.01 g, 42.00 mmol)을 *N*,*N*-디메틸포름아미드(40 mL) 중의 (*S*)-(1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올(4.84 g, 42.00 mmol)의 용액에 첨가하고, 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-2,6-디클로로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(**중간체 5**)(10.00 g, 21.00 mmol)를 첨가하고, 생성

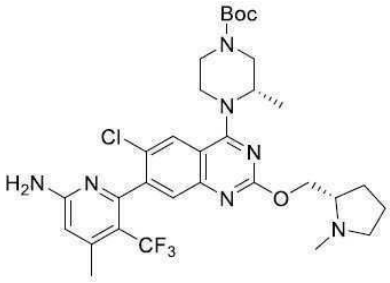
된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 수성 염화암모늄으로 켄칭하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20:1)로 용리되는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-6-클로로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(10.50 g, 17.98 mmol, 85.6% 수율)를 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 556.4 $[M+H]^+$

[1835] 단계 2: 4-((*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐)-2-메틸피페라진-1-일)-6-클로로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일보론산

[1836] 

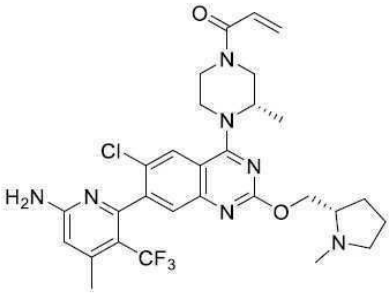
[1837] 1,4-디옥산(15 mL) 중의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-6-클로로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(2.00 g, 3.60 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(2.75 g, 10.81 mmol), 아세트산칼륨(1.06 g, 10.81 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 착체(0.27 g, 0.36 mmol)의 용액을 질소 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 생성된 용액을 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석하고 여과시켰다. 여과액을 진공 하에 농축시켜 흑색의 오일로서의 4-((*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐)-2-메틸피페라진-1-일)-6-클로로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일보론산(3.00 g, 미정제)을 수득하였다. 미정제 생성물을 다음 단계에 바로 사용하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 520.2 $[M+H]^+$

[1838] 단계 3: *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

[1839] 

[1840] 아세토니트릴(35 mL) 및 물(7 mL)의 혼합된 용매 중의 4-((*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐)-2-메틸피페라진-1-일)-6-클로로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일보론산(2.20 g, 2.12 mmol), 6-브로모-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(0.54 g, 2.12 mmol), 플루오르화칼륨(0.25 g, 4.23 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(0.15 g, 0.21 mmol)의 용액을 질소 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 생성된 용액을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 갈색의 고체로서의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(0.50 g, 0.72 mmol, 34.2% 수율)를 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 650.3 $[M+H]^+$

[1841] 단계 4: 1-((*S*)-4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

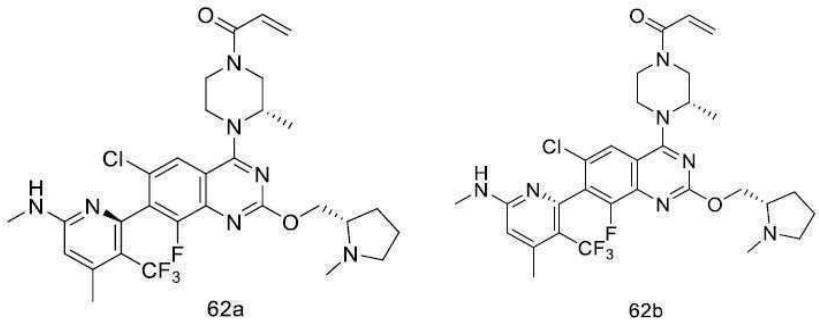


[1842]

[1843] 디클로로메탄(3 mL) 중의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(0.30 g, 0.46 mmol) 및 트리플루오로아세트산(0.6 mL, 7.79 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석하고, *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 pH > 7로 조정하였다. 이후, 아크릴로일 클로라이드(0.03 g, 0.37 mmol)를 첨가하고, 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 생성된 용액을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 1-((*S*)-4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(28.7 mg, 0.05 mmol, 15.1% 수율)을 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 604.2 $[M+H]^+$. 분취용-HPLC 조건: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼; 이동상, A: 물, B: 아세토니트릴, B%(7분에 33% 내지 50%); 검출기, UV 254 nm 내지

[1844] **실시예 61:** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 7.94 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.95 - 6.72 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 2H), 4.31 - 3.92 (m, 4H), 3.73 - 3.51 (m, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.77 - 1.56 (m, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

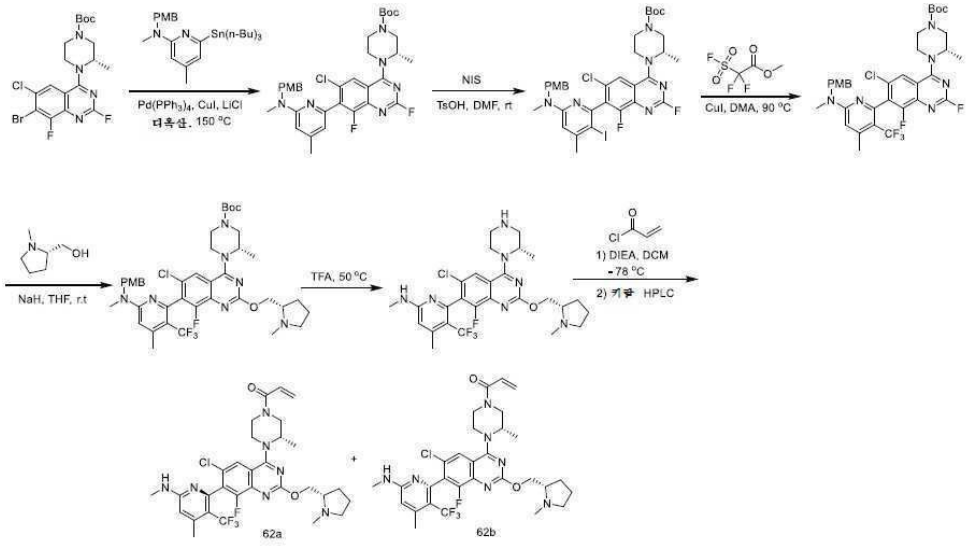
[1845] **실시예 62a 및 실시예 62b:** 1-((S)-4-((R)-6-클로로-8-플루오로-7-(4-메틸-6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 62a**) 및 1-((S)-4-((S)-6-클로로-8-플루오로-7-(4-메틸-6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 62b**)(2개의 회전장애이성질체)



62a 62b

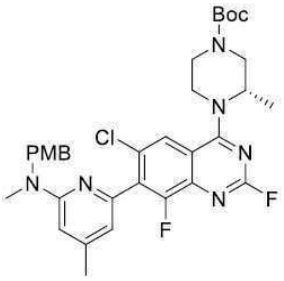
[1846]

[1847] **합성 경로**



[1848]

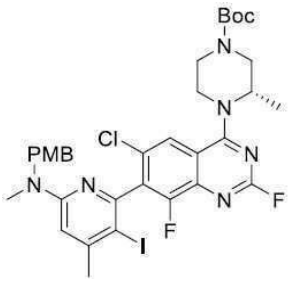
[1849] 단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-클로로-2,8-디플루오로-7-(6-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[1850]

[1851] 1,4-디옥산(100 mL) 중의 *N*-[(4-메톡시페닐)메틸]-*N*,4-디메틸-6-트리부틸스타닐-피리딘-2-아민(5.5 g, 10.35 mmol), tert-부틸 (3*S*)-4-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일)-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트(2.47 g, 5.17 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(1.2 g, 1.03 mmol), 요오드화제일구리(296.1 mg, 1.55 mmol) 및 염화리튬(548.4 mg, 12.94 mmol)의 용액을 질소 하에 150℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(7/3)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 tert-부틸 (S)-4-(6-클로로-2,8-디플루오로-7-(6-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(2.2 g, 3.48 mmol, 67.2% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 639.3 $[M+H]^+$

[1852] 단계 2: tert-부틸 (3*S*)-4-(6-클로로-2,8-디플루오로-7-(3-요오도-6-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

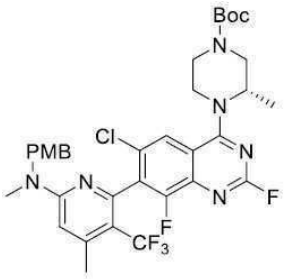


[1853]

[1854] tert-부틸 (S)-4-(6-클로로-2,8-디플루오로-7-(6-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(2.22 g, 3.48 mmol), *N*-요오도숙신이미드(1.57 g, 6.96 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산(129.5 mg, 0.75 mmol)의 용액을 *N*,*N*-디메틸포름아미드(100 mL)에 용해시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서

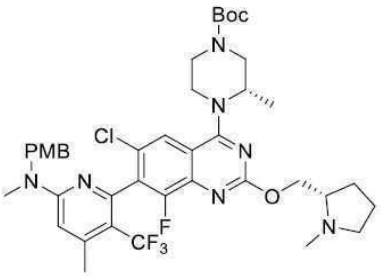
건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(75/25)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 tert-부틸 (3*S*)-4-(6-클로로-2,8-디플루오로-7-(3-요오도-6-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(1.53 g, 2.00 mmol, 57.5% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 765.1 $[M+H]^+$.

[1855] 단계 3: *tert*-부틸 (3*S*)-4-(6-클로로-2,8-디플루오로-7-(6-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

[1856] 

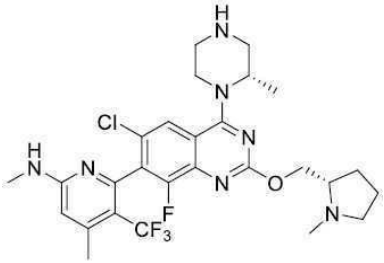
[1857] *N*,*N*-디메틸포름아미드(70 mL) 중의 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트(4.39 g, 22.85 mmol), tert-부틸 (3*S*)-4-(6-클로로-2,8-디플루오로-7-(3-요오도-6-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(3.5 g, 4.57 mmol) 및 요오드화제일구리(870.0 mg, 4.57 mmol)의 용액을 질소 하에 90℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(75/25)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(6-클로로-2,8-디플루오로-7-(6-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(2.5 g, 3.54 mmol, 77.5% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 707.3 $[M+H]^+$

[1858] 단계 4: tert-부틸 (3S)-4-(6-클로로-8-플루오로-7-(6-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

[1859] 

[1860] 테트라하이드로푸란(3 mL) 중의 *N*-메틸-1-프롤리놀(70 mg, 0.57 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨(23 mg, 0.57 mmol, 광유 중의 60% 분산액)을 첨가하였다. 반응물을 0.5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(6-클로로-2,8-디플루오로-7-(6-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(0.2 g, 0.28 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 0.5시간 동안 추가로 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이후, 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(30%)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 tert-부틸 (3*S*)-4-(6-클로로-8-플루오로-7-(6-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(100 mg, 0.12 mmol, 44.1% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 802.1 $[M+H]^+$.

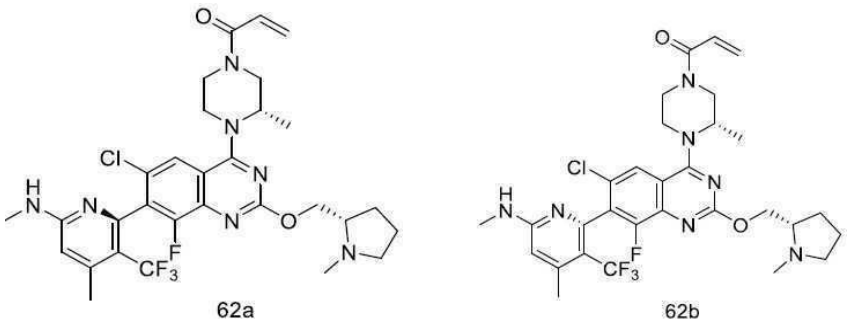
[1861] 단계 5: 6-(6-클로로-8-플루오로-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-N,4-디메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[1862]

[1863] 트리플루오로아세트산(40 mL) 중의 tert-부틸 (3*S*)-4-(6-클로로-8-플루오로-7-(6-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(2.1 g, 2.66 mmol)의 용액을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고, 잔류물을 메탄올/디클로로메탄(2/10)으로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 6-(6-클로로-8-플루오로-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-N,4-디메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(1.2 g, 2.11 mmol, 79.3% 수율)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 582.1 $[M+H]^+$.

[1864] 단계 6: 1-((S)-4-((R)-6-클로로-8-플루오로-7-(4-메틸-6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 62a**) 및 1-((S)-4-((S)-6-클로로-8-플루오로-7-(4-메틸-6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 62b**)(2개의 회전장애이성질체)



[1865]

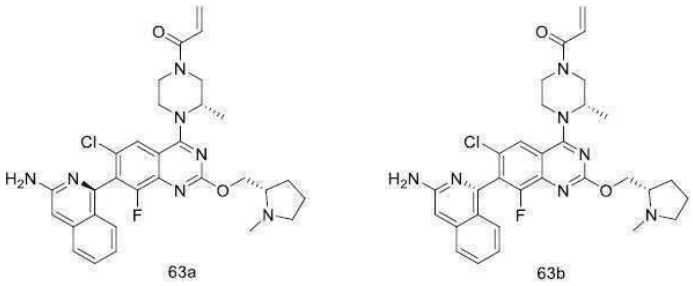
[1866] 디클로로메탄(10 mL) 중의 6-(6-클로로-8-플루오로-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-N,4-디메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(400.0 mg, 0.69 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(177.3 mg, 1.37 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시켰다. 반응물에 아크릴로일 클로라이드(62 mg, 0.69 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 단리시켜서 - 칼럼, CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 um; 이동상, Hex--HPLC 및 에탄올-HPLC(10분에 40% 에탄올--HPLC 유지); 검출기, UV 220/254 nm, 표제 화합물을 수득하였다. 표제 화합물의 입체 화학은 효력에 의해 배정되었다.

[1867] **실시예 62a:** 1-((S)-4-((R)-6-클로로-8-플루오로-7-(4-메틸-6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(70.9 mg, 0.11 mmol, 16.2% 수율, 백색의 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.84 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.93 - 6.76 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.87 - 5.79 (m, 1H), 4.59 - 4.38 (m, 3H), 4.28 - 4.22 (m, 2H), 4.20 - 4.15 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.23 - 3.20 (m, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.54 - 2.50 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 3H), 1.43 (s, 3H).

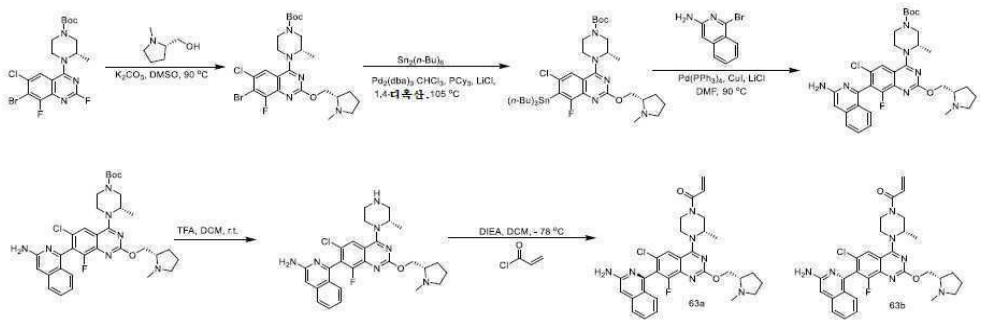
[1868] **실시예 62b:** 1-((S)-4-((S)-6-클로로-8-플루오로-7-(4-메틸-6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(65.1 mg, 0.10 mmol, 14.9% 수율, 백색의 고체). ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.84 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*

= 10.7 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.51-4.48 (m, 3H), 4.31 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.88 (s, 4H), 2.56 (s, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 636.1 $[M+H]^+$.

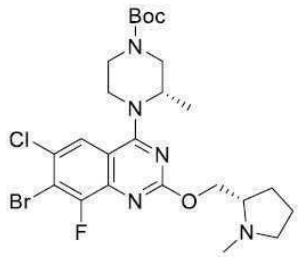
[1869] **실시예 63a 및 실시예 63b:** 1-((*S*)-4-((*R*)-7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 63a**) 및 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 63b**)

[1870] 

[1871] **합성 경로**

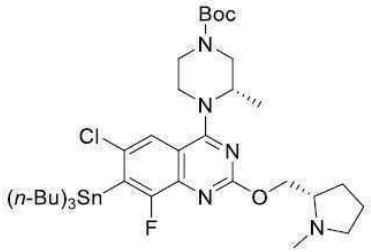
[1872] 

[1873] 단계 1: *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

[1874] 

[1875] 디메틸 설폭사이드(20 mL) 중의 *N*-메틸-1-프롤리놀(3.5 g, 30.39 mmol) 및 탄산칼륨(5.6 g, 40.58 mmol)의 용액을 90℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(10.0 g, 20.24 mmol)를 첨가하고, 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 용액을 디클로로메탄으로 추출하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(94:6)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(6.5 g, 11.3 mmol, 56.1% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 572.1 $[M+H]^+$

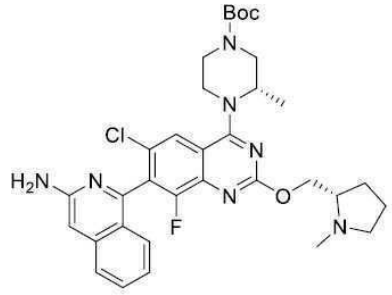
[1876] 단계 2: *tert*-부틸 (*S*)-4-(6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(트리부틸스타닐)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[1877]

[1878] 1,4-디옥산(100 mL) 중의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(1.0 g, 1.75 mmol), 헥사부틸디주석(2.9 g, 8.85 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐-클로로포름 부가물(181.0 mg, 0.1700 mmol), 트리사이클로헥실포스핀(100.0 mg, 0.3600 mmol) 및 염화리튬(189.0 mg, 4.35 mmol)의 용액을 질소 하에 105℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 생성된 용액을 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/물(19:1)로 용리되는 C18 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색의 고체로서의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(트리부틸스타닐)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(340 mg, 0.4 mmol, 24.9% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 784.3 $[M+H]^+$

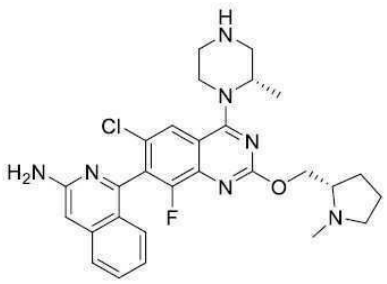
[1879] 단계 3: *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[1880]

[1881] *N*,*N*-디메틸포름아미드(5 mL) 중의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(트리부틸스타닐)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(212.5 mg, 0.27 mmol), 1-브로모이소퀴놀린-3-아민(50.0 mg, 0.2200 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(130.0 mg, 0.1100 mmol), 요오드화구리(I)(22.5 mg, 0.1200 mmol) 및 염화리튬(22.5 mg, 0.5200 mmol)의 용액을 질소 하에 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 농축시키고, 잔류물을 메탄올/물(97:3)로 용리되는 C18 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(100 mg, 0.15 mmol, 70.1% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 636.2 $[M+H]^+$

[1882] 단계 4: 1-(6-클로로-8-플루오로-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)이소퀴놀린-3-아민

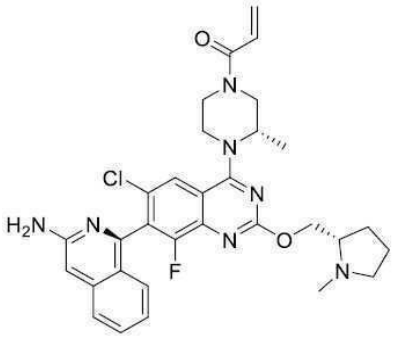


[1883]

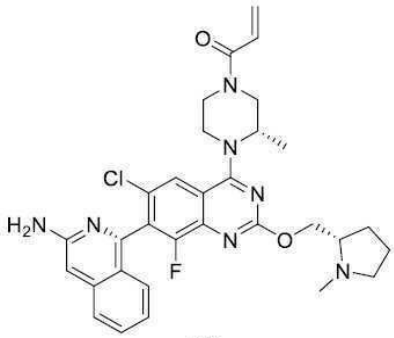
[1884] 디클로로메탄(20 mL) 및 트리플루오로아세트산(10 mL, 129.8 mmol) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(3-아미노이소퀴

놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(600.0 mg, 0.94 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 메탄올/물(40:60)로 용리되는 C18 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 1-(6-클로로-8-플루오로-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)이소퀴놀린-3-아민(410 mg, 0.76 mmol, 81.1% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 536.2 $[M+H]^+$

[1885] 단계 5: 1-((*S*)-4-((*R*)-7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 63a**) 및 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 63b**)



63a



63b

[1886]

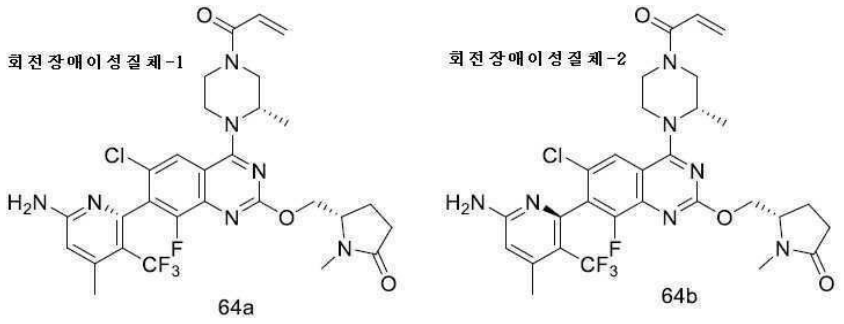
[1887] 디클로로메탄(10 mL) 중의 1-(6-클로로-8-플루오로-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)이소퀴놀린-3-아민(410.0 mg, 0.76 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.13 mL, 0.77 mmol)의 용액을 -78℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 아크릴로일 클로라이드(76.0 mg, 0.84 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 물로 켄칭하고, 반응물을 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/물(9:1)로 용리되는 C18 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하고, 분취용-HPLC에 의해 추가로 정제하였다 - 칼럼: Xcelect CSH F-pheny OBD 칼럼 19*250 mm,5 um; 이동상 A: 물(10 mmol/L의 NH_4HCO_3), 이동상 B: 메탄올; 유량: 25 mL/분. 생성물을 키랄-분취용-HPLC에 의해 정제하였다 - 칼럼: CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 um; 이동상 A: Hex:DCM = 1:1(10 mM NH3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 18 mL/분. 잔류물을 동결 건조시켜 황색의 고체로서의 1-((*S*)-4-((*R*)-7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 63**)(39.7 mg, 0.06 mmol, 8.8% 수율) 및 황색의 고체로서의 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 63b**)(47.0 mg, 0.079 mmol, 10.4% 수율)을 얻었다.

[1888] **실시예 63a:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 590.2 $[M+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, CDCl3, *ppm*) δ 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.15 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69-6.55 (m, 1H), 6.39 (dd, *J* = 1.8, 16.5 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 1.8, 10.5 Hz, 1H), 4.90-4.70 (m, 1H), 4.67-4.50 (m, 3H), 4.39-4.27 (m, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 4.05-3.85 (m, 1H), 3.72-3.41 (m, 2H), 3.40-2.95 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.42-1.95 (m, 3H), 1.95-1.69 (m, 3H), 1.50-1.25 (m, 3H). 키랄 HPLC: CHIRALPAK IG-3(0.46*5 cm; 3 um); 254 nm에서 검출됨; (n-헥산/디클로로메탄 = 1/1)(0.1% 디에틸아민)/에탄올 = 1/1; 유량 = 1.0 mL/분; 보유 시간: 1.5분(더 빠른 피크)

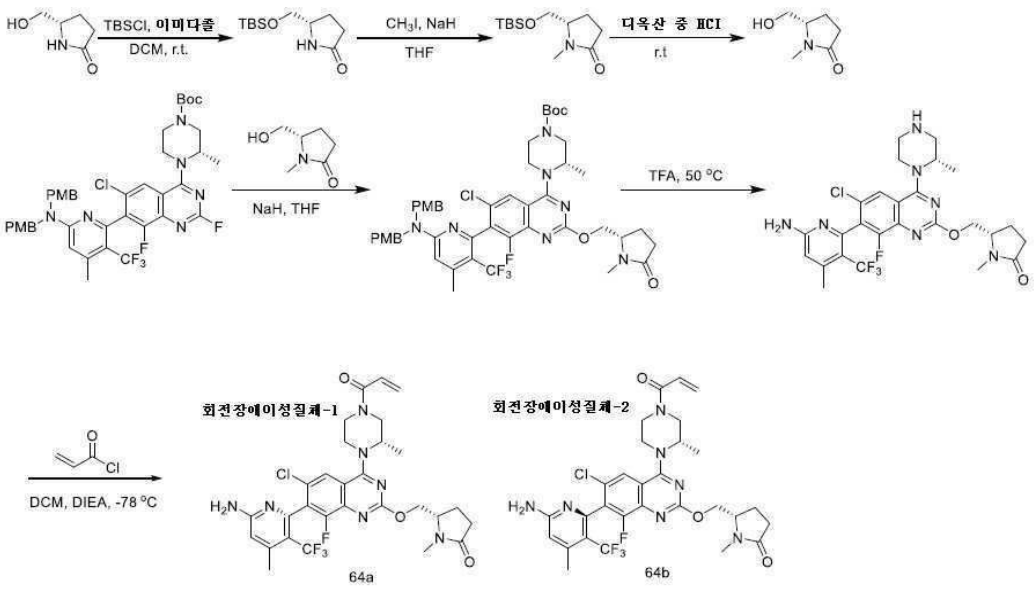
[1889] **실시예 63b:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 590.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78-6.50 (m, 1H), 6.40 (dd, *J* = 2.1, 16.8 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.65-4.45 (m, 3H), 4.45-4.32 (m, 1H), 4.32-4.17 (m, 1H), 4.12-3.75 (m, 1H), 3.78-3.43 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 2H), 2.97-2.70 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.99-1.66 (m, 4H), 1.54-1.35 (m, 3H). 키랄 HPLC: CHIRALPAK IG-3(0.46*5 cm; 3 um); 254 nm에서 검출됨; (n-헥산/디클로로메탄 =

1/1)(0.1% 디에틸아민)/에탄올 = 1/1; 유량 = 1.0 mL/분; 보유 시간: 2.5분(더 느린 피크)

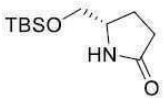
[1890] **실시예 64a 및 실시예 64b:** (S)-5-((((S)-4-((S)-4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-2-일)옥시)메틸)-1-메틸피롤리딘-2-온(**실시예 64a**) 및 (S)-5-((((R)-4-((S)-4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-2-일)옥시)메틸)-1-메틸피롤리딘-2-온(**실시예 64b**)(2개의 회전장애이성질체)

[1891] 

[1892] **합성 경로**

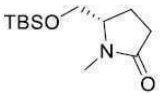
[1893] 

[1894] 단계 1: (5*S*)-5-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]피롤리딘-2-온

[1895] 

[1896] 디클로로메탄(300 mL) 중의 (5*S*)-5-(하이드록시메틸)-2-피롤리디논(15.0 g, 130.29 mmol), 이미다졸(17.74 g, 260.58 mmol) 및 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(29.31 g, 195.43 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(97/3)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색의 오일로서의 25 g(83.6%)의 (5*S*)-5-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]피롤리딘-2-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 230.1 $[M+H]^+$

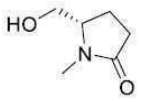
[1897] 단계 2: (5*S*)-5-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-1-메틸-피롤리딘-2-온

[1898] 

[1899] 테트라하이드로푸란(300 mL) 중의 (5*S*)-5-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]피롤리딘-2-온(18.0 g, 78.47

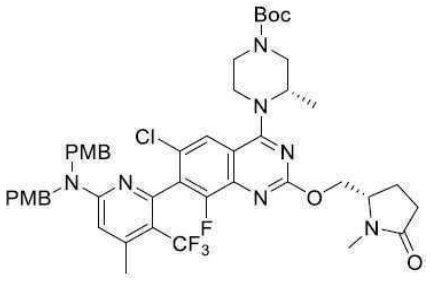
mmol)의 용액을 첨가하고, 수소화나트륨(10.99 g, 274.64 mmol, 광유 중의 60% 분산액)을 25℃에서 10분 동안 교반하였다. 이후, 요오도메탄(22.29 g, 156.94 mmol)을 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 생성된 용액을 물로 켄칭하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색의 오일로서의 10 g(52.4%)의 (5*S*)-5-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-1-메틸-피롤리딘-2-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 244.1 $[M+H]^+$

[1900] 단계 3: (5*S*)-5-(하이드록시메틸)-1-메틸-피롤리딘-2-온

[1901] 

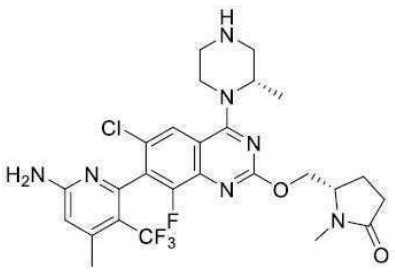
[1902] HCl/디옥산(30 mL, 4.35 mmol) 중의 (5S)-5-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-1-메틸-피롤리딘-2-온(1.06 g, 4.35 mmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시키고, pH를 수성 중탄산나트륨으로 7 내지 8로 조정하였다. 반응물을 농축시키고, 생성된 혼합물을 디클로로메탄/메탄올(95/5)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 550 mg(97.8%)의 (5*S*)-5-(하이드록시메틸)-1-메틸-피롤리딘-2-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 130.1 $[M+H]^+$

[1903] 단계 4: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2*S*)-1-메틸-5-옥소-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트

[1904] 

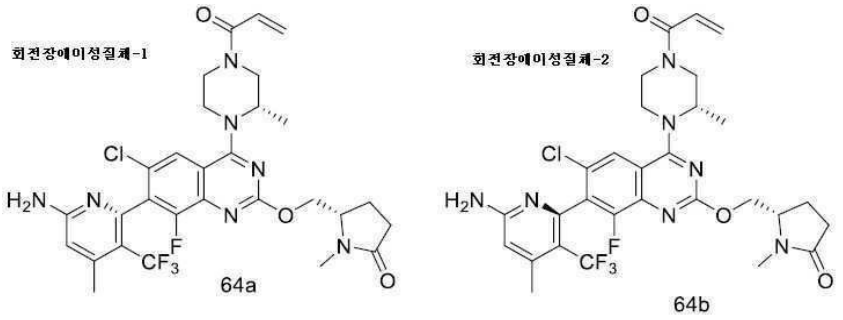
[1905] 테트라하이드로푸란(8 mL) 중의 (5*S*)-5-(하이드록시메틸)-1-메틸-피롤리딘-2-온(0.54 g, 4.18 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨(292.65 mg, 7.32 mmol, 광유 중의 60% 분산액)을 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트(실시예 17a/17b의 단계 9 참조)(1.7 g, 2.09 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(95/5)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 1.676 g(86.9%)의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2*S*)-1-메틸-5-옥소-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 922.3 $[M+H]^+$

[1906] 단계 5: (5*S*)-5-[[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]퀴나졸린-2-일]옥시메틸]-1-메틸-피롤리딘-2-온

[1907] 

[1908] 트리플루오로아세트산(8 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2*S*)-1-메틸-5-옥소-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트(1.63 g, 1.77 mmol)의 용액을 50℃에서 24시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시켰다. pH를 *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 8로 조정하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여서 - 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물, B: 아세토니트릴, B%(30분에 5% 내지 70%); 검출기, UV 254 nm, 밝은 황색의 고체로서의 785 mg(76.1%)의 (5*S*)-5-[[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]퀴나졸린-2-일]옥시메틸]-1-메틸-피롤리딘-2-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 582.2 $[M+H]^+$

[1909] 단계 6: (S)-5-((((S)-4-((S)-4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-2-일)옥시)메틸)-1-메틸피롤리딘-2-온(**실시예 64a**) 및 (S)-5-((((R)-4-((S)-4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-2-일)옥시)메틸)-1-메틸피롤리딘-2-온(**실시예 64b**)(2개의 회전장애이성질체)



[1910]

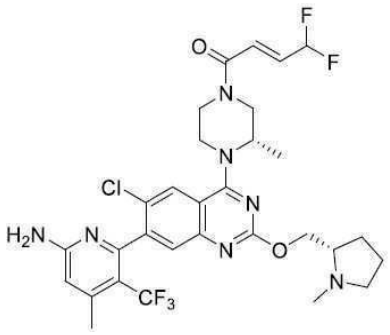
[1911] 디클로로메탄(12 mL) 중의 (5*S*)-5-[[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]퀴나졸린-2-일]옥시메틸]-1-메틸-피롤리딘-2-온(463.0 mg, 0.80 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(513.13 mg, 3.98 mmol)의 용액에 -78℃에서 아크릴로일 클로라이드(57.6 mg, 0.6400 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 물에 의해 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여서 - 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물, B: 아세토니트릴, B%(30분에 5% 내지 70%); 검출기, UV 254 nm, 백색의 고체로서의 251 mg의 미정제 생성물을 수득하였다. 부분입체이성질체의 혼합물을 분취용-키랄-HPLC에 의해 분리하여서 - 칼럼, CHIRALPAK IE-3 0.46*5 cm 3 um; 이동상, (Hex:디클로로메탄 = 3:1)(0.1% DEA):EtOH = 50:50; 검출기, 254 nm; 흐름, 1.0mL/분; 온도: 25℃, 백색의 고체로서의 96.5 mg(19.1%)의 (S)-5-((((S)-4-((S)-4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-2-일)옥시)메틸)-1-메틸피롤리딘-2-온 및 백색의 고체로서의 95.1 mg(18.8%)의 (S)-5-((((R)-4-((S)-4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-2-일)옥시)메틸)-1-메틸피롤리딘-2-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 636.2 $[M+H]^+$

[1912] **실시예 64a:** ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.92-6.77 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.8, 3.2 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.8, 8.8 Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.28-4.01 (m, 2H), 3.87-3.52 (m, 2H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.32-3.17 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 636.2 $[M+H]^+$ 키랄 HPLC: CHIRALPAK IE-3(0.46*5 cm; 3 um); 254 nm에서 검출됨; Hex:DCM = 3:1)(0.1% DEA):EtOH = 50:50; 흐름 = 1 mL/분; 보유 시간: 1.74분(더 빠른 피크).

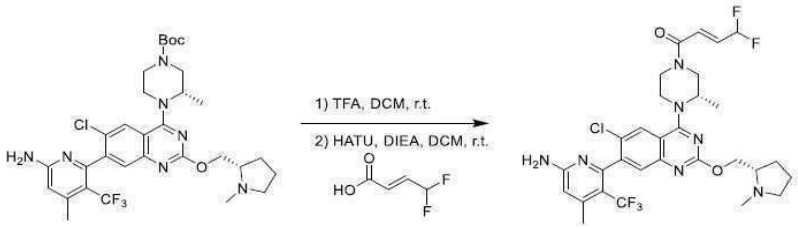
[1913] **실시예 64b:** ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.92-6.77 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.8, 3.2 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 10.8, 8.8 Hz, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 2H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.28-4.01 (m, 2H), 3.87-3.52 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H),

1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 636.2 $[M+H]^+$ 키랄 HPLC: CHIRALPAK IE-3(0.46*5 cm; 3 um); 254 nm에서 검출됨; Hex:DCM = 3:1)(0.1% DEA):EtOH = 50:50; 흐름 = 1 mL/분; 보유 시간: 3.48분(더 느린 피크).

[1914] **실시예 65:** (*E*)-1-((*S*)-4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4,4-디플루오로부트-2-엔-1-온

[1915] 

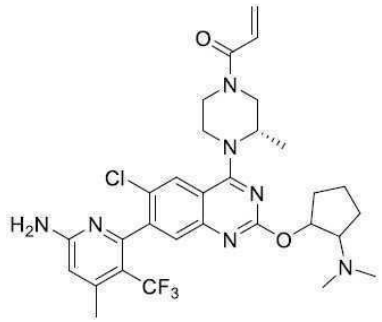
[1916] **합성 경로**

[1917] 

[1918] 디클로로메탄(3 mL) 중의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(단계 3, 실시예 61 참조)(0.29 g, 0.53 mmol) 및 트리플루오로아세트산(0.6 mL, 7.79 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 농축시켰다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄(3 mL) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.18 mL, 1.05 mmol)에 재용해시키고, (*E*)-4,4-디플루오로부트-2-엔온산(0.07 g, 0.58 mmol) 및 2-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N′,N′*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(0.26 g, 0.69 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 생성된 용액을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여서 백색의 고체로서의 23 mg의 (*E*)-1-((*S*)-4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4,4-디플루오로부트-2-엔-1-온을 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 654.3 $[M+H]^+$. 분취용-HPLC 조건: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼; 이동상, A: 물, B: 아세토니트릴, B%(7분에서 40% 내지 62%); 검출기, UV 220 nm.

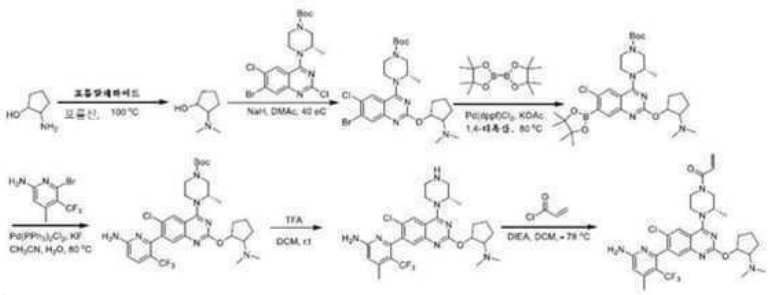
[1919] **실시예 65:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 7.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.69 - 6.62 (m, 1H), 6.53 - 6.45 (m, 1H), 4.84-4.63 (m, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 2H), 4.19 - 3.98 (m, 3H), 3.98-3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.42 (m, 2H), 3.28 - 3.08 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 6H), 2.18 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 3H), 1.35 -1.23 (m, 3H).

[1920] **실시예 66:** 1-[(3S)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[2-(디메틸아미노)사이클로펜톡시]퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



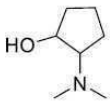
[1921]

[1922] **합성 경로**



[1923]

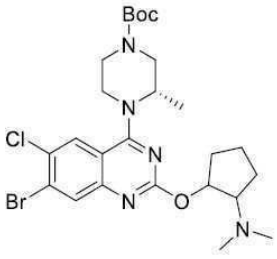
[1924] 단계 1: 2-(디메틸아미노)사이클로펜탄-1-올



[1925]

[1926] 2-아미노사이클로펜탄-1-올(5.0 g, 49.4 mmol)의 용액에 질소 하에 실온에서 포름산(10 mL)을 첨가하였다. 포름알데하이드(2.8 g)를 첨가하고, 반응물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 용액의 pH를 중탄산나트륨으로 9로 조정하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켜 황색의 오일로서의 2-(디메틸아미노)사이클로펜탄-1-올(5 g, 미정제)을 수득하고, 이것을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 129.2 $[M+H]^+$.

[1927] 단계 2: *tert*-부틸 (3S)-4-(7-브로모-6-클로로-2-((2-(디메틸아미노)사이클로펜틸)옥시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

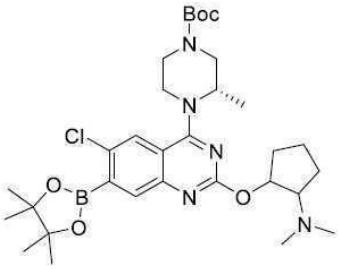


[1928]

[1929] *N*,*N*-디메틸아세트아미드(30 mL) 중의 2-(디메틸아미노)사이클로펜탄-1-올(1.0 g, 7.7 mmol)의 용액에 실온에서 수소화나트륨(584 mg, 14.6 mmol, 광유 중의 60% 분산액)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-브로모-2,6-디클로로-퀴나졸린-4-일)-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트(**중간체 5**)(2.0 g, 4.2 mmol)를 첨가하고, 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/8)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (3S)-4-(7-브로모-6-클로로-2-((2-(디메틸아미노)사이클로펜틸)옥시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(2 g, 3.52 mmol, 83% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 568.9 $[M+H]^+$.

[1930] 단계 3: *tert*-부틸 (3S)-4-(6-클로로-2-((2-(디메틸아미노)사이클로펜틸)옥시)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-

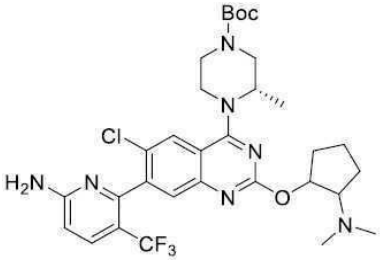
1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[1931]

[1932] 1,4-디옥산(20 mL) 중의 *tert*-부틸 (3S)-4-(7-브로모-6-클로로-2-((2-(디메틸아미노)사이클로펜틸)옥시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(2.0 g, 3.52 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(8.0 g, 31.3 mmol), 디클로로[1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)(256 mg, 0.35 mmol) 및 아세트산칼륨(1400 mg, 10.9 mmol)의 용액을 질소 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 물(3×100 mL)로 세척하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (3S)-4-(6-클로로-2-((2-(디메틸아미노)사이클로펜틸)옥시)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(1 g,1.6 mmol, 5.2% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 616.0 $[M+H]^+$.

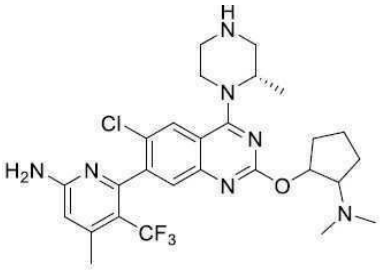
[1933] 단계 4: tert-부틸 (3S)-4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((2-(디메틸아미노)사이클로펜틸)옥시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[1934]

[1935] 아세토니트릴(10 mL) 및 물(1 mL) 중의 *tert*-부틸 (3S)-4-(6-클로로-2-((2-(디메틸아미노)사이클로펜틸)옥시)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(1000 mg, 1.8 mmol), 6-브로모-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(500 mg, 1.9 mmol), Pd(PPh3)2Cl2(120 mg, 0.2 mmol) 및 플루오르화칼륨(300 mg, 6.5 mmol)의 용액을 질소 하에 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(50 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메틸 알코올/디클로로메탄(1:13)으로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 tert-부틸 (3S)-4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((2-(디메틸아미노)사이클로펜틸)옥시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(200 mg, 0.2 mmol, 14.5% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 650.1 $[M+H]^+$

[1936] 단계 5: 6-[6-클로로-2-[2-(디메틸아미노)사이클로펜톡시]-4-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

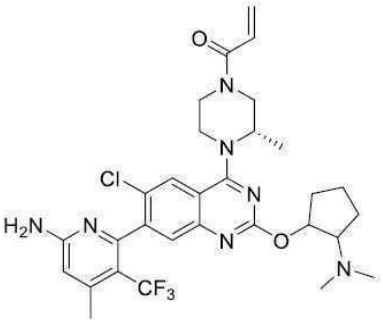


[1937]

[1938] 2,2,2-트리플루오로아세트산(5 mL) 및 디클로로메탄(20 mL) 중의 tert-부틸 (3S)-4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((2-(디메틸아미노)사이클로펜틸)옥시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(200 mg, 0.3 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 농축시켜 황색의

고체로서의 6-[6-클로로-2-[2-(디메틸아미노)사이클로펜톡시]-4-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(150 mg, 0.3 mmol, 79.5% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 564.1 $[M+H]^+$

[1939] 단계 6: 1-[(3S)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[2-(디메틸아미노)사이클로펜톡시]퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

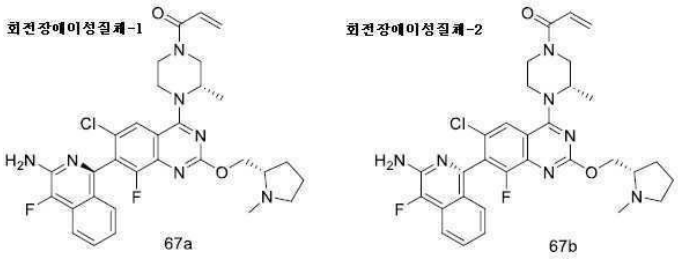


[1940]

[1941] 디클로로메탄(5 mL) 및 DIEA(171 mg, 1.3 mmol) 중의 6-[6-클로로-2-[2-(디메틸아미노)사이클로펜톡시]-4-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(250 mg, 0.4 mmol)의 용액에 -78℃에서 1시간 동안 아크릴로일 클로라이드(32 mg, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 용매를 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 1-[(3S)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[2-(디메틸아미노)사이클로펜톡시]퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(32 mg, 0.1 mmol, 11.6% 수율)을 수득하였다.

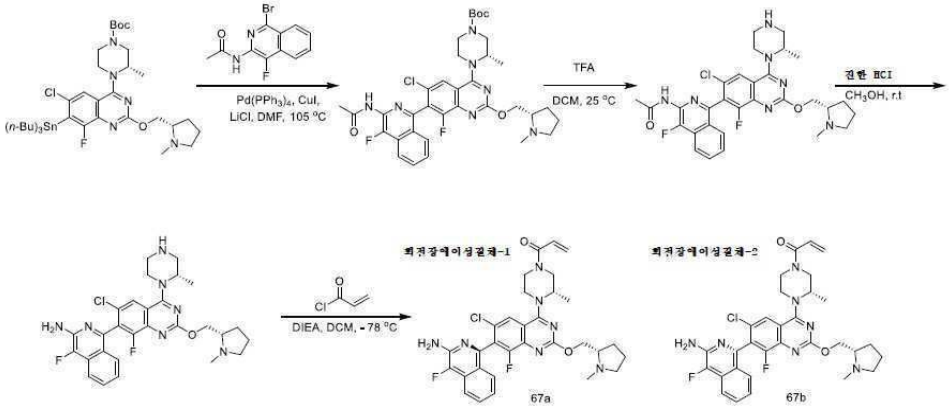
[1942] **실시예 66:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.93 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.19 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.40 - 4.19 (m, 1H), 4.15 - 3.89 (m, 2H), 3.62 - 3.40 (m, 2H), 3.25 - 3.05 (m, 2H), 2.40 - 2.25 (m, 8H), 2.13 - 1.97 (m, 3H), 1.68 - 1.52 (s, 4H), 1.39 - 1.25 (m, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 618.2 $[M+H]^+$

[1943] **실시예 67a 및 실시예 67b:** 1-((S)-4-((R)-7-(3-아미노-4-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 67a**) 및 1-((S)-4-((S)-7-(3-아미노-4-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 67b**)(2개의 회전장애이성질체)



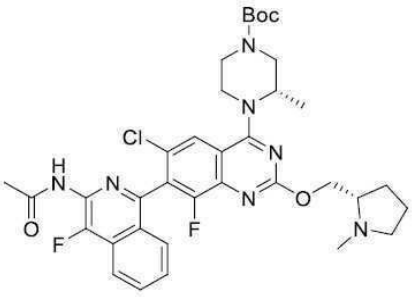
[1944]

[1945] **합성 경로**



[1946]

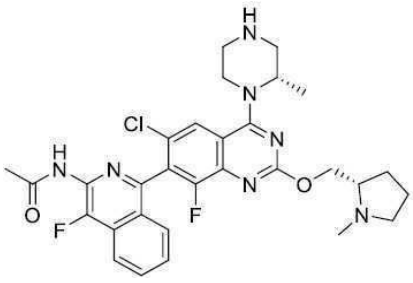
[1947] 단계 1: *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(3-아세트아미도-4-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[1948]

[1949] *N*,*N*-디메틸포름아미드(2 mL) 중의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(트리부틸스타닐)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(실시예 63a/63b, 단계 2 참조)(138.0 mg, 0.18 mmol), *N*-(1-브로모-4-플루오로-3-이소퀴놀릴)아세트아미드(50.0 mg, 0.18 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(102.0 mg, 0.09 mmol), 요오드화구리(I)(17.0 mg, 0.09 mmol) 및 염화리튬(19.0 mg, 0.4400 mmol)의 용액을 질소 하에 105℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 여과시키고, 여과액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(92:8)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(3-아세트아미도-4-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(60 mg, 0.08 mmol, 48.8% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 696.3 $[M+H]^+$

[1950] 단계 2: *N*-(1-(6-클로로-8-플루오로-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-플루오로이소퀴놀린-3-일)아세트아미드

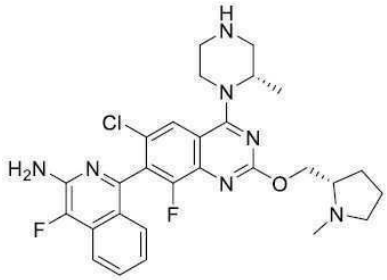


[1951]

[1952] 2,2,2-트리플루오로아세트산(10 mL) 및 디클로로메탄(10 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(3-아세트아미도-4-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(800.0 mg, 1.15 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 메탄올/물(3:7)로 용리되는 C18 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *N*-(1-(6-클로로-8-플루오로-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)

퀴나졸린-7-일)-4-플루오로이소퀴놀린-3-일)아세트아미드(500 mg, 0.83 mmol, 73% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 596.2 $[M+H]^+$

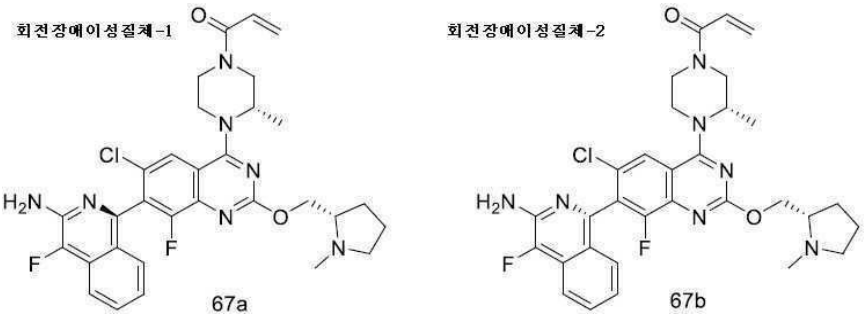
[1953] 단계 3: 1-(6-클로로-8-플루오로-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-플루오로이소퀴놀린-3-아민



[1954]

[1955] 메틸 알코올(20 mL) 및 염산(1 mL, 10 mmol) 중의 *N*-(1-(6-클로로-8-플루오로-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-플루오로이소퀴놀린-3-일)아세트아미드(400.0 mg, 0.67 mmol)의 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 1-(6-클로로-8-플루오로-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-플루오로이소퀴놀린-3-아민(350 mg, 0.63 mmol, 94.1% 수율)의 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 554.3 $[M+H]^+$

[1956] 단계 4: 1-((S)-4-((R)-7-(3-아미노-4-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 67a**) 및 1-((S)-4-((S)-7-(3-아미노-4-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 67b**)(2개의 회전장애이성질체)



[1957]

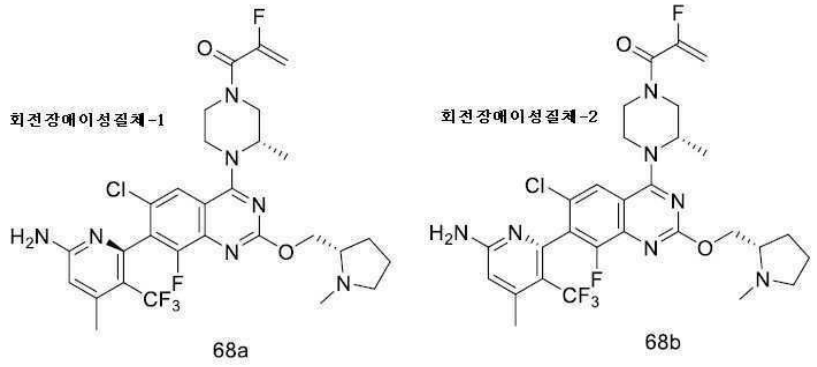
[1958] 디클로로메탄(20 mL) 중의 1-(6-클로로-8-플루오로-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-플루오로이소퀴놀린-3-아민(220.0 mg, 0.4000 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1 mL, 5.74 mmol)의 용액을 -78℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 아크릴로일 클로라이드(36.0 mg, 0.4000 mmol)를 첨가하고, 반응물을 -78℃에서 추가 30분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 아세토니트릴/물(7:3)로 용리되는 C18 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 생성물을 키랄-분취용-HPLC에 의해 정제하여서 - 칼럼: CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 um; 이동상 A: Hex:DCM = 1:1(10 mM NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 17 mL/분, 백색의 고체로서의 1-((S)-4-((R)-7-(3-아미노-4-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(36.9 mg, 0.060 mmol, 15.3% 수율) 및 백색의 고체로서의 1-((S)-4-((S)-7-(3-아미노-4-플루오로이소퀴놀린-1-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(41.4 mg, 0.068 mmol, 17.1% 수율)을 수득하였다.

[1959] **실시예 67a:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 608.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.01-7.74 (m, 2H), 7.73-7.60 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 6.75-7.00 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.22-6.09 (m, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.4, 10.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.42-3.95 (m, 5H), 3.87-3.37 (m, 2H), 3.29-3.02

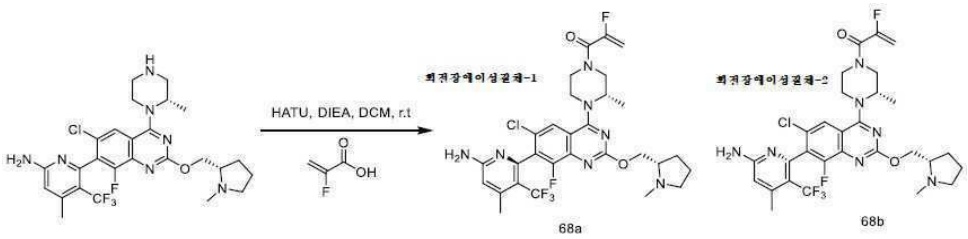
(m, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 3H), 1.38-1.25 (m, 3H). 키랄 HPLC: CHIRALPAK IC-3 (0.46*5 cm; 3 um); 254 nm에서 검출됨; (n-헥산/디클로로메탄 = 1/1)(0.1% 디에틸아민)/에탄올 = 1/1; 유량 = 1.0 mL/분; 보유 시간: 1.4분(더 빠른 피크).

[1960] **실시예 67b:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 608.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.05-7.75 (m, 2H), 7.73-7.53 (m, 1H), 7.51-7.30 (m, 1H), 7.27-7.10 (m, 1H), 7.00-6.6.63 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.22-6.15 (d, *J* = 21, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.4, 10.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.42-3.95 (m, 5H), 3.87-3.37 (m, 2H), 3.29-3.02 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.80-1.53 (m, 3H), 1.33-1.17 (m, 3H). 키랄 HPLC: CHIRALPAK IC-3 (0.46*5 cm; 3 um); 254 nm에서 검출됨; (n-헥산/디클로로메탄 = 1/1)(0.1% 디에틸아민)/에탄올 = 1/1; 유량 = 1.0 mL/분; 보유 시간: 2.4분(더 느린 피크).

[1961] **실시예 68a 및 실시예 68b:** 1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온(**실시예 68a**) 및 1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온(**실시예 68b**)(2개의 회전장애이성질체)

[1962] 

[1963] **합성 경로**

[1964] 

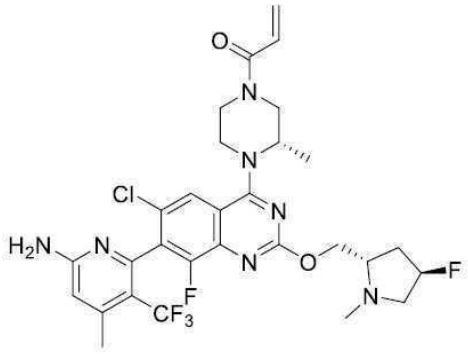
[1965] 디클로로메탄(4 mL) 중의 6-[6-클로로-8-플루오로-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(단계 11, 실시예 17 참조)(450.0 mg, 0.79 mmol), 2-플루오로아크릴산(64.21 mg, 0.71 mmol), HATU(451.85 mg, 1.19 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(408.8 mg, 3.17 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하였다. 이후, 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여서 - 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물, B: 아세토니트릴, B%(30분에 5% 내지 70%); 검출기, UV 254 nm, 백색의 고체로서의 150 mg의 1-[(3*S*)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]-2-플루오로-프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 바로 정제하여서 - 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19*15 mm 5 um C-0013; 이동상, A: 물 중의 10 mmol HCOOH, B: ACN 및 B%(7분에 51% 내지 73%); 검출기, UV 254 nm, 백색의 고체로서의 미정제 생성물(130 mg)을 수득하였다. 부분입체이성질체의 혼합물을 분취용-키랄-HPLC에 의해 분리하였다 - 칼럼, CHIRALPAK IC-3 0.45*5 cm 3 um; 이동상, (Hex:디클로로메탄 = 3:1)(0.1% DEA):EtOH = 50:50; 검출기, 254 nm; 흐름, 1.0mL/분; 온도: 25℃, (1.01분에) 백색의 고체로서의 32 mg(6.3%)의 1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-

8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온 및 (1.41분에) 백색의 고체로서의 48 mg(9.5%)의 1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 640.2 $[M+H]^+$

[1966] **실시예 68a:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.81 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.37-5.20 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.39 (dd, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.18-4.11 (m, 3H), 4.11-3.93 (m, 1H), 3.91-3.69 (m, 2H), 3.20-3.03 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 6H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 640.2 $[M+H]^+$ 키랄 HPLC: CHIRALPAK IC-3 (0.46*5 cm; 3 um); 254 nm에서 검출됨; Hex:DCM = 3:1)(0.1% DEA):EtOH = 50:50; 흐름 = 1 mL/분; 보유 시간: 1.00분(더 빠른 피크).

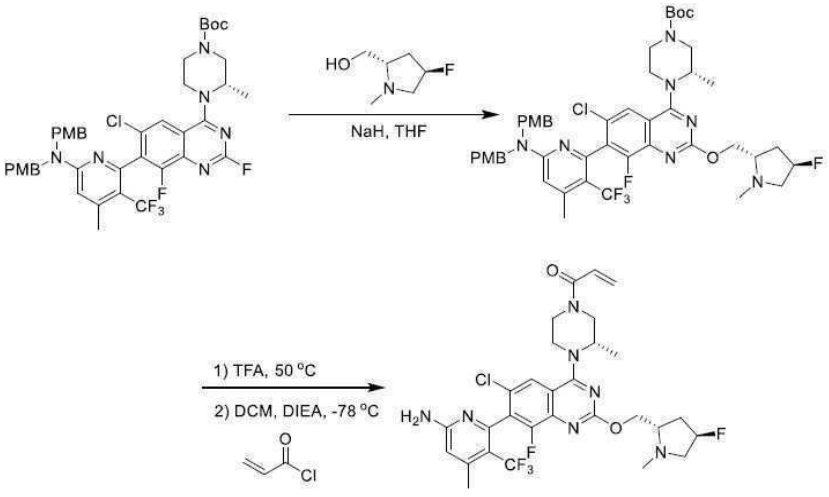
[1967] **실시예 68b:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.79 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.37-5.19 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.37 (dd, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.18-4.01 (m, 3H), 4.01-3.79 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 2H), 3.31-3.03 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 6H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 640.2 $[M+H]^+$ 키랄 HPLC: CHIRALPAK IC-3 (0.46*5 cm; 3 um); 254 nm에서 검출됨; Hex:DCM = 3:1)(0.1% DEA):EtOH = 50:50; 흐름 = 1 mL/분; 보유 시간: 1.41분(더 느린 피크).

[1968] **실시예 69:** 1-[(3S)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[1969]

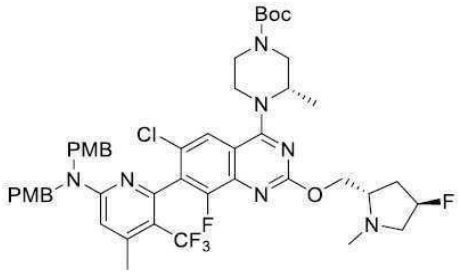
[1970] **합성 경로**



[1971]

[1972] 단계 1: *tert*-부틸 (3S)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실

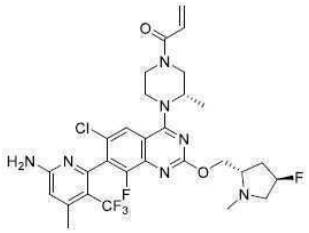
레이트



[1973]

[1974] 테트라하이드로푸란(20 mL) 중의 [(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메탄올(300 mg, 2.2 mmol)의 용액에 실온에서 수소화나트륨(206 mg, 1.9 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트(실시예 17a/17b의 단계 9 참조)(1.6 g, 1.9 mmol)를 첨가하고, 실온에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트(3×100 mL)로 추출하고, 유기 층을 합했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(30%)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (3S)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(900 mg, 0.8 mmol, 44.4% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 926.4 $[M+H]^+$

[1975] 단계 2: 1-[(3S)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



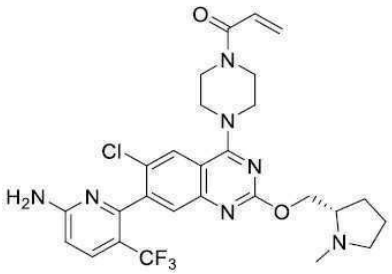
[1976]

[1977] 2,2,2-트리플루오로아세트산(10 mL) 중의 *tert*-부틸 (3S)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(900 mg, 0.9 mmol)의 용액을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 황색의 고체로서의 6-[6-클로로-8-플루오로-2-[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(500 mg, 0.7 mmol, 79% 수율)을 수득하였다. 이후, 디클로로메탄(30 mL) 중의 6-[6-클로로-8-플루오로-2-[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(500 mg, 0.7 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(1.2 g, 2.7 mmol)의 용액에 -78℃에서 아크릴로일 클로라이드(70 mg, 0.7 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 물로 켄칭하고, 디클로로메탄(3×100 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 농축시키고, 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여서 - 칼럼, CHIRALPAK IC-3 0.46*5 cm 3 um; 이동상, (Hex:DCM = 3:1)(0.1% DEA):EtOH = 50:50; 검출기, 254 nm; 흐름, 1.0 mL/분; 온도: 25℃, 백색의 고체로서의 1-[(3S)-4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(53 mg, 0.1 mmol, 9.5% 수율)(1.058분에서)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 640.2 $[M+H]^+$

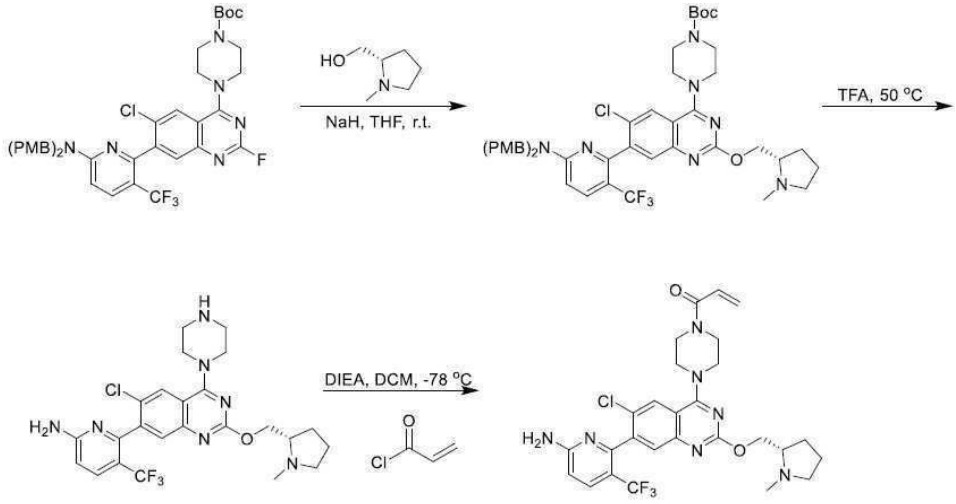
[1978] **실시예 69:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.80 (s, 1H), 6.85 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.25 - 6.12 (m, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 56.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.51 - 4.19 (m, 3H), 4.19 - 3.91 (m, 2H), 3.61 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.45 (m, *J* = 25.6, 11.5, 5.3 Hz, 1H), 3.25 - 3.02 (m,

1H), 2.93 (dd, *J* = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 7H), 2.24 - 2.05 (m, 1H), 1.92 (m, *J* = 33.7, 14.9, 10.0, 6.0 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

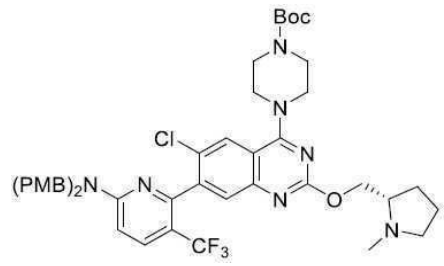
[1979] **실시예 70:** (*S*)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[1980] 

[1981] **합성 경로**

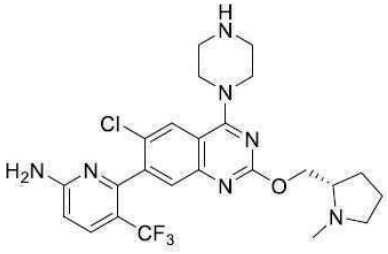
[1982] 

[1983] 단계 1: *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

[1984] 

[1985] 테트라하이드로푸란(5 mL) 중의 *N*-메틸-l-프롤리놀(45.0 mg, 0.39 mmol)의 용액에 수소화나트륨(22.0 mg, 0.54 mmol, 광유 중의 60% 분산액)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(200.0 mg, 0.26 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(7/3)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(210 mg, 0.24 mmol, 93.4% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 862.2 $[M+H]^+$

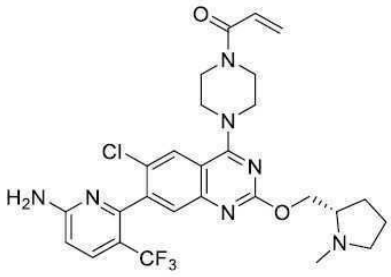
[1986] 단계 2: (*S*)-6-(6-클로로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[1987]

[1988] 트리플루오로아세트산(5 mL) 중의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(200.0 mg, 0.2300 mmol)의 용액을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용매를 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴/물(7/3)로 용리되는 C18 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 (*S*)-6-(6-클로로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(90 mg, 0.17 mmol, 74.3% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 522.2 $[M+H]^+$

[1989] 단계 3: (*S*)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

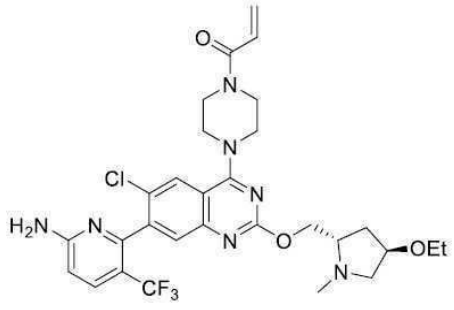


[1990]

[1991] 디클로로메탄(10 mL) 중의 (*S*)-6-(6-클로로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(100.0 mg, 0.19 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(1.0 mL, 5.74 mmol)의 용액을 -78℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 아크릴로일 클로라이드(17.0 mg, 0.19 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 용매를 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 (*S*)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(19.3 mg, 0.034 mmol, 17.5% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 576.2 $[M+H]^+$

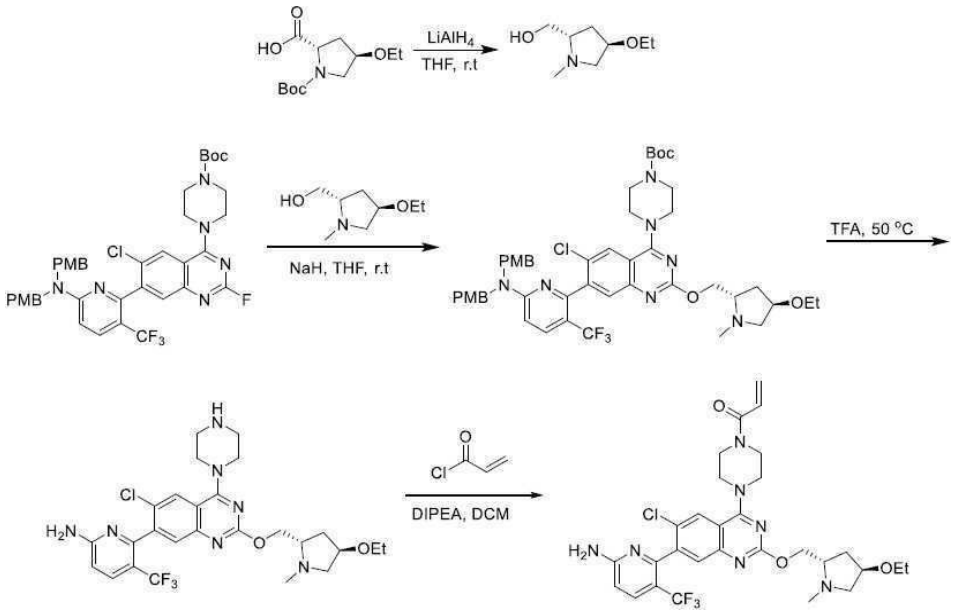
[1992] **실시예 70:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.82 (dd, *J* = 10.0, 16.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 4.36 - 4.33 (m, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 8H), 2.96 - 2.95 (m, 1H), 2.68 - 2.65 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 576.2 $[M+H]^+$.

[1993] **실시예 71:** 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((2*S*,4*R*)-4-에톡시-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



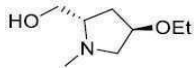
[1994]

[1995] **합성 경로**



[1996]

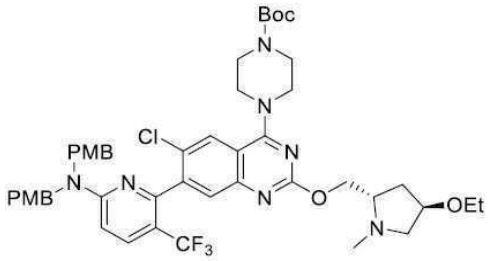
[1997] 단계 1: ((2*S*,4*R*)-4-에톡시-1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올



[1998]

[1999] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 (2*S*,4*R*)-1-tert-부톡시카보닐-4-에톡시-피롤리딘-2-카복실산(600.0 mg, 2.31 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 수소화알루미늄리튬(352.0 mg, 9.26 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 물 및 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 황색의 오일로서의 ((2*S*,4*R*)-4-에톡시-1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올(150 mg, 미정제)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 160.1 $[M+H]^+$

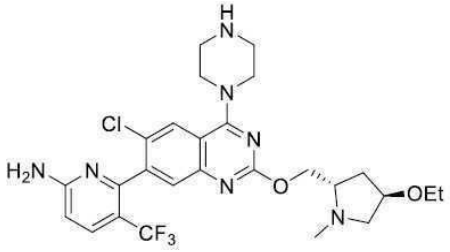
[2000] 단계 2: *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((2*S*,4*R*)-4-에톡시-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[2001]

[2002] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 ((2*S*,4*R*)-4-에톡시-1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올(84.0 mg, 0.53 mmol)의 용액에 수소화나트륨(21.6 mg, 0.54 mmol, 광유 중의 60% 분산액)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(200.0 mg, 0.26 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이후, 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(4/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((2*S*,4*R*)-4-에톡시-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(160 mg, 0.18 mmol, 67.7% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 906.4 $[M+H]^+$

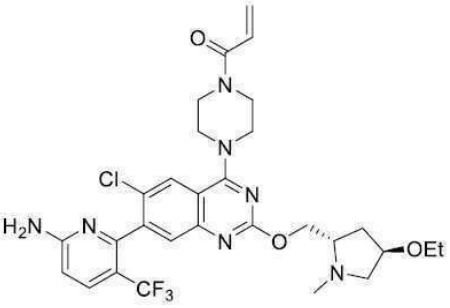
[2003] 단계 3: 6-(6-클로로-2-(((2*S*,4*R*)-4-에톡시-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[2004]

[2005] 트리플루오로아세트산(20 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((2*S*,4*R*)-4-에톡시-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(150.0 mg, 0.17 mmol)의 용액을 50℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 아세토니트릴/물(7/3)로 용리되는 C18 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 미백색의 고체로서의 6-(6-클로로-2-(((2*S*,4*R*)-4-에톡시-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(80 mg, 0.14 mmol, 85.4% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 566.2 $[M+H]^+$

[2006] 단계 4: 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((2*S*,4*R*)-4-에톡시-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

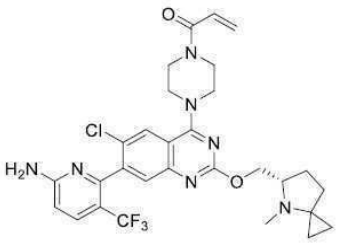


[2007]

[2008] 디클로로메탄(10 mL) 중의 6-(6-클로로-2-(((2S,4R)-4-에톡시-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(70.1 mg, 0.12 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(48.1 mg, 0.37 mmol)의 용액을 -78℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 아크릴로일 클로라이드(12.0 mg, 0.13 mmol)를 반응 시스템에 적가하고, -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 물로 켄칭하고 농축시켰다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((2S,4R)-4-에톡시-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(32.9 mg, 0.053 mmol, 42.9% 수율)을 수득하였다.

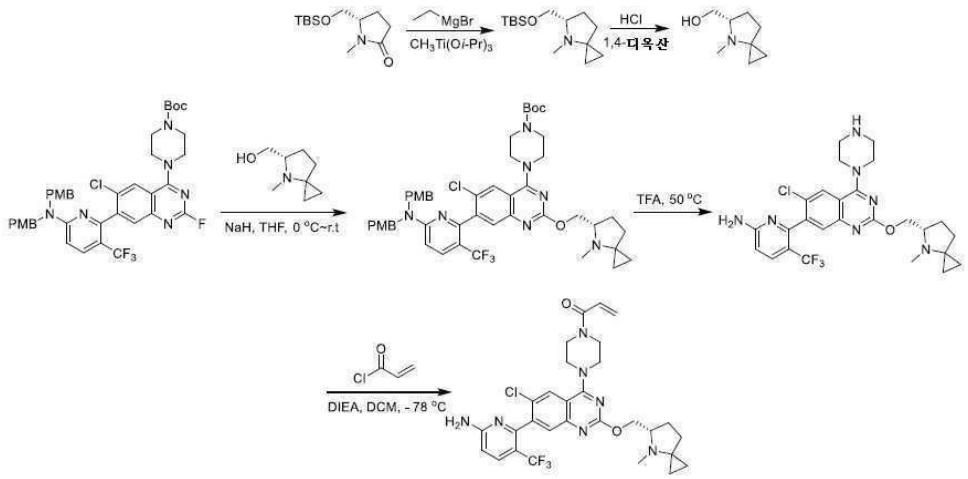
[2009] **실시예 71:** ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 1H), 6.71 - 6.66 (m, 1H), 6.31 - 6.25 (m, 1H), 5.86 - 5.75 (m, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.93 (s, 4H), 3.56 - 3.36 (m, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.12 (s, 1H), 2.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 620.3 $[M+H]^+$.

[2010] **실시예 72:** (*S*)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4-메틸-4-아자스피로[2.4]-헵탄-5-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



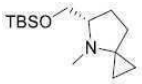
[2011]

[2012] **합성 경로**



[2013]

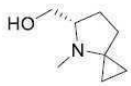
[2014] 단계 1: (*S*)-5-(((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-메틸-4-아자스피로[2.4]헵탄



[2015]

[2016] 테트라하이드로푸란(40 mL) 중의 (*S*)-5-(((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸피롤리딘-2-온(실시예 64a 및 64b의 단계 2 참조)(3.0 g, 12.32 mmol)의 용액에 질소 하에 25℃에서 $CH_3Ti(Oi\text{-}Pr)_3$(13.96 g, 49.3 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 0.5시간 동안 교반하였다. 에틸마그네슘 브로마이드(13.14 g, 98.6 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(7/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 황색의 오일로서의 (*S*)-5-(((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-메틸-4-아자스피로[2.4]헵탄(1.5 g, 5.87 mmol, 47.6% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 256.2 $[M+H]^+$

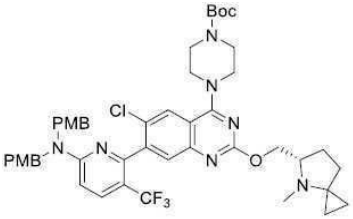
[2017] 단계 2: (*S*)-(4-메틸-4-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)메탄올



[2018]

[2019] HCl/1,4-디옥산(20 mL) 중의 (*S*)-5-(((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-메틸-4-아자스피로[2.4]헵탄(1.4 g, 5.48 mmol)의 용액을 50℃에서 6시간 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 황색의 오일로서의 (*S*)-(4-메틸-4-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)메탄올(300 mg, 2.12 mmol, 38.8% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 142.1 [M+H]+

[2020] 단계 3: *tert*-부틸 (S)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4-메틸-4-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

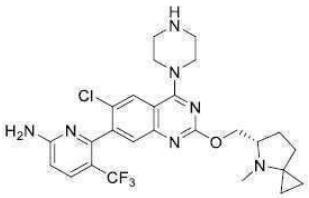


[2021]

[2022] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 (*S*)-(4-메틸-4-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)메탄올(148.0 mg, 1.05 mmol) 및 수소화나트륨(60%)(50.0 mg, 2.08 mmol)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-

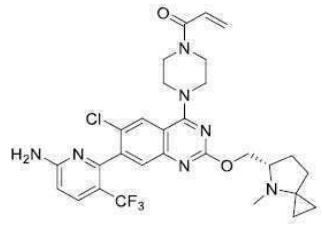
1-카복실레이트(**중간체 3**)(200.0 mg, 0.26 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(8/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4-메틸-4-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(96 mg, 0.11 mmol, 41.5% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 888.5 $[M+H]^+$

[2023] 단계 4: (*S*)-6-(6-클로로-2-((4-메틸-4-아자스피로 [2.4]헵탄-5-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

[2024] 

[2025] 2,2,2-트리플루오로아세트산(10 mL) 중의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4-메틸-4-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(80.0 mg, 0.09 mmol)의 용액을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(7/1)로 용리되는 실리카 겔 칼럼에 적용하여 (*S*)-6-(6-클로로-2-((4-메틸-4-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(40 mg, 0.073 mmol, 81.1% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 548.2 $[M+H]^+$

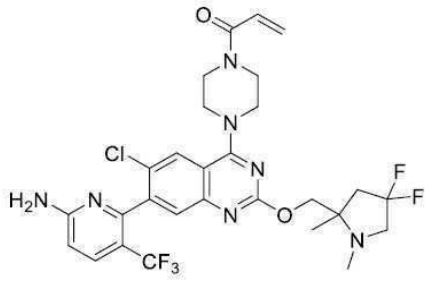
[2026] 단계 5: (*S*)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4-메틸-4-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[2027] 

[2028] 디클로로메탄(10 mL) 중의 (*S*)-6-(6-클로로-2-((4-메틸-4-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(30.0 mg, 0.05 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(22.0 mg, 0.17 mmol)의 용액을 -78℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 아크릴로일 클로라이드(5.0 mg, 0.06 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 (*S*)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4-메틸-4-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(10.8 mg, 0.018 mmol, 32.8% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 602.3 $[M+H]^+$. 분취용-HPLC 조건: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼; 이동상, A: 물, B: 아세토니트릴, B%(7분에 40% 내지 62%); 검출기, UV 220 nm.

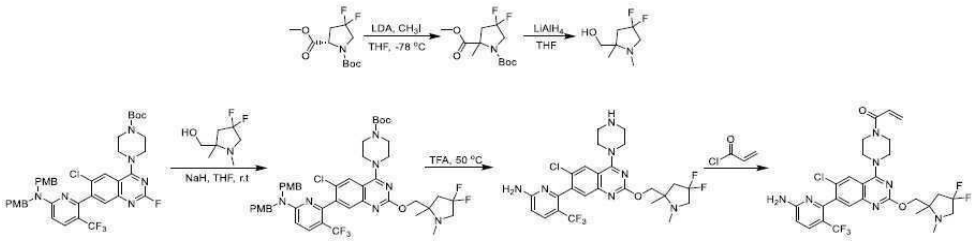
[2029] **실시예 72:** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.72 - 6.50 (m, 2H), 6.48 - 6.23 (m, 1H), 5.89 - 5.68 (m, 1H), 5.03-4.82 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.02 - 3.73 (m, 8H), 3.17 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H),1.89-1.72 (m, 2H), 0.91 (s, 1H), 0.67 (s, 1H), 0.52 (s, 1H), 0.31 (s, 1H).

[2030] **실시예 73:** 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4,4-디플루오로-1,2-디메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



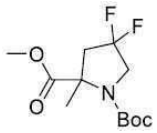
[2031]

[2032] **합성 경로**



[2033]

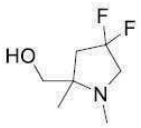
[2034] 단계 1: 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 4,4-디플루오로-2-메틸피롤리딘-1,2-디카복실레이트



[2035]

[2036] 테트라하이드로푸란(25 mL) 중의 1-*tert*-부틸 2-메틸 (*2S*)-4,4-디플루오로피롤리딘-1,2-디카복실레이트(3.0 g, 11.31 mmol) 및 리튬 디이소프로필아미드(6.8 mL, 13.57 mmol, 테트라하이드로푸란 중의 2 M)의 용액을 질소 하에 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 요오도메탄(2.09 g, 14.7 mmol)을 반응 시스템에 적가하고, -78℃에서 5시간 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 원하는 미정제 생성물 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 4,4-디플루오로-2-메틸피롤리딘-1,2-디카복실레이트(2.6 g, 9.3097 mmol, 82.3% 수율)를 얻었다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 280.1 $[M+H]^+$

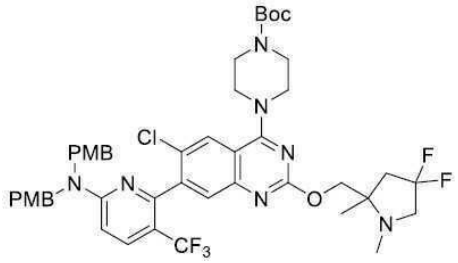
[2037] 단계 2: (4,4-디플루오로-1,2-디메틸피롤리딘-2-일)메탄올



[2038]

[2039] 테트라하이드로푸란(25 mL) 중의 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 4,4-디플루오로-2-메틸피롤리딘-1,2-디카복실레이트(2.5 g, 8.95 mmol)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후, 수소화알루미늄리튬(1.36 g, 35.81 mmol)을 반응 시스템에 첨가하고, 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켜 미정제 생성물(4,4-디플루오로-1,2-디메틸-피롤리딘-2-일)메탄올(1.3 g, 7.87 mmol, 87.9% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 166.1 $[M+H]^+$

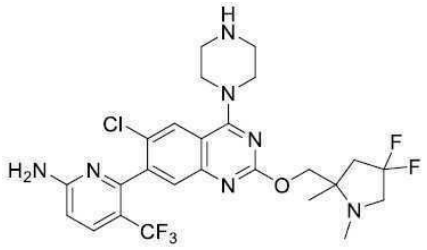
[2040] 단계 3: *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4,4-디플루오로-1,2-디메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[2041]

[2042] 테트라하이드로푸란(20 mL) 중의 (4,4-디플루오로-1,2-디메틸-피롤리딘-2-일)메탄올(130.0 mg, 0.79 mmol)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 수소화나트륨(19.0 mg, 0.79 mmol)을 첨가하고, 25℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 이후 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(400.0 mg, 0.52 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(9:1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4,4-디플루오로-1,2-디메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(286 mg, 0.31 mmol, 60.1% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 912.4 $[M+H]^+$

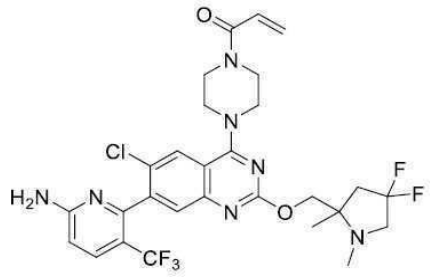
[2043] 단계 4: 6-(6-클로로-2-((4,4-디플루오로-1,2-디메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[2044]

[2045] 2,2,2-트리플루오로아세트산(25 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4,4-디플루오로-1,2-디메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(276.0 mg, 0.30 mmol)의 용액을 50℃에서 8시간 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(97:3)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 6-(6-클로로-2-((4,4-디플루오로-1,2-디메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(120 mg, 0.21 mmol, 69.4% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 572.2 $[M+H]^+$

[2046] 단계 5: 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4,4-디플루오로-1,2-디메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



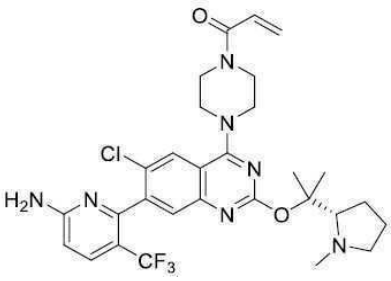
[2047]

[2048] 디클로로메탄(10 mL) 중의 6-(6-클로로-2-((4,4-디플루오로-1,2-디메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(110.0 mg, 0.19 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(75.0 mg, 0.58 mmol)의 용액

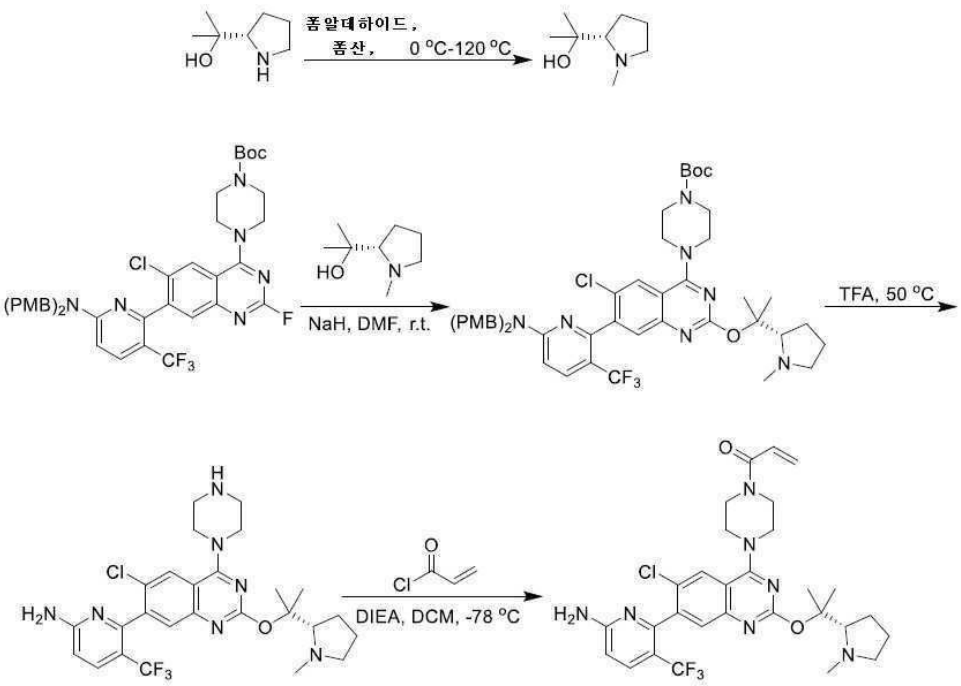
을 -78℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 아크릴로일 클로라이드(18.0 mg, 0.20 mmol)를 반응 시스템에 적가하고, -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((4,4-디플루오로-1,2-디메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(54.5 mg, 0.09 mmol, 45.3% 수율)을 수득하였다.

[2049] **실시예 73:** LC-MS: (ESI, m/z): 626.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.91-6.75 (m, 1H), 6.70 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.34-6.18 (m, 1H), 5.86-5.74 (m, 1H), 4.49-4.31 (m, 2H), 4.06-3.84 (m, 8H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.22-3.01 (m, 1H), 2.69-2.45 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30-2.12 (m, 1H), 1.26 (s, 3H).

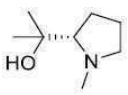
[2050] **실시예 74:** 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[1-메틸-1-[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]에톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

[2051] 

[2052] **합성 경로**

[2053] 

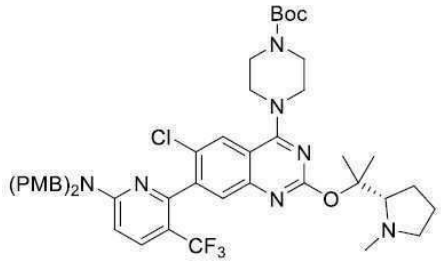
[2054] 단계 1: 2-[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]프로판-2-올

[2055] 

[2056] 2-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]프로판-2-올(1.0 g, 7.74 mmol)을 0℃에서 0.2 mL의 포름산, 이어서 0.15 mL의 40% 수성 포름알데하이드에 첨가하였다. 이후, 혼합물을 120℃에서 24시간 동안 환류시켰다. 완료 시, 혼합물을 5 N 염산으로 산성화시키고, 증발시켰다. 잔류물을 최소 분량의 물에 용해시키고, 수산화나트륨으로 포화시키고, 클로로포름으로 추출하였다. 합한 추출물을 탄산칼륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로

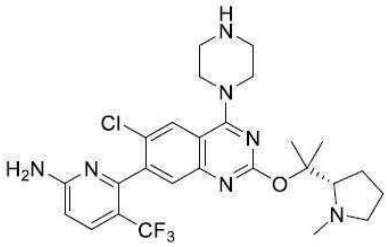
로메탄/메탄올(96/4)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 내지 갈색의 고체로서의 510 mg(46%)의 2-[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]프로판-2-올을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 144.3 $[M+H]^+$

[2057] 단계 2: tert-부틸 (S)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((2-(1-메틸피롤리딘-2-일)프로판-2-일)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

[2058] 

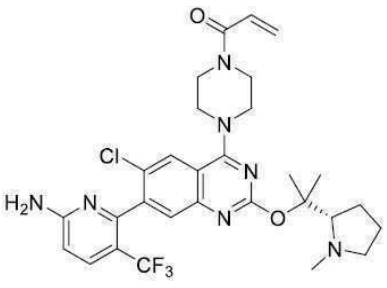
[2059] *N*,*N*-디메틸포름아미드(22 mL) 중의 2-[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]프로판-2-올(112.01 mg, 0.78 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨(125.13 mg, 3.13 mmol, 광유 중의 60% 분산액)을 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(300.0 mg, 0.39 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 생성된 용액을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(4%)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 105 mg(30.2%)의 *tert*-부틸 (S)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((2-(1-메틸피롤리딘-2-일)프로판-2-일)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 890.4 $[M+H]^+$

[2060] 단계 3: (S)-6-(6-클로로-2-((2-(1-메틸피롤리딘-2-일)프로판-2-일)옥시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

[2061] 

[2062] 트리플루오로아세트산(21 mL, 0.11 mmol) 중의 *tert*-부틸 (S)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((2-(1-메틸피롤리딘-2-일)프로판-2-일)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(96.0 mg, 0.11 mmol)의 용액을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시켰다. 미정제물을 다음 반응에 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 550.4 $[M+H]^+$

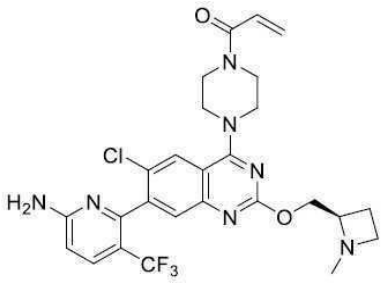
[2063] 단계 4: 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[1-메틸-1-[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]에톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

[2064] 

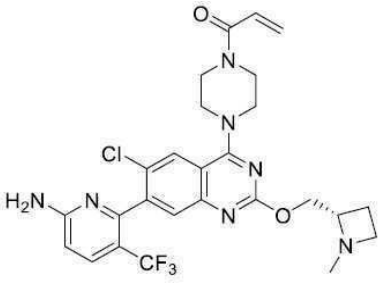
[2065] 디클로로메탄(19 mL) 중의 (S)-6-(6-클로로-2-((2-(1-메틸피롤리딘-2-일)프로판-2-일)옥시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(59.0 mg, 0.11 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(55.35 mg, 0.43 mmol)의 용액에 -78℃에서 아크릴로일 클로라이드(6.8 mg, 0.08 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 생성된 용액을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다 - 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물, B: 아세토니트릴, B%(30분에 5% 내지 70%); 검출기, UV 254 nm, 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 바로 정제하여서 - 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19* 15 mm 5 um C-0013; 이동상, A: 물 중의 10 mmol의 중탄산암모늄, B: ACN 및 B%(7분에 51% 내지 73%); 검출기, UV 254 nm, 백색의 고체로서의 8 mg(12.3%)의 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[1-메틸-1-[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]에톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 604.4 $[M+H]^+$.

[2066] **실시예 74:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.00 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.88-6.78 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.4, 2.0 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 3.83-3.79 (m, 8H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 3H), 1.57-1.52 (m, 6H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 604.4 $[M+H]^+$.

[2067] **실시예 75a 및 실시예 75b:** (*R*)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸아제티딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 75a**) 및 (*S*)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸아제티딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 75b**)



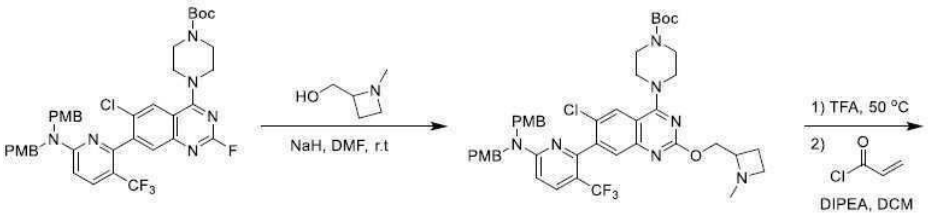
75a

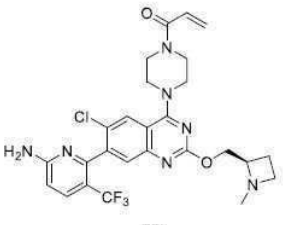


75b

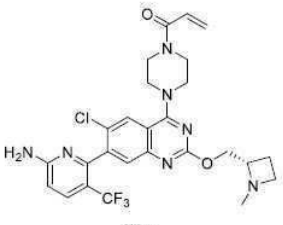
[2068]

[2069] **합성 경로**





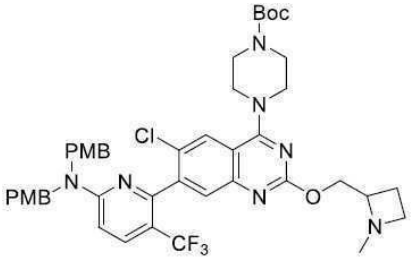
75a



75b

[2070]

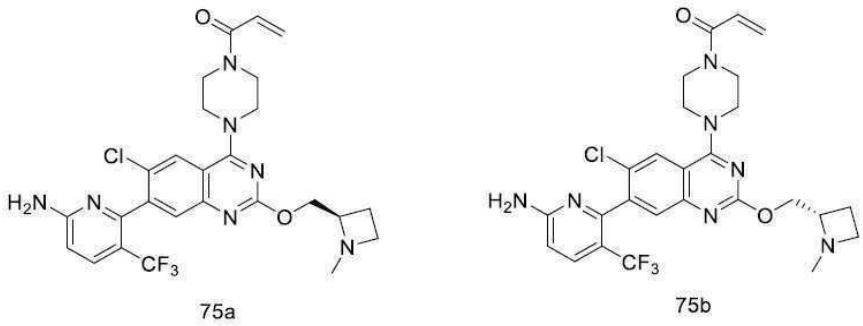
[2071] 단계 1: *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[(1-메틸아제티딘-2-일)메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[2072]

[2073] *N,N*-디메틸포름아미드(2 mL) 중의 (1-메틸아제티딘-2-일)메탄올(39.5 mg, 0.3 mmol) 및 수소화나트륨(60% 순도)(23.4 mg, 0.5 mmol)의 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(150.0 mg, 0.2 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 포화 염화암모늄으로 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 합했다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 액체로서의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[(1-메틸아제티딘-2-일)메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(120.0 mg, 0.1 mmol, 72% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 848.3 $[M+H]^+$

[2074] 단계 2: (*R*)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸아제티딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 75a**) 및 (*S*)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸아제티딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 75b**).



[2075]

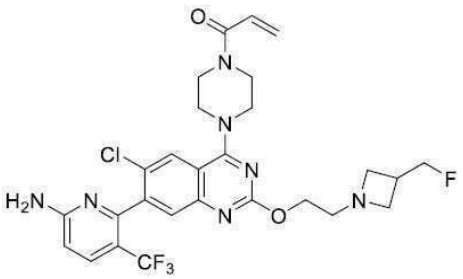
[2076] 트리플루오로아세트산(2.6 mL, 35.3 mmol) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[(1-메틸아제티딘-2-일)메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(100.0 mg, 0.1 mmol)의 용액을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시켰다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄(1 mL)에 재용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(76.1 mg, 0.5 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드(17.8 mg, 0.2 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 농축시키고, 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여서 - 칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30×150 mm 5 um; 이동상 A: 물(10 mmol/L의 NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 무색의 오일로서의 부분입체이성질체를 수득하였다. 부분입체이성질체를 분취용-키랄-HPLC(칼럼: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50 mm 3 um; 이동상 A: (Hex:DCM = 3:1)(0.1% DEA): IPA = 80:20)에 의해 단리시켜 백색의 고체로서의 (*R*)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸아제티딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 75a**)(6.1 mg, 0.01 mmol, 5.5% 수율) 및 백색의 고체로서의 (*S*)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-메틸아제티딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 75b**)(6.6 mg, 0.01 mmol, 6% 수율)을 수득하였다.

[2077] **실시예 75a:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 562.2 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.82 (dd, *J* = 16.5, 10.2 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.85 -

3.77 (m, 8H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.26 - 1.23 (m, 2H). 키랄 HPLC: 칼럼: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50 mm 3 um; 254 nm에서 검출됨; (Hex:DCM = 3:1)(0.1% DEA): IPA = 80:20; 유량: 1 mL/분; 보유 시간: 3.723분; (더 빠른 피크).

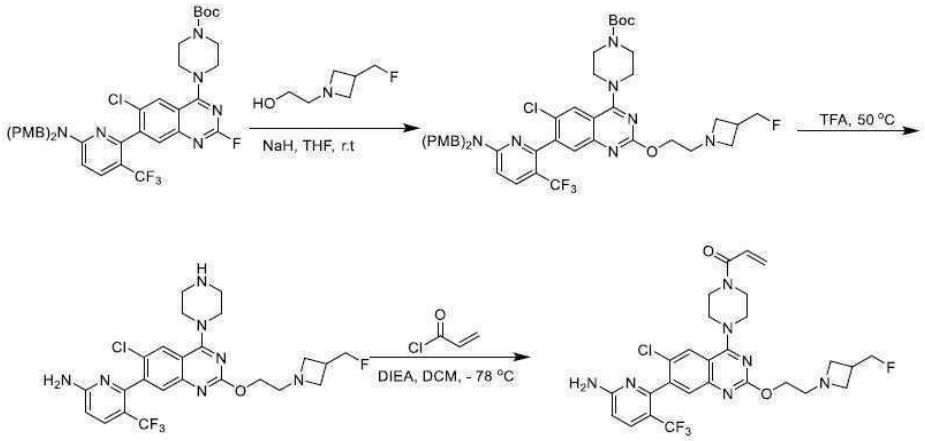
[2078] **실시예 75b:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 562.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 8H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.01 - 1.87 (m, 2H), 1.26 - 1.23 (m, 2H). 키랄 HPLC: 칼럼: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50 mm 3 um; 254 nm에서 검출됨; (Hex:DCM = 3:1)(0.1% DEA): IPA = 80:20; 유량: 1 mL/분; 보유 시간: 4.650분; (더 느린 피크).

[2079] **실시예 76:** 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



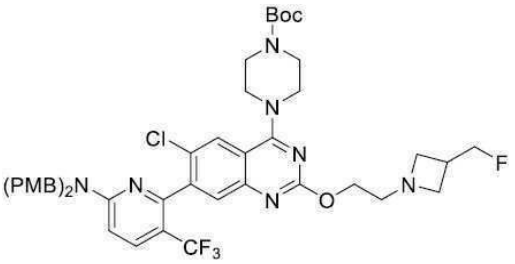
[2080]

[2081] **합성 경로**



[2082]

[2083] 단계 1: *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

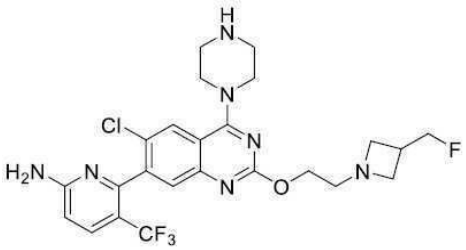


[2084]

[2085] 테트라하이드로푸란(5 mL) 중의 2-[3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일]에탄올(70.0 mg, 0.5300 mmol) 및 수소화나트륨(20.0 mg, 0.5 mmol, 60% 순도)의 용액을 첨가하고, 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(200.0 mg, 0.26 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 진공 하에 농축시켜 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 다음 단계에 바로 사용하였다. LC-MS:

(ESI, *m/z*): 880.3 $[M+H]^+$

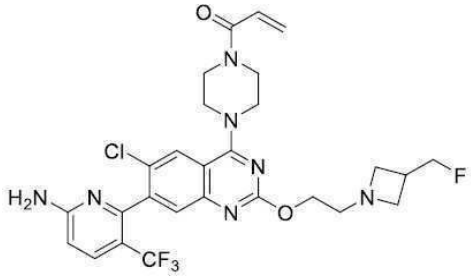
[2086] 단계 2: 6-(6-클로로-2-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[2087]

[2088] 2,2,2-트리플루오로아세트산(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(241.0 mg, 0.27 mmol)의 용액을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/물(25:75)로 용리되는 C18 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 6-(6-클로로-2-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(140 mg, 0.25 mmol, 94.7% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 540.2 $[M+H]^+$

[2089] 단계 3: 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

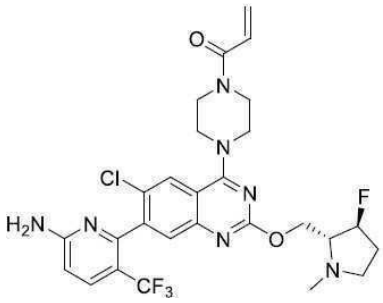


[2090]

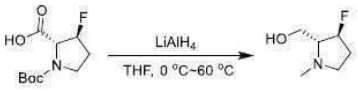
[2091] 디클로로메탄(10 mL) 중의 6-(6-클로로-2-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(140.0 mg, 0.26 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.09 mL, 0.52 mmol)의 용액을 -78℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 아크릴로일 클로라이드(24.0 mg, 0.27 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴/물(25:75)로 용리되는 C18 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여서 - 칼럼: Xselect CSH OBD 칼럼 30*150 mm 5 um, n; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분, 백색의 고체로서의 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)에톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 포름산염(16.8 mg, 0.026 mmol, 10.1% 수율)을 수득하였다.

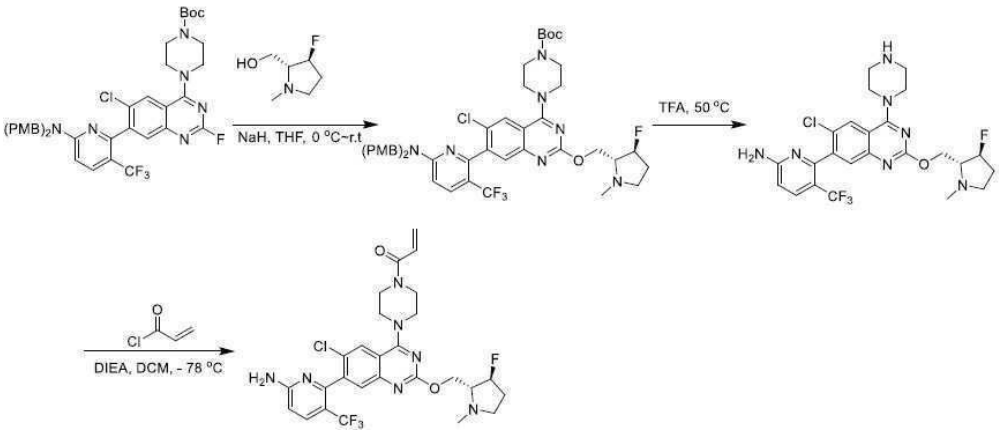
[2092] **실시예 76:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 594.2 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.00-6.67 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 2.1, 16.5 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.1, 10.5 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.31-4.15 (m, 2H), 3.93-3.70 (m, 8H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.83-2.66 (m, 3H).

[2093] **실시예 77:** 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2R,3S)-3-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

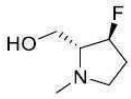
[2094] 

[2095] **합성 경로**



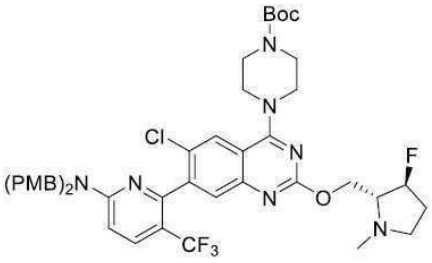
[2096] 

[2097] 단계 1: [(2*R*,3*S*)-3-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메탄올

[2098] 

[2099] 수소화알루미늄리튬(146.63 mg, 3.86 mmol)을 0℃에서 테트라하이드로푸란(18 mL) 중의 (2R,3S)-1-tert-부톡시카보닐-3-플루오로-피롤리딘-2-카복실산(450.0 mg, 1.93 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이후, 반응물을 1.5시간 동안 60℃로 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 물로 켄칭하고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(96/4)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 80 mg(31%)의 [(*2R, 3S*)-3-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메탄올을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 134.3 $[M+H]^+$.

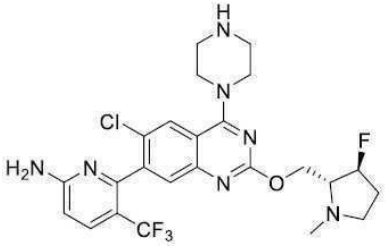
[2100] 단계 2: *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*R*,3*S*)-3-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트

[2101] 

[2102] 테트라하이드로푸란(12 mL) 중의 [(2R,3S)-3-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메탄올(138.85 mg, 1.04 mmol)의

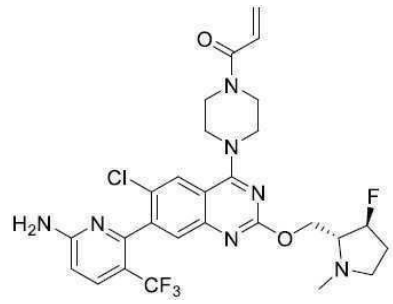
용액에 0℃에서 수소화나트륨(166.84 mg, 4.17 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(400.0 mg, 0.52 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 69 mg(15%)의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*R*,3*S*)-3-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 880.5 $[M+H]^+$.

[2103] 단계 3: 6-[6-클로로-2-[[(2*R*,3*S*)-3-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

[2104] 

[2105] 트리플루오로아세트산(16 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*R*,3*S*)-3-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(61.0 mg, 0.07 mmol)의 용액을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시켰다. pH를 *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 10으로 조정하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여서 - 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물, B: MeCN, B%(30분에 5% 내지 70%); 검출기, UV 254 nm, 밝은 황색의 고체로서의 37 mg의 6-[6-클로로-2-[[(2*R*,3*S*)-3-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 540.3 $[M+H]^+$

[2106] 단계 4: 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*R*,3*S*)-3-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

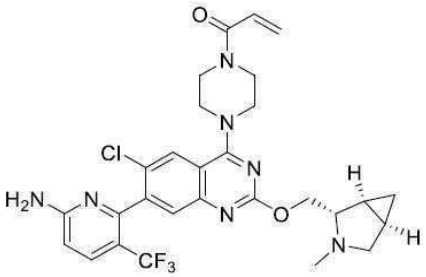
[2107] 

[2108] 디클로로메탄(4.6 mL) 중의 6-[6-클로로-2-[[(2*R*,3*S*)-3-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(37.0 mg, 0.07 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(35.36 mg, 0.27 mmol)의 용액에 -78℃에서 아크릴로일 클로라이드(3.72 mg, 0.04 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 물에 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 바로 정제하여서 - 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19*15 mm 5 um C-0013; 이동상, A: 물 중의 TFA, B: ACN 및 B%(7분에 51% 내지 73%); 검출기, UV 254 nm, 백색의 고체로서의 7.5 mg(18.4%)의 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*R*,3*S*)-3-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 594.2 $[M+H]^+$

[2109] **실시예 77:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.91

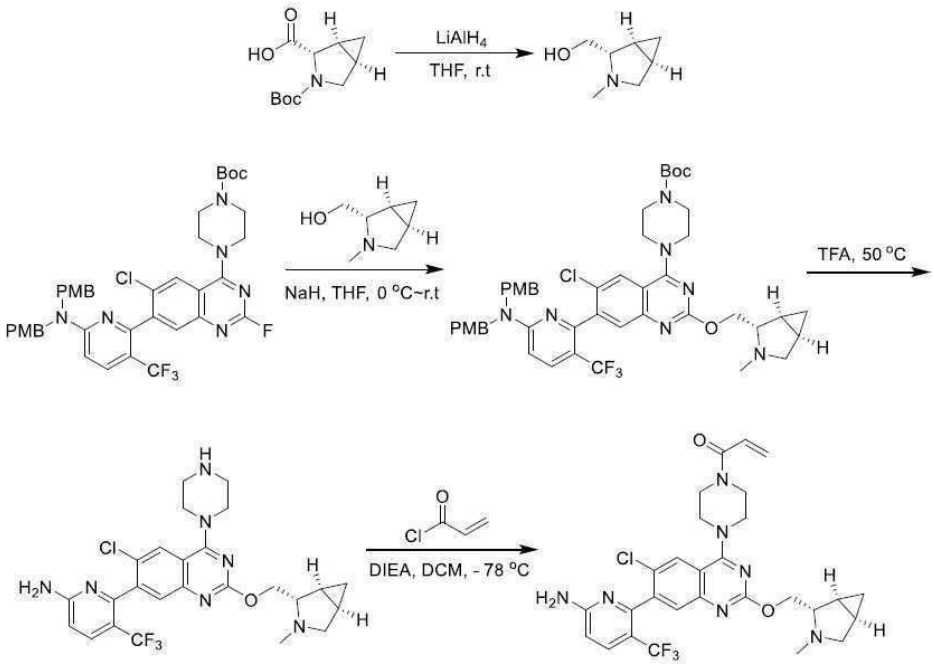
(s, 2H), 6.98-6.78 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.8, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 52.0, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 6H), 3.76 (s, 2H), 2.94 (d, *J* = 6.8, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 4H), 1.96-1.90 (m, 2H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 594.2 $[M+H]^+$.

[2110] **실시예 78a:** 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



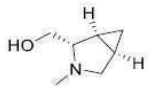
[2111]

[2112] **합성 경로**



[2113]

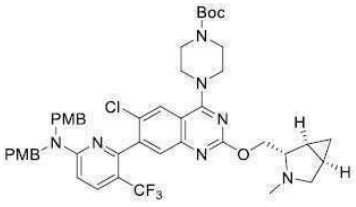
[2114] 단계 1: ((*1S,2S,5R*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올



[2115]

[2116] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 (1*S*,2*S*,5*R*)-3-(tert-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(200.0 mg, 0.88 mmol)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후, 수소화알루미늄리튬(67.0 mg, 1.77 mmol)을 첨가하고, 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 ((1*S*,2*S*,5*R*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올(90 mg, 0.71 mmol, 80.4% 수율)을 수득하고, 이것을 다음 단계로 앞으로 바로 옮겼다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 128.1 $[M+H]^+$

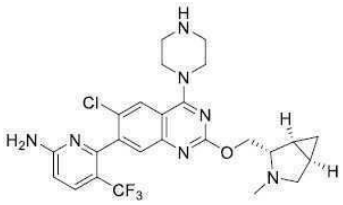
[2117] 단계 2: *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[2118]

[2119] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 ((1S,2S,5R)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올(100.0 mg, 0.7900 mmol) 및 수소화나트륨(32.0 mg, 1.33 mmol)의 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(200.0 mg, 0.26 mmol)를 첨가하고, 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(97:3)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(56 mg, 0.06 mmol, 24.6% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 874.4 $[M+H]^+$.

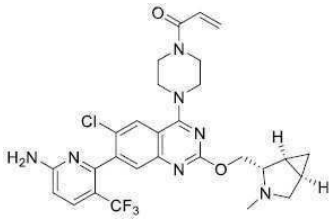
[2120] 단계 3: 6-(6-클로로-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[2121]

[2122] 2,2,2-트리플루오로아세트산(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(83.0 mg, 0.09 mmol)의 용액을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 6-(6-클로로-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(25 mg, 0.05 mmol, 89% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 534.2 $[M+H]^+$

[2123] 단계 4: 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

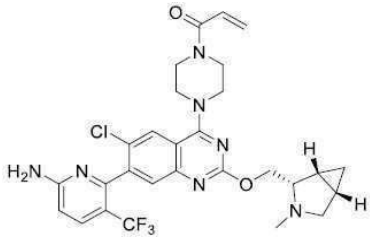


[2124]

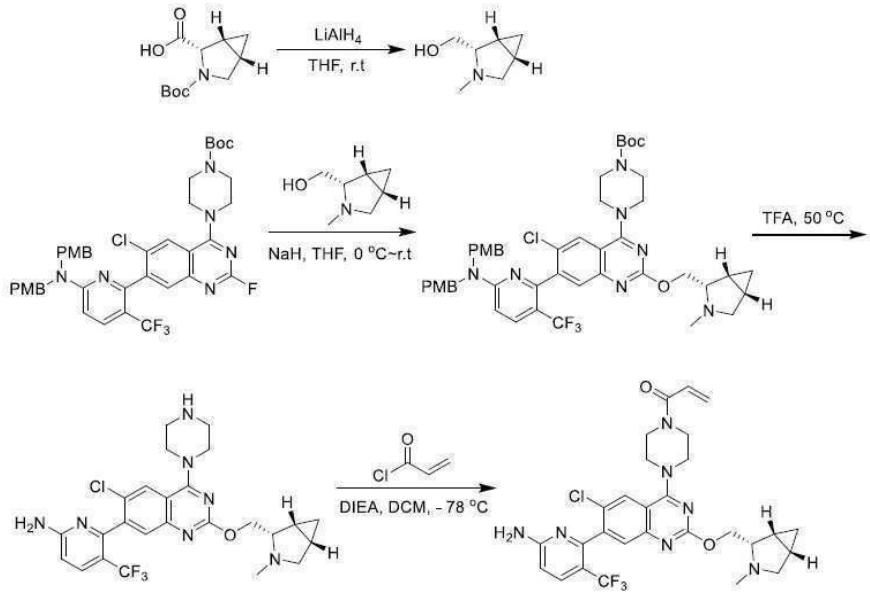
[2125] 디클로로메탄(10 mL) 중의 6-(6-클로로-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(50.0 mg, 0.09 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(37.0 mg, 0.29 mmol)의 용액을 -78℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 아크릴로일 클로라이드(9.0 mg, 0.10 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 물(2 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3 × 5 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 추가로 단리시켜서 - 칼럼: Xselect CSH OBD 칼럼 30*150 mm 5 um, n; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 백색의 고체로서의 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(15.2 mg, 0.03 mmol, 46% 수율)을 수득하였다.

[2126] **실시예 78a:** LC-MS: (ESI, m/z): 588.3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.7, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.62-4.51 (m, 1H), 4.48-4.33 (m, 1H), 4.05-3.86 (m, 8H), 3.13 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.58 (dd, *J* = 9, 3.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.76-1.61 (m, 1H), 1.58-1.39 (m, 1H), 0.82-0.63 (m, 1H), 0.45-0.26 (m, 1H).

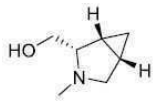
[2127] **실시예 78b:** 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[2128] 

[2129] **합성 경로**

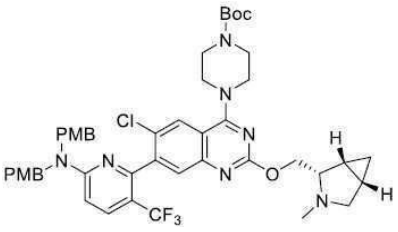
[2130] 

[2131] 단계 1: ((1*R*,2*S*,5*S*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올

[2132] 

[2133] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 (1*R*,2*S*,5*S*)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카복실산(200.0 mg, 0.88 mmol)의 용액을 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 수소화알루미늄리튬(67.0 mg, 1.77 mmol)을 첨가하고, 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 ((1*R*, 2*S*, 5*S*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올(86 mg, 0.68 mmol, 76.8% 수율)을 수득하고, 이것을 정제 없이 다음 단계로 앞으로 옮겼다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 128.1 $[M+H]^+$

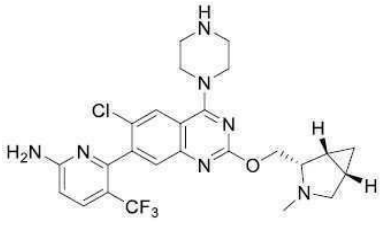
[2134] 단계 2: *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[2135]

[2136] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 ((1R,2S,5S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올(100.0 mg, 0.79 mmol) 및 수소화나트륨(32.0 mg, 1.33 mmol)의 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(200.0 mg, 0.26 mmol)를 첨가하고, 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(97:3)로 용리되는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(93 mg, 0.11 mmol, 40.8% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 874.4 $[M+H]^+$

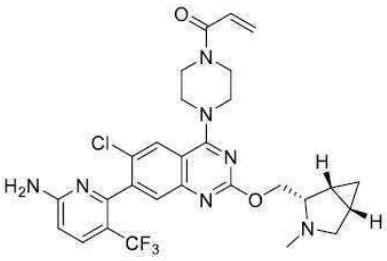
[2137] 단계 3: 6-(6-클로로-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[2138]

[2139] 2,2,2-트리플루오로아세트산(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(83.0 mg, 0.09 mmol)의 용액을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 6-(6-클로로-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(40 mg, 0.09 mmol, 70.2% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 534.2 $[M+H]^+$

[2140] 단계 4: 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



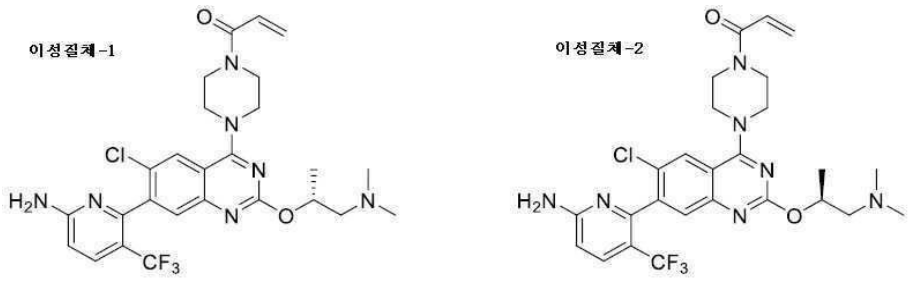
[2141]

[2142] 디클로로메탄(10 mL) 중의 6-(6-클로로-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(50.0 mg, 0.09 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(37.0 mg, 0.29 mmol)의 용액을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후, 아크릴로일 클로라이드(10 mg, 0.10 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 추가로 단리시켜서 - 칼럼: Xselect CSH OBD 칼럼 30*150 mm 5 um, n; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 백색의 고체로서의 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(15.4 mg, 0.026 mmol, 37.8% 수율)을 수

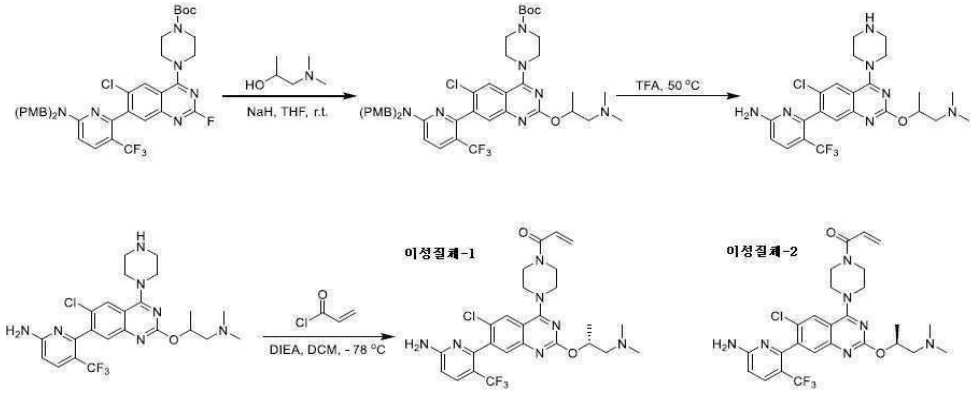
득하였다.

[2143] **실시예 78b:** LC-MS: (ESI, m/z): 588.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.11 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 10.8, 10.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 2 Hz, 1H), 4.72-4.56 (m, 1H), 4.55-4.37 (m, 1H), 4.14-3.68 (m, 8H), 3.29-3.13 (m, 2H), 2.79 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.68-1.52 (m, 2H), 0.83-0.69 (m, 1H), 0.63-0.47 (m, 1H).

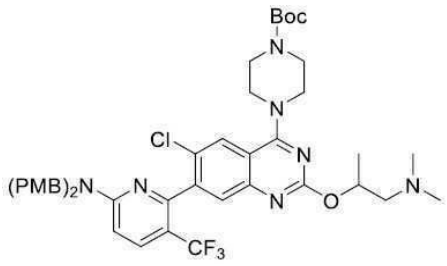
[2144] **실시예 79a 및 실시예 79b:** (R)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)프로판-2-일)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 및 (S)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)프로판-2-일)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[2145] 

[2146] **합성 경로**

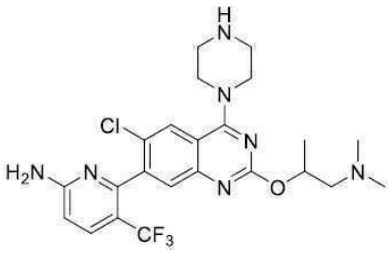
[2147] 

[2148] 단계 1: *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)프로판-2-일)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

[2149] 

[2150] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 1-디메틸아미노-2-프로판올(40.0 mg, 0.39 mmol) 및 수소화나트륨(10.0 mg, 0.4200 mmol, 60% 순도)의 용액을 25℃에서 15분 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(200.0 mg, 0.26 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시켰다. 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 850.2 $[M+H]^+$

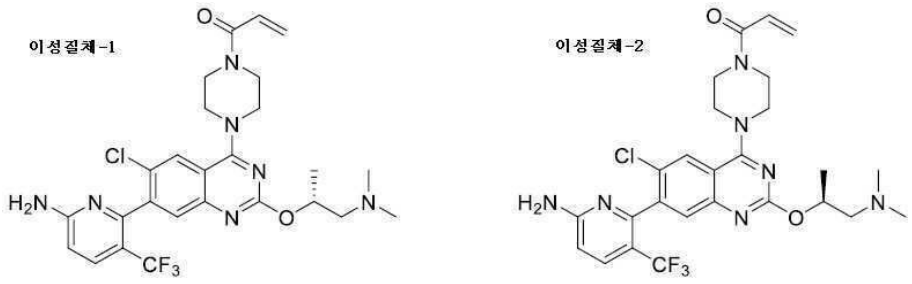
[2151] 단계 2: 6-(6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)프로판-2-일)옥시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[2152]

[2153] 2,2,2-트리플루오로아세트산(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)프로판-2-일)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(243.0 mg, 0.29 mmol)의 용액을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 생성물을 다음 단계에 바로 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 510.2 $[M+H]^+$

[2154] 단계 3: (R)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)프로판-2-일)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 및 (S)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)프로판-2-일)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



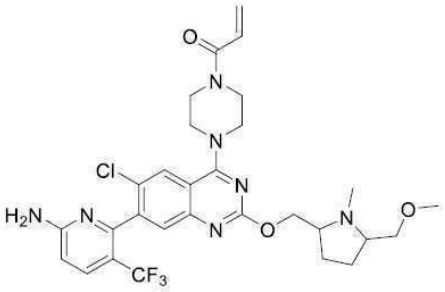
[2155]

[2156] 디클로로메탄(5 mL) 중의 6-(6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)프로판-2-일)옥시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(60.0 mg, 0.12 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.06 mL, 0.35 mmol)의 용액을 -78℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 아크릴로일 클로라이드(11.0 mg, 0.12 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시켜 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하였다 - 칼럼: Xselect CSH OBD 칼럼 30*150 mm 5 um, n; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분. 생성물을 키랄-분취용-HPLC에 의해 정제하여서 - 칼럼: CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 um; 이동상 A: Hex:DCM = 3:1(10 mM NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: MeOH--HPLC; 유량: 18 mL/분, 백색의 고체로서의 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[(1S)-2-(디메틸아미노)-1-메틸-에톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(8.1 mg, 0.014 mmol, 12.2% 수율) 및 백색의 고체로서의 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[(1R)-2-(디메틸아미노)-1-메틸-에톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(9.5 mg, 0.016 mmol, 14.3% 수율)을 얻었다.

[2157] **실시예 79a:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 564.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.03 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.89-6.72 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 12.0, 1H), 6.17 (dd, *J* = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.41-5.23 (m, 1H), 3.95-3.62 (m, 8H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.35-1.20 (m, 3H). 키랄 HPLC: CHIRALPAK IC-3 (0.46*5 cm; 3 um); 254 nm에서 검출됨; (n-헥산/디클로로메탄 = 3/1)(0.1% 디에틸아민)/메탄올 = 7/3; 유량 = 1.0 mL/분; 보유 시간: 2.2분(더 빠른 피크).

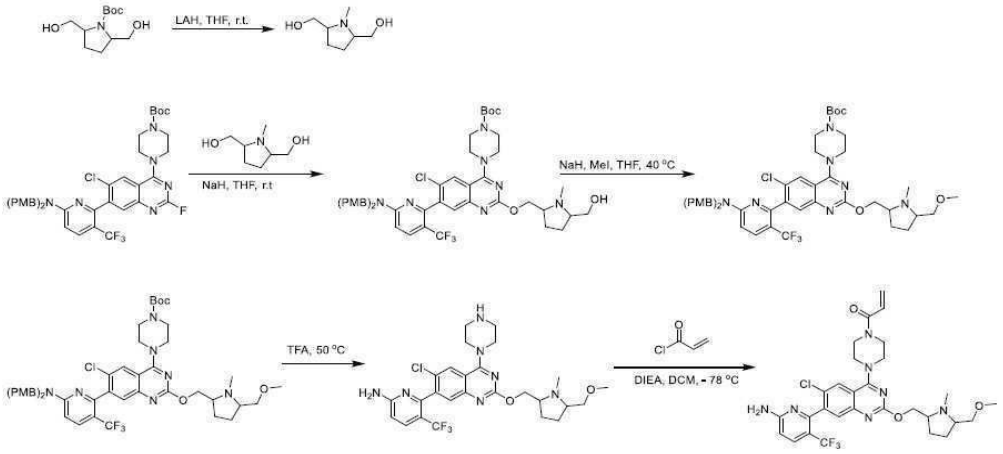
[2158] **실시예 79b:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 564.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.03 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.85-6.72 (m, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.8, 1H), 6.17 (dd, *J* = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.41-5.23 (m, 1H), 3.93-3.65 (m, 8H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.40-1.29 (m, 3H). 키랄 HPLC: CHIRALPAK IC-3 (0.46*5 cm; 3 um); 254 nm에서 검출됨; (n-헥산/디클로로메탄 = 3/1)(0.1% 디에틸아민)/메탄올 = 7/3; 유량 = 1.0 mL/분; 보유 시간: 3.0분(더 느린 피크).

[2159] **실시예 80:** 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((5-(메톡시메틸)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



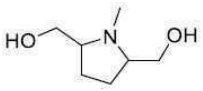
[2160]

[2161] **합성 경로**



[2162]

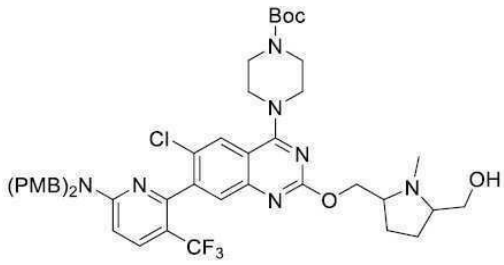
[2163] 단계 1: (1-메틸피롤리딘-2,5-디일)디메탄올



[2164]

[2165] 테트라하이드로푸란(60 mL) 중의 *tert*-부틸 2,5-비스(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(1500.0 mg, 6.49 mmol) 및 수소화알루미늄리튬(369.0 mg, 9.72 mmol)의 용액을 25℃에서 8시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄(1:4)으로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색의 오일로서의 (1-메틸피롤리딘-2,5-디일)디메탄올(500 mg, 3.44 mmol, 53.1% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 146.2 $[M+H]^+$

[2166] 단계 2: *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((5-(하이드록시메틸)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

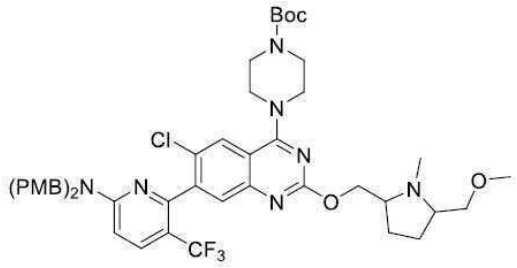


[2167]

[2168] 테트라하이드로푸란(20 mL) 중의 (1-메틸피롤리딘-2,5-디일)디메탄올(76.0 mg, 0.52 mmol) 및 수소화나트륨(40.0 mg, 1 mmol)의 용액을 25℃에서 10분 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(200.0 mg, 0.26 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 물로 켄칭하고 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄(5:95)으로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색

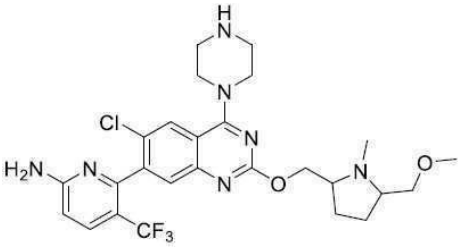
의 고체로서의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((5-(하이드록시메틸)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(120 mg, 0.13 mmol, 51.4% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 892.4 $[M+H]^+$.

[2169] 단계 3: *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((5-(메톡시메틸)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

[2170] 

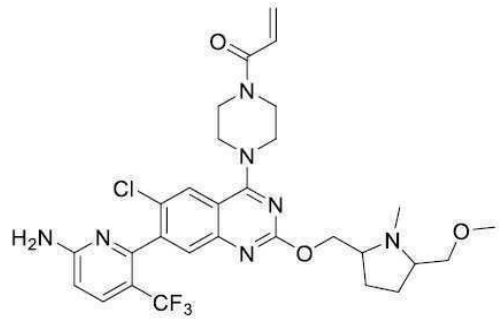
[2171] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((5-(하이드록시메틸)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(100.0 mg, 0.11 mmol) 및 수소화나트륨(9.0 mg, 0.23 mmol)의 용액을 40℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 요오도메탄(32.0 mg, 0.23 mmol)을 첨가하고, 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 아세토니트릴/물(97:3)로 용리되는 C18 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((5-(메톡시메틸)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(50 mg, 0.055 mmol, 49.2% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 906.4 $[M+H]^+$.

[2172] 단계 4: 6-(6-클로로-2-((5-(메톡시메틸)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

[2173] 

[2174] 2,2,2-트리플루오로아세트산(0.8 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((5-(메톡시메틸)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(10.0 mg, 0.01 mmol)의 용액을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시키고, 미정제 생성물을 다음에 바로 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 566.3 $[M+H]^+$

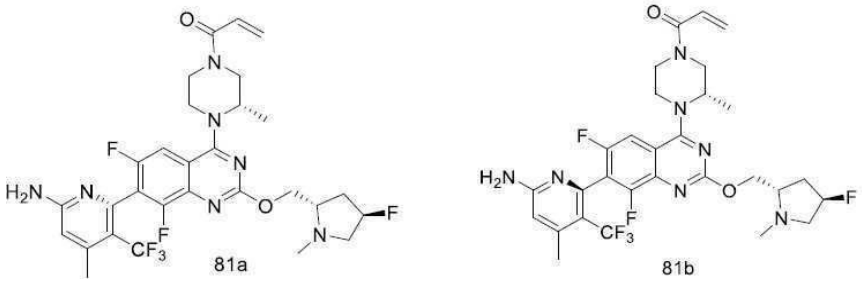
[2175] 단계 5: 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((5-(메톡시메틸)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[2176] 

[2177] 디클로로메탄(10 mL) 중의 6-(6-클로로-2-((5-(메톡시메틸)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(100.0 mg, 0.17 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.06 mL, 0.33 mmol)의 용액을 -78℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 아크릴로일 클로라이드(15.0 mg, 0.17 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 물로 켄칭하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 아세토니트릴/물(95:5)로 용리되는 C18 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여서 - 칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30×150 mm 5 um; 이동상 A: 물(10 mmol/L의 NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분, 백색의 고체로서의 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((5-(메톡시메틸)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 포르메이트(34.4 mg, 0.051 mmol, 30.2% 수율)를 수득하였다.

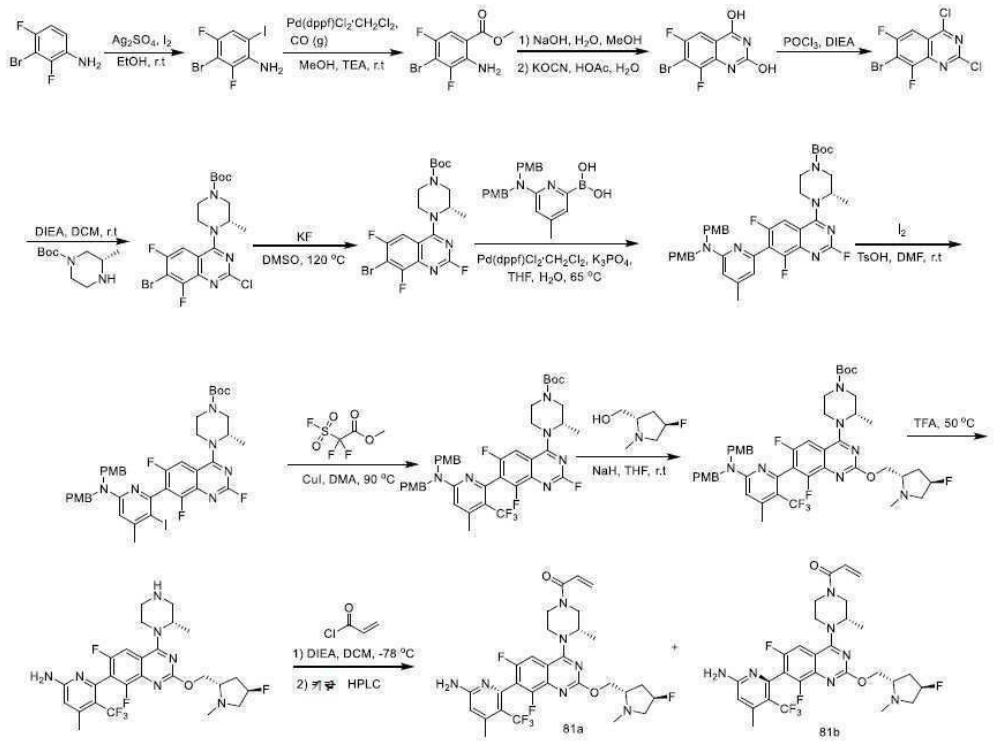
[2178] **실시예 80:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 620.4 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, MeOD, *ppm*) δ 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.82 (dd, *J* = 10.5, 16.8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 1.8, 16.8 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 1.8, 10.5 Hz, 1H), 4.59-4.45 (m, 2H), 4.10-3.89 (m, 10H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.78-2.53 (m, 3H), 2.20-1.87 (m, 2H), 1.83-1.59 (m, 2H).S

[2179] **실시예 81a 및 실시예 81b:** 1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6,8-디플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 81a**) 및 1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6,8-디플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 81b**)(2개의 회전장애이성질체)



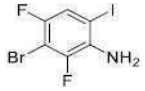
[2180]

[2181] **합성 경로**



[2182]

[2183] 단계 1: 3-브로모-2,4-디플루오로-6-요오도아닐린



[2184]

[2185] 에탄올(200 mL) 중의 3-브로모-2,4-디플루오로아닐린(10.0 g, 48.08 mmol) 및 황산은(14.98 g, 48.32 mmol) 및 요오드(13.5 g, 53.15 mmol)의 용액을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과시키고, 여과액을 실리카 겔로 농축시켰다. 생성된 혼합물을 석유 에테르로 용리되는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색의 고체로서의 3-브로모-2,4-디플루오로-6-요오도아닐린(15 g, 44.92 mmol, 93.4% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 333.9 $[M+H]^+$

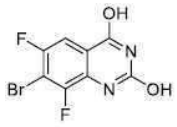
[2186] 단계 2: 메틸 2-아미노-4-브로모-3,5-디플루오로벤조에이트



[2187]

[2188] 일산화탄소 하에 메탄올(500 mL) 중의 3-브로모-2,4-디플루오로-6-요오도아닐린(15.0 g, 44.92 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(3.3 g, 4.51 mmol)의 용액을 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 트리에틸아민(21 mL, 314.47 mmol)을 첨가하고, 25℃에서 8시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시키고, 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/97)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 밝은 황색의 고체로서의 메틸 2-아미노-4-브로모-3,5-디플루오로-벤조에이트(8.6 g, 32.3 mmol)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 266.0 $[M+H]^+$

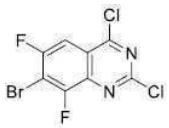
[2189] 단계 3: 7-브로모-6,8-디플루오로퀴나졸린-2,4-디올



[2190]

[2191] 물(300 mL) 및 메탄올(300 mL) 중의 메틸 2-아미노-4-브로모-3,5-디플루오로-벤조에이트(15.0 g, 56.4 mmol) 및 NaOH(4.5 g, 112.8 mmol)의 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 메틸 2-아미노-4-브로모-3,5-디플루오로-벤조에이트가 사라진 후, 반응 시스템을 디에틸 에테르로 세척하였다. 이후, 용액의 pH를 HOAc(30 mL, 56.4 mmol)로 4로 조정하였다. 생성된 용액에 KOCN(11.4 g, 140.53 mmol)을 첨가하고, 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 대부분의 중간체가 LCMS에서 형성될 때까지, 이 작동을 3회 반복하였다. 이후, NaOH(90 g, 2256 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 시스템의 pH를 진한 염산으로 4로 조정하였다. 고체를 여과 후 수집하고 물로 세척하여 적색의 고체로서의 7-브로모-6,8-디플루오로퀴나졸린-2,4-디올(5 g, 18.049 mmol, 32% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 276.9 $[M+H]^+$

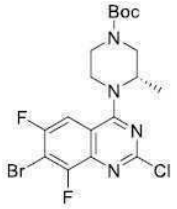
[2192] 단계 4: 7-브로모-2,4-디클로로-6,8-디플루오로퀴나졸린



[2193]

[2194] $POCl_3$(150 mL) 중의 7-브로모-6,8-디플루오로-퀴나졸린-2,4-디올(5.0 g, 18.05 mmol)의 용액을 120℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(46.7 g, 361.0 mmol)을 첨가하고, 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용매를 진공 하에 농축시켜 7-브로모-2,4-디클로로-6,8-디플루오로-퀴나졸린(4 g, 황색의 오일, 미정제)을 수득하고, 이것을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 312.9 $[M+H]^+$

[2195] 단계 5: *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-2-클로로-6,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[2196]

[2197] 디클로로메탄(120 mL) 중의 7-브로모-2,4-디클로로-6,8-디플루오로-퀴나졸린(4 g, 미정제)의 용액에 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(10 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 20℃에서 5분 동안 교반하고, 이후 *tert*-부틸 (*S*)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(5.96 g, 29.8 mmol)를 첨가하고, 반응물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/4)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-2-클로로-6,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(4.6 g, 9.6 mmol, 65% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 477.0 [M+H]+

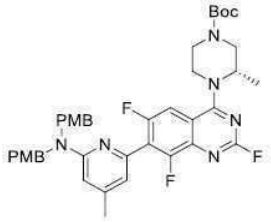
[2198] 단계 6: *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-2,6,8-트리플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[2199]

[2200] DMSO(25 mL) 중의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-2-클로로-6,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(1.0 g, 2.1 mmol) 및 플루오르화칼륨(2.5 g, 43.0 mmol)의 혼합물을 질소 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과시키고, 여과액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-2,6,8-트리플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(600 mg,1.3 mmol, 62.1% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 461.1 [M+H]+

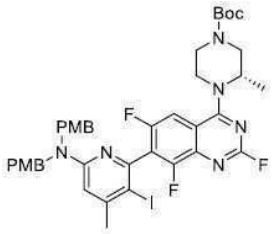
[2201] 단계 7: *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-2,6,8-트리플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[2202]

[2203] 테트라하이드로푸란(30 mL) 및 물(6 mL) 중의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-2,6,8-트리플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(500.0 mg, 1.08 mmol), (6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)보론산(850.0 mg, 2.17 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(90.0 mg, 0.11 mmol)의 용액에 질소 하에 65℃에서 인산칼륨(460.0 mg, 2.17 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 65℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(9/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-2,6,8-트리플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(650 mg, 0.89 mmol, 82.3% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 729.3 [M+H]+.

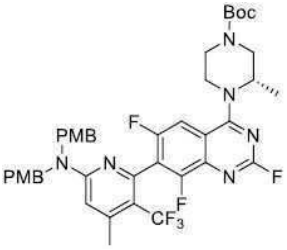
[2204] 단계 8: *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-2,6,8-트리플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[2205]

[2206] *N*,*N*-디메틸포름아미드(10 mL) 중의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-2,6,8-트리플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(500.0 mg, 0.69 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산(12.0 mg, 0.07 mmol)의 용액을 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, NIS(309.0 mg, 1.37 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(30/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸
(3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-2,6,8-트리플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(200 mg, 0.23 mmol, 34.1% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 855.2 $[M+H]^+$.

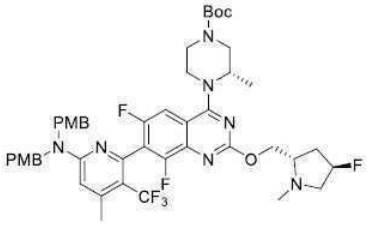
[2207] 단계 9: *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2,6,8-트리플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[2208]

[2209] *N*,*N*-디메틸아세트아미드(20 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-2,6,8-트리플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(500.0 mg, 0.59 mmol) 및 CuI(450.0 mg, 2.36 mmol)의 용액을 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트(1130.0 mg, 5.88 mmol)를 첨가하고, 질소 하에 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(20/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2,6,8-트리플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(430 mg, 0.54 mmol, 92.2% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 797.3 $[M+H]^+$.

[2210] 단계 10: *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6,8-디플루오로-2-(((2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

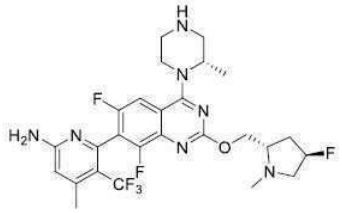


[2211]

[2212] 테트라하이드로푸란(20 mL) 중의 ((2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올(168.0 mg, 1.26 mmol) 및 NaH(101.6 mg, 2.54 mmol, 광유 중의 60% 분산액)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2,6,8-트리플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(500.0 mg, 0.63 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였

다. 반응물을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(4/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6,8-디플루오로-2-(((2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(350 mg, 0.38 mmol, 61.3% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 910.4 $[M+H]^+$

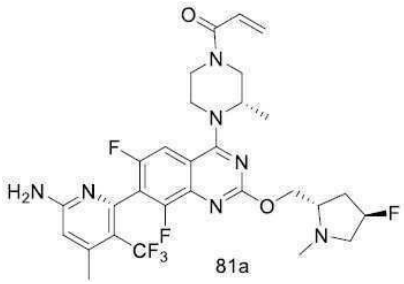
[2213] 단계 11: 6-(6,8-디플루오로-2-(((2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



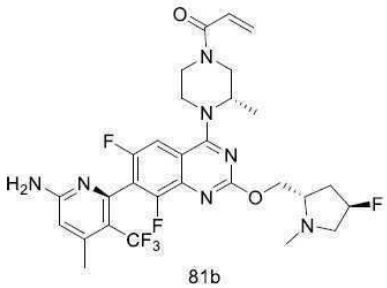
[2214]

[2215] 트리플루오로아세트산(10 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6,8-디플루오로-2-(((2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(350.0 mg, 0.38 mmol)의 용액을 50℃에서 6시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용매를 진공 하에 농축시켜 6-(6,8-디플루오로-2-(((2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(200 mg, 미정제)을 수득하고, 이것을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 570.2 [M+H]+

[2216] 단계 12: 1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6,8-디플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 81a**) 및 1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6,8-디플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 81b**)(2개의 회전장애이성질체)



81a



81b

[2217]

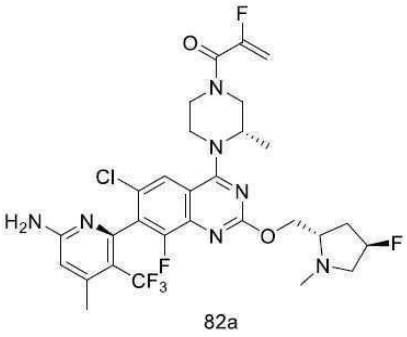
[2218] 디클로로메탄(40 mL) 중의 6-(6,8-디플루오로-2-(((2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(400.0 mg, 0.70 mmol) 및 DIEA(274.0 mg, 2.12 mmol)의 용액을 -78℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 아크릴로일 클로라이드(64.0 mg, 0.71 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 물로 켄칭하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 연속 분취용-HPLC 및 키랄-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 표제 화합물의 입체 화학을 효력에 기초하여 배정하였다.

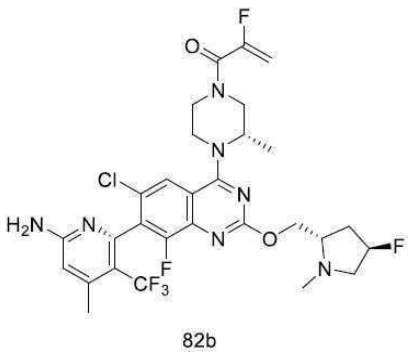
[2219] **실시예 81a:** 1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6,8-디플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(67.7 mg, 0.11 mmol, 15.5% 수율, 백색의 고체). ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.53 (dd, *J* = 9.9, 8.1 Hz, 1H), 6.89 - 6.72 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.31 - 6.25 (m, 1H), 5.81 (dd, *J* = 18, 10.5 Hz, 1H), 5.35 - 5.03 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.64 - 4.31 (m, 3H), 4.31 - 3.94 (m, 2H), 3.82 - 3.45 (m, 3H), 3.28 - 3.06 (m, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 1.5, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 1.98 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 624.3 $[M+H]^+$. 키랄 HPLC: 칼럼: CHIRALPAK IE-3,

4.6*50 mm 3 um; 이동상: (Hex:DCM = 3:1)(0.1% DEA):EtOH = 80:20, 유량: 1.0 mL/분; 보유 시간: 1.836분(더 빠른 피크).

[2220] **실시예 81b:** 1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6,8-디플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.53 (dd, *J* = 9.9, 8.1 Hz, 1H), 6.94 - 6.71 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.38 - 6.20 (m, 1H), 5.81 (dd, *J* = 18, 10.5 Hz, 1H), 5.45 - 5.03 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.64 - 4.31 (m, 3H), 4.31 - 3.94 (m, 2H), 3.82 - 3.45 (m, 3H), 3.28 - 3.06 (m, 2H), 2.79 - 2.60 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 1.5, 3H), 2.39 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 1.78 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z): 624.3 $[M+H]^+$. 키랄 HPLC: 칼럼: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50 mm 3 um; 이동상: (Hex:DCM = 3:1)(0.1% DEA):EtOH = 80:20, 유량: 1.0 mL/분; 보유 시간: 2.322분(더 빠른 피크).

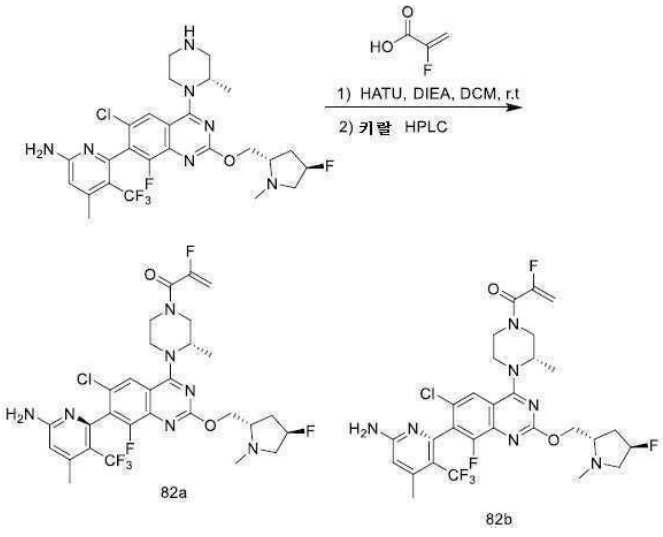
[2221] **실시예 82a 및 실시예 82b:** 1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온(**실시예 82a**) 및 1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온(**실시예 82b**)





[2222]

[2223] **합성 경로**



[2224]

[2225] 디클로로메탄(5 mL) 중의 6-[6-클로로-8-플루오로-2-[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(실시예 69의 단계 2에 중간체로서 제조됨)(0.6 g, 1.02 mmol), 2-플루오로아크릴산(0.09 g, 1.02 mmol), HATU(0.58 g, 1.54 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(397 mg, 3.07 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이후, 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC 및 키랄-HPLC에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-

2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온(55.2 mg, 0.084 mmol, 8.2% 수율) 및 1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온(42.8 mg, 0.065 mmol, 6.4% 수율)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 658.3 $[M+H]^+$. 분취용-HPLC 조건: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 30*150 mm, 5 um; 이동상 A: 물(10 mmol/L의 NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분;. 키랄-HPLC CHIRALPAK IC, 3*25 cm, 5 um; 이동상 A: Hex:DCM = 3:1(10 mM NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 2 mL/분.

[2226] **실시예 82a** ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-*d4*, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.42-5.02 (m, 3H), 4.82 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.42-3.93 (m, 3H), 3.86-3.39 (m, 4H), 3.21-3.00 (m, 1H), 2.77-2.51 (s, 4H), 2.51-2.39 (m, 3H), 2.38-1.92 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[2227] **실시예 82b** ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-*d4*, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.51-5.00 (m, 3H), 4.82 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.46-3.93 (m, 3H), 3.88-3.39 (m, 4H), 3.26-3.00 (m, 1H), 2.78-2.51 (m, 4H), 2.51-2.40 (m, 3H), 2.40-1.90 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

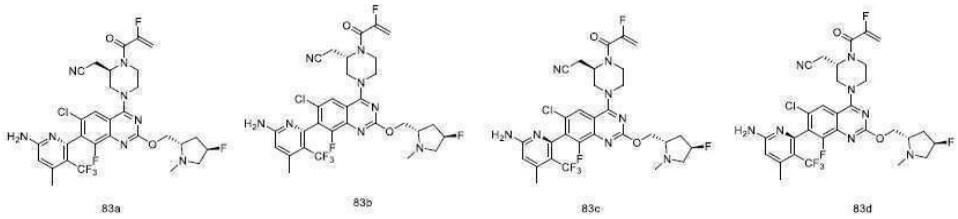
[2228] **실시예 83a**, **실시예 83b**, **실시예 83c** 및 **실시예 83d**:

[2229] 2-((R)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴(**실시예 83a**);

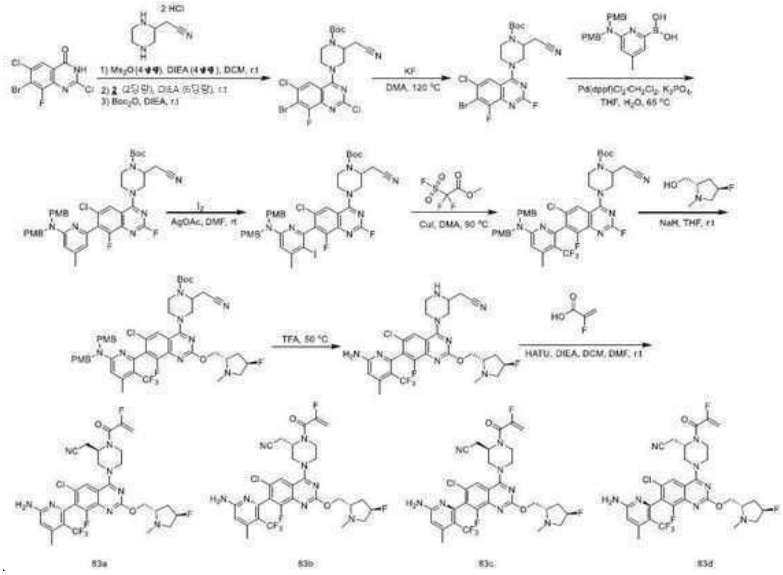
[2230] 2-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴(**실시예 83b**);

[2231] 2-((R)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴(**실시예 83c**); 및

[2232] 2-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴(**실시예 83d**)

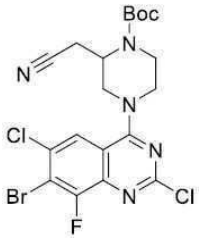
[2233] 

[2234] **합성 경로**



[2235]

[2236] 단계 1: *tert*-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트



[2237]

[2238] 디클로로메탄(80 mL) 중의 7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온(3.9 g, 12.5 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(6.5 g, 50.3 mmol)의 용액을 20℃에서 5분 동안 교반하였다. 메탄설폰산 무수물(8.8 g, 50.3 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 20℃에서 20분 동안 교반하였다. 이후, 2-피페라진-2-일아세토니트릴(5.0 g, 40.0 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(9.7 g, 75.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 원하는 생성물로 완전한 전환 시, 디-tert-부틸디카보네이트(32.7 g, 150 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 분리 깔때기에 붓고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/4)로 용리되는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(4.9 g, 9.4 mmol, 75.5% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 518.0, 520.0 $[M+H]^+$.

[2239] 단계 2: *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트

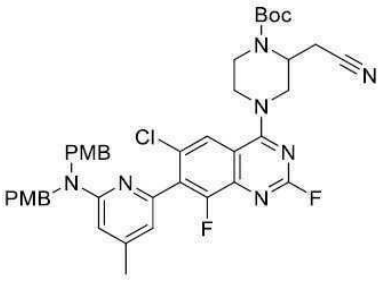


[2240]

[2241] DMA(200 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(9.7 g, 18.7 mmol) 및 플루오르화칼륨(43.7 g, 752.6 mmol)의 용액을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과시키고, 에틸 아세테이트(1 L)로 희석하고, 염수(200 mL*5)로 세척하였다. 유기 층을 무

수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/5)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(6.6 g, 13.1 mmol, 70.3% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 502.0, 504.0 $[M+H]^+$.

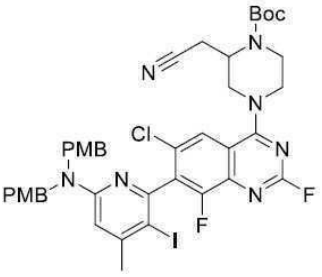
[2242] 단계 3: *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-2-피리딜]-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트



[2243]

[2244] 테트라하이드로푸란(400 mL) 및 물(80 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(5.5 g, 10.9 mmol), [6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-2-피리딜]보론산(12.0 g, 30.6 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(1.32 g, 1.8 mmol) 및 인산칼륨(5.12 g, 24.1 mmol)의 용액을 질소 하에 65℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 디클로로메탄(500 mL)으로 희석하고, 염수(50 mL × 5)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/3)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-2-피리딜]-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(5 g, 6.5 mmol, 59.3% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*):770.3 $[M+H]^+$.

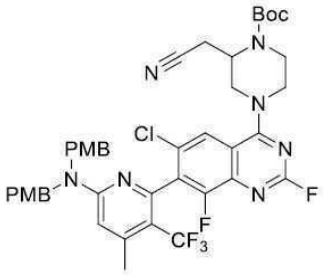
[2245] 단계 4: *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-요오도-4-메틸-2-피리딜]-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트



[2246]

[2247] *N*,*N*-디메틸포름아미드(50 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-2-피리딜]-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(5.0 g, 6.5 mmol) 및 아세트산은(2.7 g, 16.3 mmol) 및 요오드(4.97 g, 19.57 mmol)의 용액을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과시켰다. 여과액을 에틸 아세테이트(250 mL)로 희석하고, 포화 나트륨 티오설페이트 용액(100 mL × 5)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/3)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-요오도-4-메틸-2-피리딜]-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(4.8 g, 5.4 mmol, 82.5% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 896.2 $[M+H]^+$.

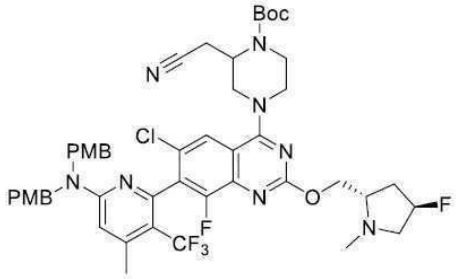
[2248] 단계 5: *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트



[2249]

[2250] *N*,*N*-디메틸아세트아미드(80 mL) 중의 tert-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-요오도-4-메틸-2-피리딜]-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(2.5 g, 2.8 mmol) 및 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트(13.4 g, 69.8 mmol) 및 요오드화제일구리(5.3 g, 27.9 mmol)의 용액을 90℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과시켰다. 여과액을 에틸 아세테이트(400 mL)로 희석하고, 염수(100 mL × 5)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/3)로 용리되는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(2.2 g, 2.6 mmol, 94.1% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 838.4 $[M+H]^+$.

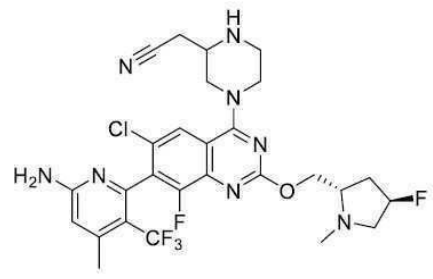
[2251] 단계 6: *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-2-프로프-2-인일-피페라진-1-카복실레이트



[2252]

[2253] 테트라하이드로푸란(43 mL) 중의 [(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메탄올(420.37 mg, 3.16 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨(180.39 mg, 4.51 mmol, 광유 중의 60% 분산액)을 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(944.0 mg, 1.13 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(4%)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-2-프로프-2-인일-피페라진-1-카복실레이트(929 mg, 0.98 mmol, 86.3% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 951.3 $[M+H]^+$.

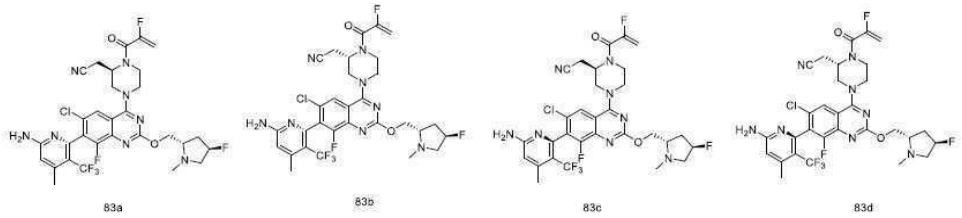
[2254] 단계 7: 2-[4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-2-일]아세토니트릴



[2255]

[2256] 트리플루오로아세트산(91 mL, 0.96 mmol) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-2-프로프-2-인일-피페라진-1-카복실레이트(909.0 mg, 0.96 mmol)의 용액을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄으로 용해시키고, pH를 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민으로 10으로 조정하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여서 - 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물, B: MeCN, B%(30분에 5% 내지 70%); 검출기, UV 254 nm, 백색의 고체로서의 2-[4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-2-일]아세토니트릴(373 mg, 061 mmol, 63.9%)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 611.2 $[M+H]^+$.

[2257] 단계 8: 2-((R)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴(**실시예 83a**); 2-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴(**실시예 83b**); 2-((R)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴(**실시예 83c**); 및 2-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴(**실시예 83d**)

[2258] 

[2259] 디클로로메탄(10 mL) 및 *N*,*N*-디메틸포름아미드(0.5 mL) 중의 2-[4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-2-일]아세토니트릴(373.0 mg, 0.61 mmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(393.75 mg, 3.05 mmol), HATU(232.12 mg, 0.61 mmol) 및 2-플루오로아크릴산(71.46 mg, 0.79 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 생성된 반응물을 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여서 - 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19*15 mm 5 um C-0013; 이동상, A: 물 중의 1 mmol의 FA, B: ACN 및 B%(7분에 51% 내지 73%); 검출기, UV 254 nm, 백색의 고체로서의 480 mg의 2-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴을 수득하였다. 생성물을 하기 조건으로 키랄-분취용-HPLC에 의해 추가로 정제하여서 (칼럼, CHIRALPAK IE-3 4.6*50 mm 3 um; 이동상, Hex(0.1% DEA):EtOH = 50:50; 검출기, 254 nm; 흐름, 1.0mL/분; 온도: 25℃) 및 (칼럼, CHIRAL Cellulose-SB 4.6* 100 mm 3 um; 이동상, MtBE(0.1% DEA):EtOH = 70:30; 검출기, 254 nm; 흐름, 1.0mL/분; 온도: 25℃), 표제 화합물을 수득하였다. 표제 화합물의 입체 화학을 효력 데이터에 기초하여 배정하였다.

[2260] **실시예 83a:** 2-((R)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴; (62.4 mg, 0.09 mmol, 15% 수율, 백색의 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.42 - 5.12 (m, 3H), 5.11 - 4.90 (m, 1H), 4.58 - 4.40 (m, 4H), 4.35 - 4.01 (m, 1H), 3.91 - 3.59 (m, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 3H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 1H). LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 683.3 $[M+H]^+$. 키랄 HPLC: CHIRAL Cellulose-SB, 4.6* 100 mm, 3 um; 214 nm에서 측정됨; MtBE(0.1% DEA): EtOH = 70:30; 흐름 = 1 mL/분; 보유 시간: 2.041분(제1 피크).

[2261] **실시예 83b:** 2-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아

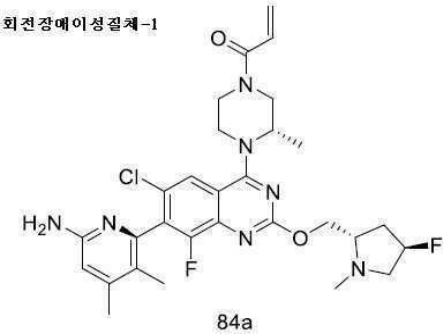
세토니트릴(64 mg, 0.09 mmol, 15.3% 수율, 백색의 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.42 - 5.12 (m, 3H), 5.11 - 4.92 (m, 1H), 4.53 - 4.40 (m, 4H), 4.38 - 4.00 (m, 1H), 3.89 - 3.59 (m, 3H), 3.62 - 3.46 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.33 - 2.18 (m, 1H), 2.15 - 1.91 (m, 1H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 683.3 $[M+H]^+$. 키랄 HPLC: CHIRAL Cellulose-SB, 4.6* 100 mm, 3 um; 214 nm에서 측정됨; MtBE(0.1% DEA): EtOH = 70:30; 흐름 = 1 mL/분; 보유 시간: 2.704분(제2 피크).

[2262] **실시예 83c:** 2-((R)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴(40.2 mg, 0.0589 mmol, 9.6% 수율, 백색의 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.42 - 5.11 (m, 3H), 5.08 - 4.93 (m, 1H), 4.66 - 4.39 (m, 4H), 4.38 - 4.10 (m, 1H), 3.89 - 3.49 (m, 4H), 3.19 - 3.04 (m, 3H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.16 - 1.98 (m, 1H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 683.3 $[M+H]^+$. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50 mm, 3 um; 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1% DEA): EtOH = 50:50; 흐름 = 1 mL/분; 보유 시간: 2.395분(제3 피크).

[2263] **실시예 83d:** 2-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴.(92.1 mg, 0.13 mmol, 22.1% 수율, 백색의 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.43 - 5.14 (m, 3H), 5.11 - 4.91 (m, 1H), 4.62 - 4.40 (m, 4H), 4.37 - 3.98 (m, 1H), 3.90 - 3.47 (m, 4H), 3.22 - 3.05 (m, 3H), 2.89 - 2.69 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.15 - 1.99 (m, 1H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 683.3 $[M+H]^+$. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50 mm, 3 um; 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1% DEA): EtOH = 50:50; 흐름 = 1 mL/분; 보유 시간: 3.052분(제4 피크)

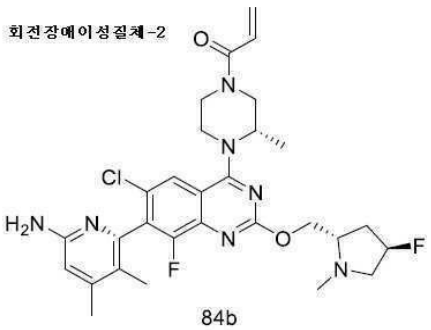
[2264] **실시예 84a 및 실시예 84b:** 1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-3,4-디메틸피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 84a**) 및 1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-3,4-디메틸피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 84b**)(2개의 회전장애이성질체)

[2265] 회전장애이성질체-1



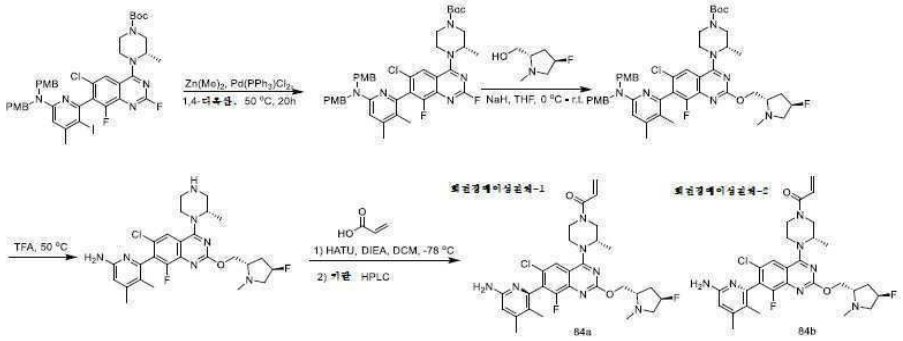
84a

회전장애이성질체-2



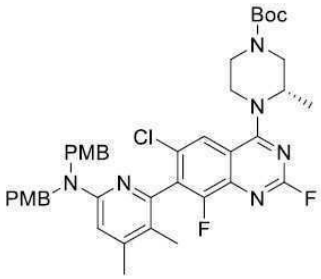
84b

[2266] **합성 경로**



[2267]

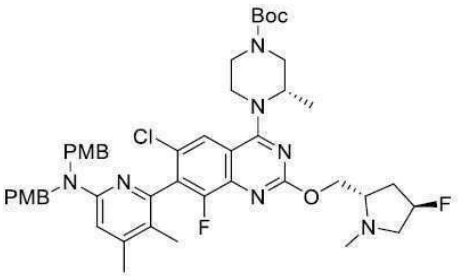
[2268] 단계 1: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3,4-디메틸-2-피리딜]-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트



[2269]

[2270] 1,4-디옥산(40 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-요오도-4-메틸-2-피리딜]-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트(4.00 g, 4.5 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(321.8 mg, 0.4 mmol)의 용액을 질소 하에 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 톨루엔 중의 디메틸아연(1.2 M)(7.6 mL, 9.1 mmol)을 첨가하고, 50℃에서 20시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3,4-디메틸-2-피리딜]-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트(3.00 g, 3.9 mmol, 86.1% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 759.3 $[M+H]^+$.

[2271] 단계 2: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3,4-디메틸-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트

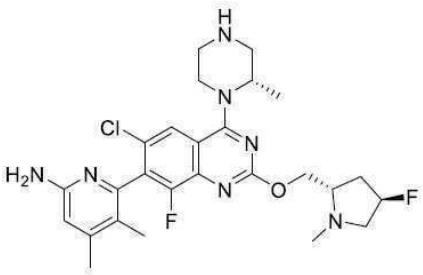


[2272]

[2273] 테트라하이드로푸란(30 mL) 중의 [(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메탄올(1052.2 mg, 7.9 mmol)의 용액을 0℃에서 2분 동안 교반하였다. 이후, 수소화나트륨(60% 순도)(632.1 mg, 15.8 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3,4-디메틸-2-피리딜]-6-클로로-2,8-디플루오로-퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트(3.0 g, 3.9 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 포화 염화암모늄에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비

스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3,4-디메틸-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트(2.4 g, 2.7 mmol, 69.6% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 872.4 $[M+H]^+$.

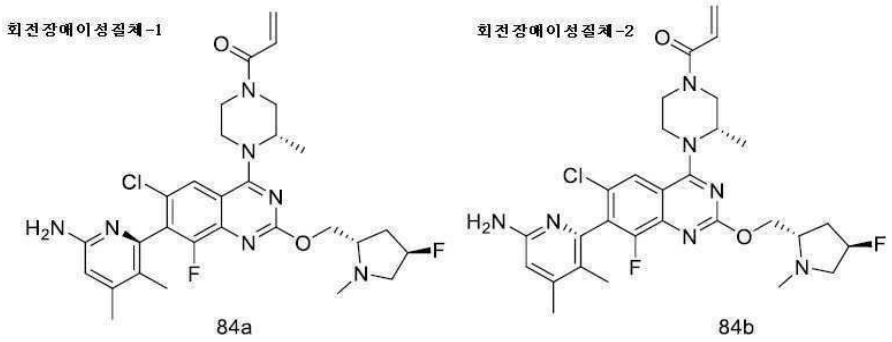
[2274] 단계 3: 6-[6-클로로-8-플루오로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-4,5-디메틸-피리딘-2-아민



[2275]

[2276] 트리플루오로아세트산(9 g, 82.5 mmol) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3,4-디메틸-2-피리딜]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트(2.4 g, 2.7 mmol)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴/물(40:60)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 6-[6-클로로-8-플루오로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-4,5-디메틸-피리딘-2-아민(1.2 g, 2.2 mmol, 82% 수율)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 532.2 $[M+H]^+$.

[2277] 단계 4: 1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-3,4-디메틸피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 84a**) 및 1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-3,4-디메틸피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(**실시예 84b**)(2개의 회전장애이성질체)



[2278]

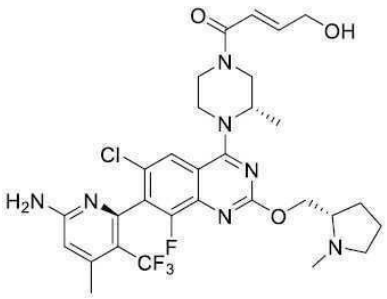
[2279] 디클로로메탄(9 mL) 중의 6-[6-클로로-8-플루오로-2-[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]퀴나졸린-7-일]-4,5-디메틸-피리딘-2-아민(900.0 mg, 1.6 mmol), 아크릴산(97.5 mg, 1.3 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(654.6 mg, 5.0 mmol)의 용액을 -78℃에서 2분 동안 교반하였다. 이후, HATU(643.2 mg, 1.6 mmol)를 -78℃에서 1시간 동안 첨가하였다. 완료 시, 반응물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 197 mg의 미정제 고체를 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여서 - 칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30×150 mm 5 um; 이동상 A: 물(10 mmol/L의 NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 117 mg의 원하는 생성물을 수득하였다. 생성된 고체를 키랄-분취용-HPLC에 의해 정제하였다 - 칼럼, CHIRALPAK IC-3, 0.46*5 cm; 3 um; 이동상: MtBE(0.3% IPAmine):MeOH = 50:50; 검출기, UV 254 nm. 더 빠른 피크가 1.142분에 얻어짐. 더 느린 피크가 1.629분에 얻어짐. 백색의 고체로서의 1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-3,4-디메틸피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(38 mg, 0.06 mmol, 3.8% 수율) 및 백색의 고체로서의 1-((S)-4-((S)-7-(6-아미노-3,4-디메틸피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프

로프-2-엔-1-온(35.1 mg, 0.06 mmol, 3.5% 수율)을 얻었다.

[2280] **실시예 84a:** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.92 - 6.74 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.26 - 6.11 (m, 1H), 5.81 - 5.66 (m, 3H), 5.18 (d, *J* = 56.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.50 - 4.23 (m, 3H), 4.19 - 3.91 (m, 2H), 3.74 - 3.38 (m, 3H), 3.26 - 2.85 (m, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.24 - 2.05 (m, 4H), 2.03 - 1.87 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z):586.3 [M+H]$^+$ 키랄 HPLC: 칼럼: CHIRALPAK IC-3, 4.6*50 mm 3 um; 254 nm에서 검출됨; MtBE(0.3% IPAmine):MeOH = 50:50; 유량: 1 mL/분; 보유 시간: 1.136분; (더 빠른 피크).

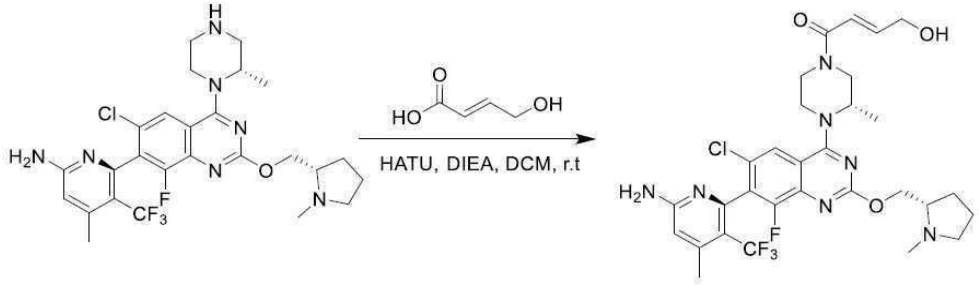
[2281] **실시예 84b:** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.95 - 6.74 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.25 - 6.11 (m, 1H), 5.84 - 5.65 (m, 3H), 5.19 (d, *J* = 56.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.49 - 4.22 (m, 3H), 4.21 - 3.88 (m, 2H), 3.74 - 3.53 (m, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.25 - 3.01 (m, 1H), 3.03 - 2.86 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.13 - 1.87 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z):586.3 [M+H]$^+$ 키랄 HPLC: 칼럼: CHIRALPAK IC-3, 4.6*50 mm 3 um; 254 nm에서 검출됨; MtBE(0.3% IPAmine):MeOH = 50:50; 유량: 1 mL/분; 보유 시간: 1.629분; (더 느린 피크).

[2282] **실시예 85:** (E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-하이드록시부트-2-엔-1-온



[2283]

[2284] **합성 경로**



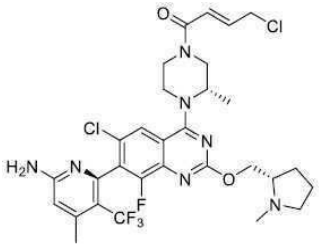
[2285]

[2286] 디클로로메탄(6.5 mL) 중의 6-((R)-6-클로로-8-플루오로-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(실시예 17a/17b의 단계 11 참조)(156.0 mg, 0.27 mmol), 4-하이드록시-부트-2-엔산(42.06 mg, 0.41 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(141.72 mg, 1.1 mmol) 및 HATU(156.64 mg, 0.4100 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 디클로로메탄으로 희석하고, 염수로 세척하였다. 이후, 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여서 - 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물, B: MeCN, B%(30분에 5% 내지 70%); 검출기, UV 254 nm, 백색의 고체로서의 117 mg(65.3%)의 (E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-하이드록시부트-2-엔-1-온의 원하는 회전장애이성질체를 수득하였다.

[2287] **실시예 85:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 652.3 [M+H]$^+$, ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.83 (s, 1H), 6.83-6.79 (m, 3H), 6.64-6.55 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.47-4.23 (m, 3H), 4.15-

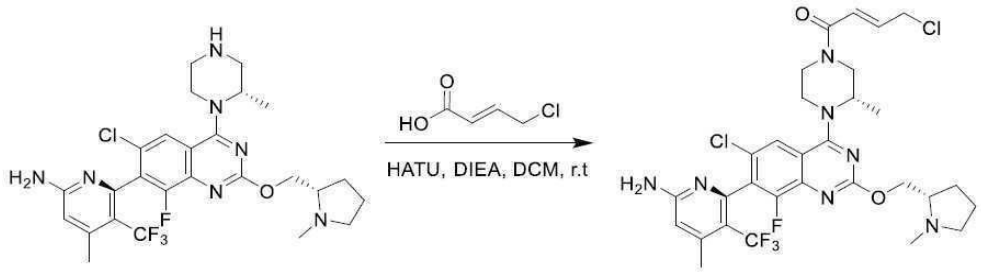
3.88 (m, 4H), 3.65-3.30 (m, 3H), 3.24-2.98 (m, 2H), 2.90-2.68 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 3H), 2.37-2.32 (m, 3H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 3H), 1.27 (s, 3H).

[2288] **실시예 86:** (E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-클로로부트-2-엔-1-온



[2289]

[2290] **합성 경로**

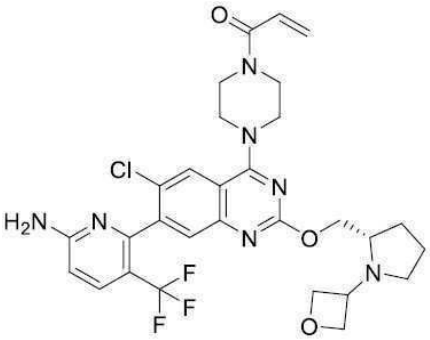


[2291]

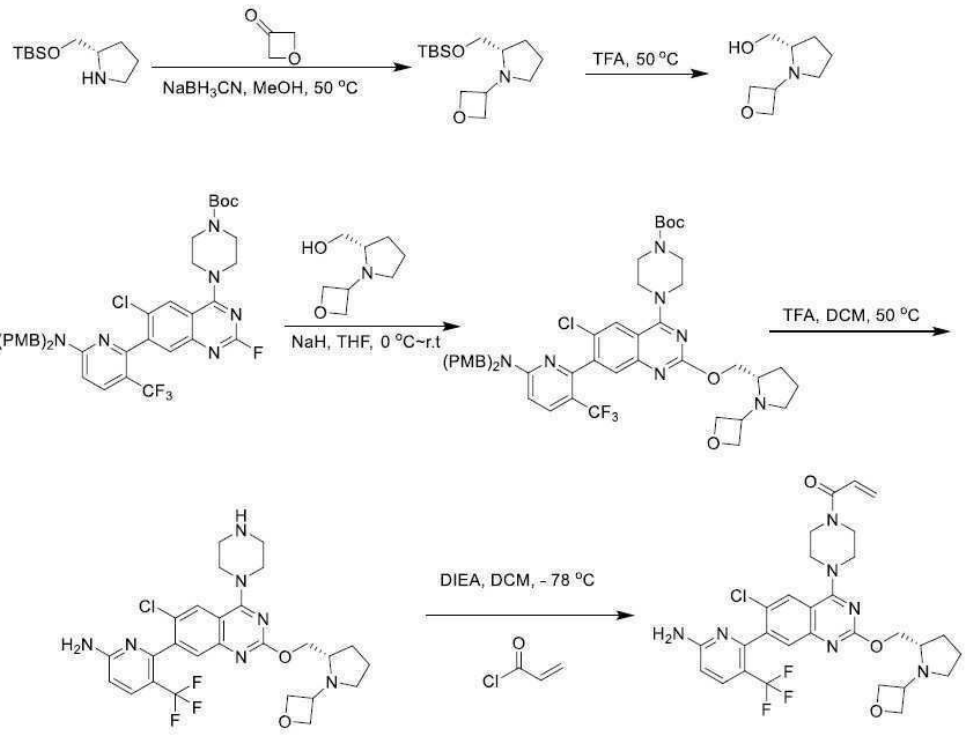
[2292] 디클로로메탄(2 mL) 중의 6-((R)-6-클로로-8-플루오로-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(실시예 17a/17b의 단계 11 참조)(108.0 mg, 0.190 mmol), (*E*)-4-클로로부트-2-엔온산(20.63 mg, 0.1700 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(98.11 mg, 0.7600 mmol) 및 HATU(108.44 mg, 0.2900 mmol)의 원하는 회전장애이성질체의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 물로 세척하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여서 - 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물, B: MeCN, B%(30분에 5% 내지 70%); 검출기, UV 254 nm, 백색의 고체를 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 바로 정제하여서 - 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19*15 mm 5 um C-0013; 이동상, A: 물 중의 0.1% mmol의 FA, B: ACN 및 B%(7분에 51% 내지 73%); 검출기, UV 254 nm, 백색의 고체로서의 44 mg(34.5%)의 (E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-클로로부트-2-엔-1-온을 수득하였다.

[2293] **실시예 86:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 670.3 $[M+H]^+$, ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.18 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.83-6.71 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 4.90-4.75 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 3H), 4.30-4.06 (m, 3H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.13-3.15 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.43-2.26 (m, 6H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.28-1.25 (m, 3H).

[2294] **실시예 87:** 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*)-1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

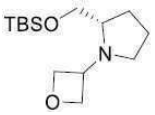
[2295] 

[2296] **합성 경로**



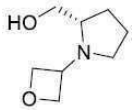
[2297]

[2298] 단계 1: *tert*-부틸-디메틸-[[(2*S*)-1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-2-일]메톡시]실란

[2299] 

[2300] 메틸 알코올(10 mL) 중의 *tert*-부틸-디메틸-[[(2*S*)-피롤리딘-2-일]메톡시]실란(1600.0 mg, 7.43 mmol), 3-옥세타논(2700.0 mg, 37.47 mmol) 및 나트륨 시아노보로하이드라이드(500.0 mg, 7.94 mmol)의 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층을 합했다. 생성된 혼합물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 *tert*-부틸-디메틸-[[(2*S*)-1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-2-일]메톡시]실란(1200 mg, 4.41 mmol 59.5% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 272.2 $[M+H]^+$

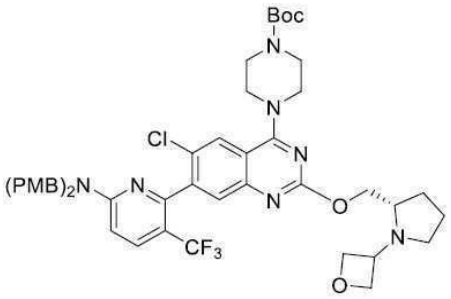
[2301] 단계 2: [(2*S*)-1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-2-일]메탄올

[2302] 

[2303] 트리플루오로아세트산(3 mL, 40.39 mmol) 중의 tert-부틸-디메틸-[[(2*S*)-1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-2-일]메톡시]실란(1800.0 mg, 6.63 mmol)의 혼합물에, 혼합

물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 시, pH를 *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 약 8.0으로 조정하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 [(2*S*)-1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-2-일]메탄올(880 mg, 5.57 mmol, 84.4% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 158.1 $[M+H]^+$.

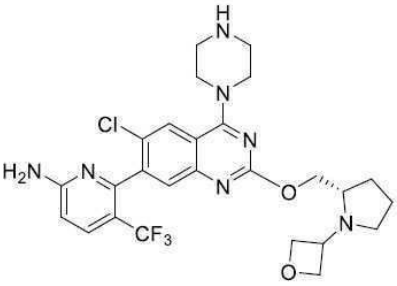
[2304] 단계 3: *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*)-1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[2305]

[2306] 테트라하이드로푸란(3 mL) 중의 수소화나트륨(36.0 mg, 1.5 mmol)의 혼합물에 [(2*S*)-1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-2-일]메탄올(90.0 mg, 0.57 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(300.0 mg, 0.39 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 포화 염화암모늄으로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이것을 다음 단계에 바로 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 904.4 $[M+H]^+$

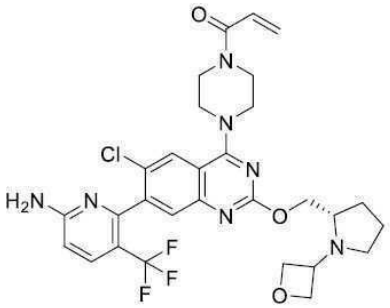
[2307] 단계 4: 6-[6-클로로-2-[[(2*S*)-1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[2308]

[2309] 트리플루오로아세트산(3 mL, 40.39 mmol) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*)-1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(250.0 mg, 0.28 mmol)의 혼합물에, 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 pH 8로 조정하였다. 생성된 용액을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 미정제 생성물로서의 6-[6-클로로-2-[[(2*S*)-1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(150 mg, 0.27 mmol 96.2% 수율)을 수득하였다. 미정제물을 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 564.2 $[M+H]^+$

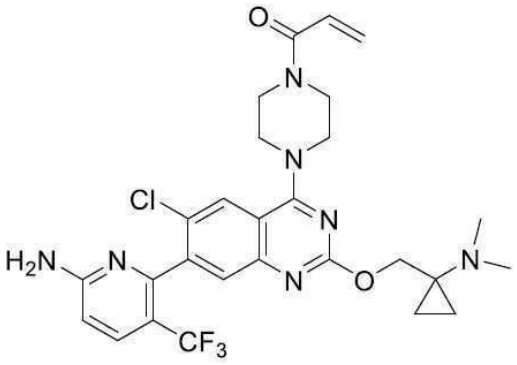
[2310] 단계 5: 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*)-1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

[2311] 

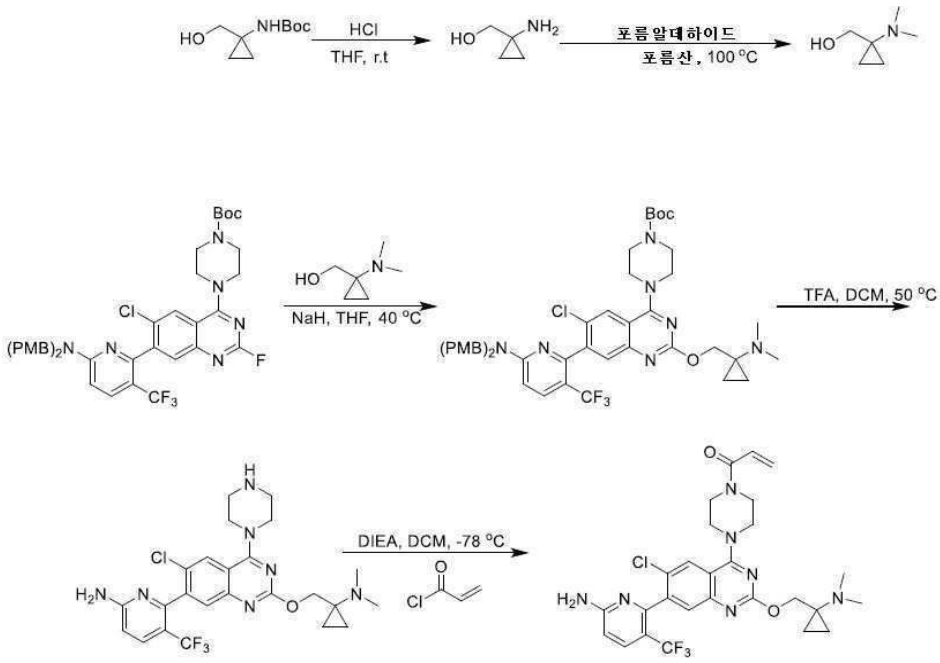
[2312] 디클로로메탄(1 mL) 중의 [(2*S*)-1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-2-일]메탄올(60.0 mg, 0.11 mmol)의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(25.0 mg, 0.19 mmol), 6-[6-클로로-2-[[(2*S*)-1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(60.0 mg, 0.11 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 완료 시, 유기 층을 농축시키고, 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여서 - 칼럼: Xselect CSH F-페닐 OBD 칼럼, 19*250, 5 um; 이동상 A: 물(10 mmol/L의 NH_4HCO_3), 이동상 B: EtOH; 유량: 25 mL/분; 백색의 고체로서의 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*)-1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(14.2 mg, 0.023 mmol 21.6% 수율)을 수득하였다.

[2313] **실시예 87:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 618.3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.75 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.65 - 4.15 (m, 2H), 3.95 - 3.60 (m, 10H), 3.29 - 3.07 (m, 3H), 2.97 - 2.69 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 1.77 - 1.46 (m, 3H), 1.38 - 1.13 (m, 1H).

[2314] **실시예 88:** 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)사이클로프로필)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[2315] 

[2316] **합성 경로**



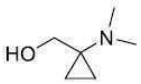
[2317]

[2318] 단계 1: (1-아미노사이클로프로필)메탄올

[2319] 

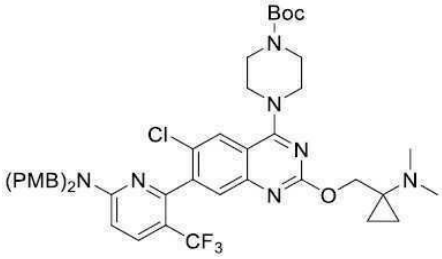
[2320] 테트라하이드로푸란(100 mL) 중의 *tert*-부틸 (1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)카바메이트(10.0 g, 53.41 mmol)의 용액에 염산(200 mL, 테트라하이드로푸란 중의 2 M)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시키고, 디클로로메탄/메탄올(4:1)로 용리되는 실리카 겔을 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 (1-아미노사이클로프로필)메탄올(4 g, 45.9 mmol, 86% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 88.3 $[M+H]^+$

[2321] 단계 2: (1-(디메틸아미노)사이클로프로필)메탄올

[2322] 

[2323] (1-아미노사이클로프로필)메탄올(500.0 mg, 5.74 mmol), 포름알데하이드(16.7 mL, 66.6 mmol) 및 포름산(500.0 mg, 10.86 mmol)의 용액을 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시키고, 수산화나트륨을 첨가하여 pH를 13으로 조정하였다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄(3:7)으로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색의 오일로서의 (1-(디메틸아미노)사이클로프로필)메탄올(150 mg, 1.3 mmol, 22.7% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 116.2 $[M+H]^+$

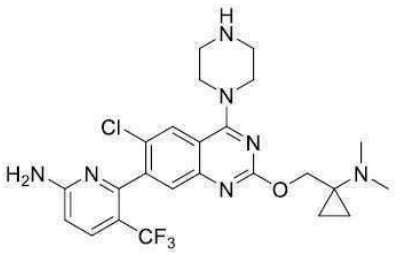
[2324] 단계 3: *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)사이클로프로필)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

[2325] 

[2326] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 (1-(디메틸아미노)사이클로프로필)메탄올(60 mg, 0.50 mmol) 및 수소화나트륨

(25.0 mg, 1.1 mmol)의 용액을 40℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(200.0 mg, 0.3 mmol)를 첨가하고, 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시켜 황색의 오일로서의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)사이클로프로필)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(250 mg, 0.17 mmol, 56.7% 수율, 60% 순도)를 수득하고, 이것을 다음 단계에 바로 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 862.4 $[M+H]^+$

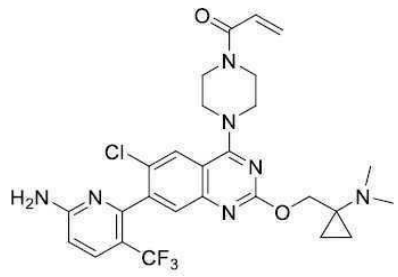
[2327] 단계 4: 6-(6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)사이클로프로필)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[2328]

[2329] 2,2,2-트리플루오로아세트산(5 mL) 및 디클로로메탄(15 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)사이클로프로필)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(250 mg, 0.17 mmol, 60% 순도)의 용액을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 생성된 혼합물을 메탄올/물(3:7)로 용리되는 C18 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 6-(6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)사이클로프로필)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(80 mg, 0.15 mmol, 90.3% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 522.3 $[M+H]^+$

[2330] 단계 5: 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)사이클로프로필)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



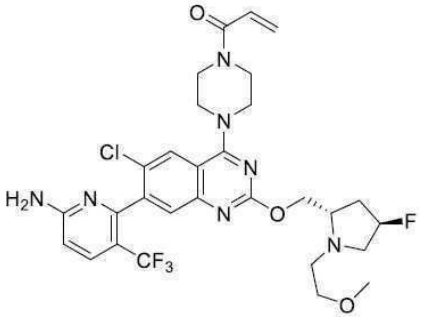
[2331]

[2332] 6-(6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)사이클로프로필)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(30.0 mg, 0.057 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(10.0 mg, 0.077 mmol) 및 디클로로메탄(5 mL)의 용액을 -78℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 아크릴로일 클로라이드(5.2 mg, 0.06 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 아세토니트릴/물(7:3)로 용리되는 C18 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여서 - 칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30×150 mm 5 um; 이동상 A: 물(10 mmol/L의 NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 백색의 고체로서의 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(디메틸아미노)사이클로프로필)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(17.3 mg, 0.03 mmol, 52.3% 수율)을 수득하였다.

[2333] **실시예 88:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 576.2 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.79 (dd, *J* = 12.0, 18.0 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J* = 3.0, 18.0 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 12.0, 27.0 Hz, 2H), 3.93-3.80 (m, 6H), 3.81-3.72 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 0.75-0.53 (m, 4H).

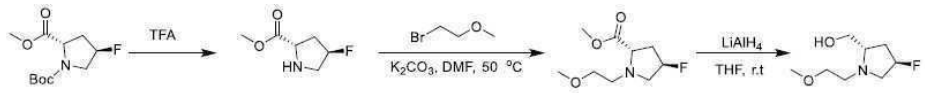
[2334] **실시예 89:** 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-(2-메톡시

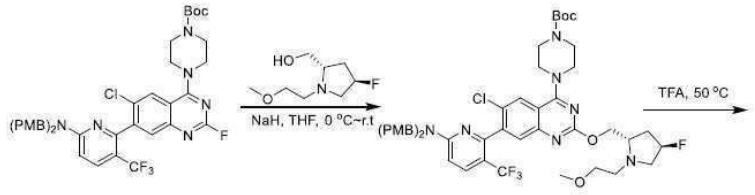
에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

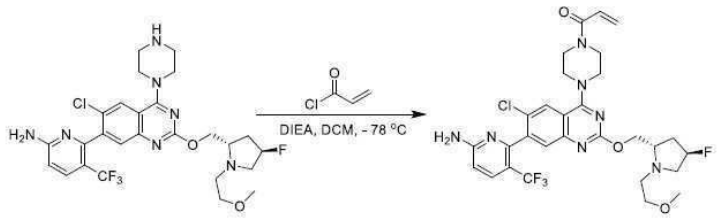


[2335]

[2336] **합성 경로**

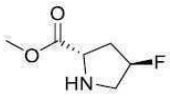






[2337]

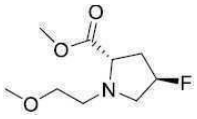
[2338] 단계 1: 메틸 (2*S*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-2-카복실레이트



[2339]

[2340] 트리플루오로아세트산(192 mL) 중의 1-(tert-부틸) 2-메틸 (2S,4R)-4-플루오로피롤리딘-1,2-디카복실레이트(5.0 g, 20.22 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 용매를 농축시켰다. pH를 *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 10으로 조정하고, 혼합물을 농축시키고, 후속하는 반응에 바로 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 148.0 $[M+H]^+$

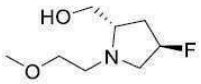
[2341] 단계 2: 메틸 (2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-카복실레이트



[2342]

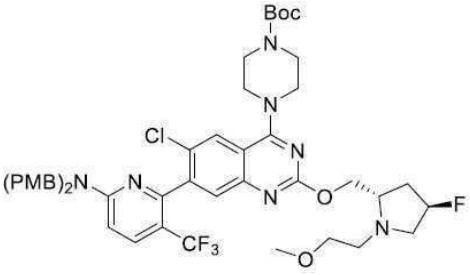
[2343] *N,N*-디메틸포름아미드(40.8 mL) 중의 메틸 (2*S*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-2-카복실레이트(2.8 g, 19.03 mmol), 2-브로모에틸 메틸 에테르(5.82 g, 41.86 mmol) 및 탄산칼륨(5.78 g, 41.86 mmol)의 용액을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이후, 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제물을 다음 반응에 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 206.1 $[M+H]^+$

[2344] 단계 3: [(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메탄올

[2345] 

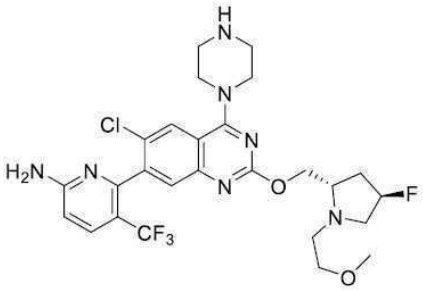
[2346] 테트라하이드로푸란(14 mL) 중의 메틸 (2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-카복실레이트(1.45 g, 7.07 mmol)의 용액을 0℃에서 교반하였다. 수소화알루미늄리튬(0.54 g, 14.13 mmol)을 첨가하고, 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(0.5 mL), 수산화나트륨 용액(15%)(0.5 mL), 물(1.5 mL)로 켄칭하고, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 메탄올(50 mL)로 희석하고, 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 여과시키고 농축시켰다. 생성된 오일을 디클로로메탄에 재용해시키고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이것을 다음 단계에 추가로 옮겼다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 178.3 $[M+H]^+$

[2347] 단계 4: *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트

[2348] 

[2349] 테트라하이드로푸란(27.84 mL) 중의 [(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메탄올(250.86 mg, 1.42 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨(188.74 mg, 4.72 mmol, 광유 중의 60% 분산액)을 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(362.0 mg, 0.4700 mmol)를 첨가하고, 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여서 - 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물, B: MeCN, B%(30분에 5% 내지 70%); 검출기, UV 254 nm, 황색의 고체로서의 180 mg(41.3%)의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 924.5 $[M+H]^+$

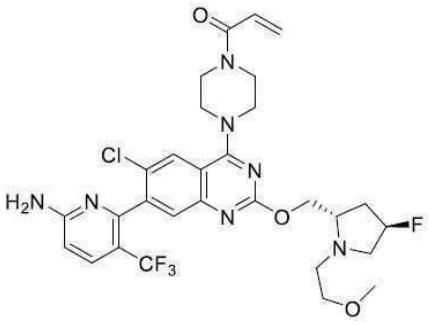
[2350] 단계 5: 6-[6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

[2351] 

[2352] 트리플루오로아세트산(23 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(164.0 mg, 0.18 mmol)의 용액을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시켰다. pH를 *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 10으로 조정하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여서 - 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물, B: MeCN, B%(30분에 5% 내지 70%); 검출기, UV 254 nm, 황색의 고체로서의 60 mg(57.9%)의 6-[6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페

라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 584.2 $[M+H]^+$

[2353] 단계 6: 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

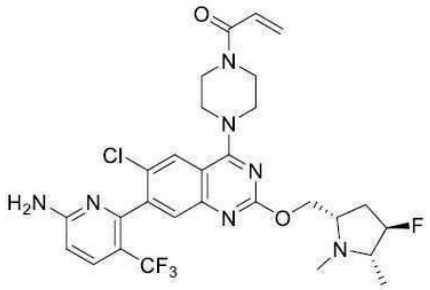


[2354]

[2355] 디클로로메탄(4 mL) 중의 6-[6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(48.0 mg, 0.0800 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(42.41 mg, 0.3300 mmol)의 용액에 -78℃에서 아크릴로일 클로라이드(4.46 mg, 0.0500 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이후, 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 바로 정제하여서 - 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19*15 mm 5 um C-0013; 이동상, A: 물 중의 중탄산암모늄 및 $NH_3 \cdot H_2O$, B: ACN 및 B%(7분에 51% 내지 73%); 검출기, UV 254 nm, 백색의 고체로서의 17 mg(32.4%)의 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 638.2 $[M+H]^+$

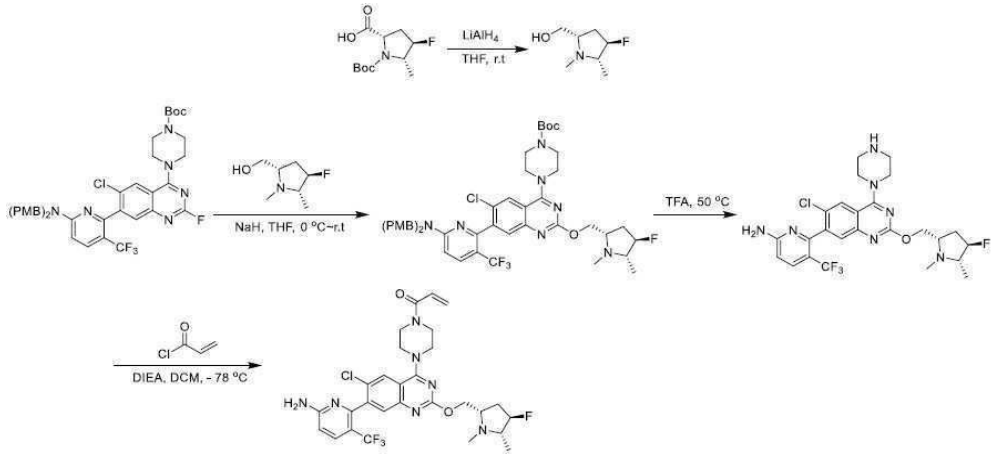
[2356] **실시예 89** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.86-6.72 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 48 Hz, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.98-3.58 (m, 8H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.22-3.13 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.98-1.78 (m, 1H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 638.2 $[M+H]^+$.

[2357] **실시예 90:** 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-플루오로-1,5-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



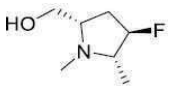
[2358]

[2359] **합성 경로**



[2360]

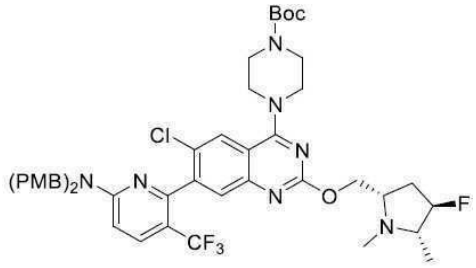
[2361] 단계 1: [(2*S*,4*R*,5*S*)-4-플루오로-1,5-디메틸-피롤리딘-2-일]메탄올



[2362]

[2363] 수소화알루미늄리튬(310 mg, 8.1 mmol)을 0℃에서 테트라하이드로푸란(25 mL) 중의 (2*S*,4*R*,5*S*)-1-*tert*-부톡시카보닐-4-플루오로-5-메틸-피롤리딘-2-카복실산(1.0 g, 4.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이후, 반응물을 1.5시간 동안 60℃로 가열하였다. 완료 시, 반응물을 물에 의해 켄칭하였다. 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(96/4)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 139 mg(15%)의 [(2*S*,4*R*,5*S*)-4-플루오로-1,5-디메틸-피롤리딘-2-일]메탄올을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 148.3 $[M+H]^+$

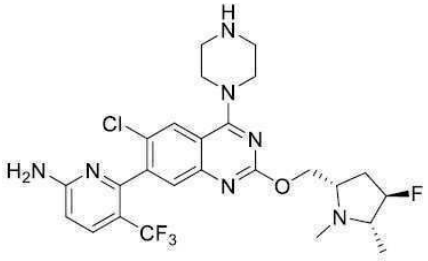
[2364] 단계 2: *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-플루오로-1,5-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[2365]

[2366] 테트라하이드로푸란(8 mL) 중의 [(2*S*,4*R*,5*S*)-4-플루오로-1,5-디메틸-피롤리딘-2-일]메탄올(95.9 mg, 0.66 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨(62.56 mg, 1.56 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(200.0 mg, 0.26 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(97/3)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 170 mg(72.9%)의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-플루오로-1,5-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 894.5 $[M+H]^+$

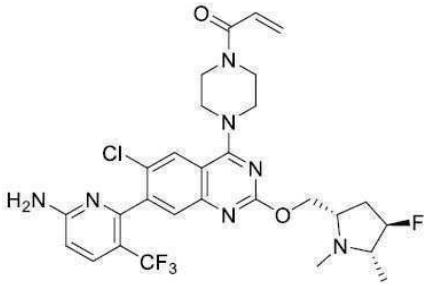
[2367] 단계 3: 6-[6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-플루오로-1,5-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[2368]

[2369] 트리플루오로아세트산(26 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-플루오로-1,5-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(170.0 mg, 0.19 mmol)의 용액을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시켰다. pH를 *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 10으로 조정하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여서 - 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물, B: MeCN, B%(30분에 5% 내지 70%); 검출기, UV 254 nm, 밝은 황색의 고체로서의 105 mg의 6-[6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-플루오로-1,5-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 554.2 $[M+H]^+$

[2370] 단계 4: 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-플루오로-1,5-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

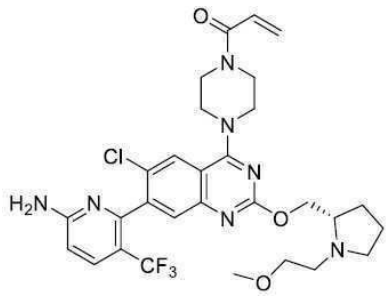


[2371]

[2372] 디클로로메탄(12 mL) 중의 6-[6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-플루오로-1,5-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(105.0 mg, 0.19 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(122.25 mg, 0.95 mmol)의 용액에 -78℃에서 아크릴로일 클로라이드(10.29 mg, 0.11 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안(-78℃) 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이후, 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여서 - 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물, B: MeCN, B%(40%); 검출기, UV 254 nm, 미정제 생성물을 수득하고, 이것을 분취용-HPLC에 의해 정제하여서 - 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19*15 mm 5 um C-0013; 이동상, A: 물 중의 FA, B: ACN 및 B%(7분에 51% 내지 73%); 검출기, UV 254 nm, 백색의 고체로서의 25 mg(21.7%)의 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-플루오로-1,5-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 608.2 $[M+H]^+$

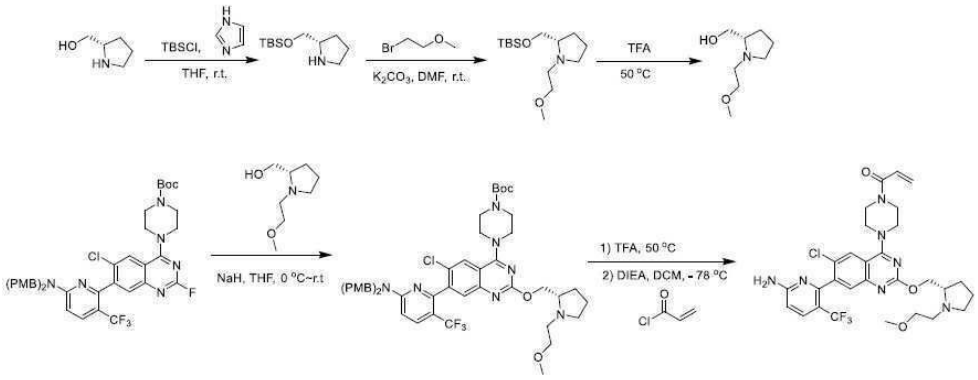
[2373] **실시예 90:** ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.10 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.88-4.62 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 8H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.26-1.98 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 608.2 $[M+H]^+$.

[2374] **실시예 91:** 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



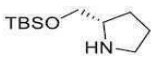
[2375]

[2376] **합성 경로**



[2377]

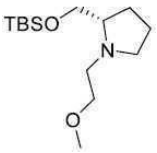
[2378] 단계 1: *tert*-부틸-디메틸-[[(2*S*)-피롤리딘-2-일]메톡시]실란



[2379]

[2380] 테트라하이드로푸란(200 mL) 중의 L-프롤리놀(20 g, 197.73 mmol), 이미다졸(4 g, 587.54 mmol)의 혼합물에 *tert*-부틸디메틸클로로실란(45 g, 298.57 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 생성된 용액을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층을 합했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이것을 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 216.2 $[M+H]^+$

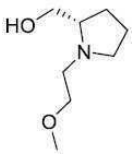
[2381] 단계 2: *tert*-부틸-[[(2*S*)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]-디메틸-실란



[2382]

[2383] *N,N*-디메틸포름아미드(30 mL) 중의 *tert*-부틸-디메틸-[[(2*S*)-피롤리딘-2-일]메톡시]실란(3.8 g, 13.93 mmol), 2-브로모에틸 메틸 에테르(3.85 g, 27.7 mmol) 및 탄산칼륨(5.77 g, 41.81 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제물을 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 274.2 $[M+H]^+$

[2384] 단계 3: [(2*S*)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메탄올

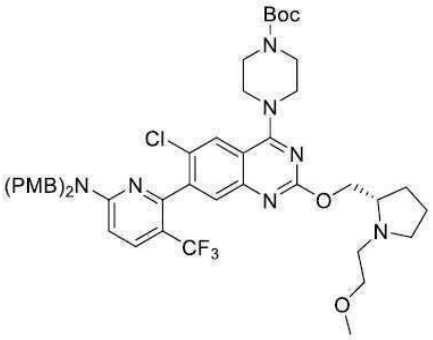


[2385]

[2386] 트리플루오로아세트산(2. mL, 26.93 mmol) 중의 tert-부틸-[[(2*S*)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]-디메틸-실란(2.0 g, 7.31 mmol)의 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 *N,N*-디이소프로필에

틸아민으로 pH 8로 조정하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 [(2*S*)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메탄올(800 mg, 5.0 mmol, 68.7% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 160.1 $[M+H]^+$

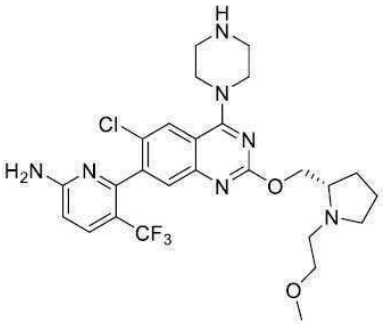
[2387] 단계 4: *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트



[2388]

[2389] 테트라하이드로푸란(1 mL) 중의 [(2*S*)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메탄올(62.0 mg, 0.39 mmol)의 용액에 수소화나트륨(20.0 mg, 0.83 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(200.0 mg, 0.26 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, 디클로로메탄/메탄올(19:1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(120 mg, 0.125 mmol 50.8% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 906.4 $[M+H]^+$

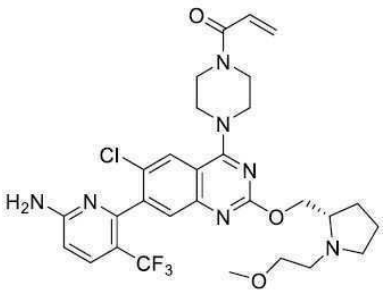
[2390] 단계 5a: 6-[6-클로로-2-[[(2*S*)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[2391]

[2392] *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(150.0 mg, 0.17 mmol)에 트리플루오로아세트산(1 mL, 13.23 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 pH 8로 조정하였다. 미정제 생성물을 메탄올/물(3/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 6-[6-클로로-2-[[(2*S*)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(80 mg, 0.14 mmol 85.4% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 566.2 $[M+H]^+$

[2393] 단계 5b: 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

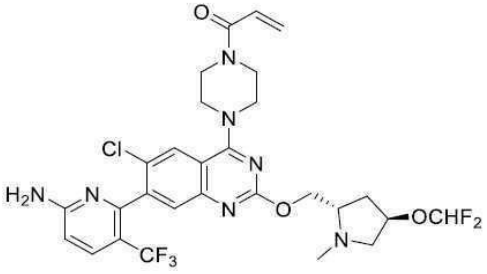


[2394]

[2395] 디클로로메탄(1 mL) 중의 6-[6-클로로-2-[[(2*S*)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(80.0 mg, 0.14 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(54 mg, 0.42 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드(14.0 mg, 0.15 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여서 - 칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 19*250 mm, 5 um; 이동상 A: 물(10 mmol/L의 NH_4HCO_3), 이동상 B:MeOH--HPLC; 유량: 25 mL/분; 백색의 고체로서의 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(15.1 mg, 0.024 mmol 17.2% 수율)을 수득하였다.

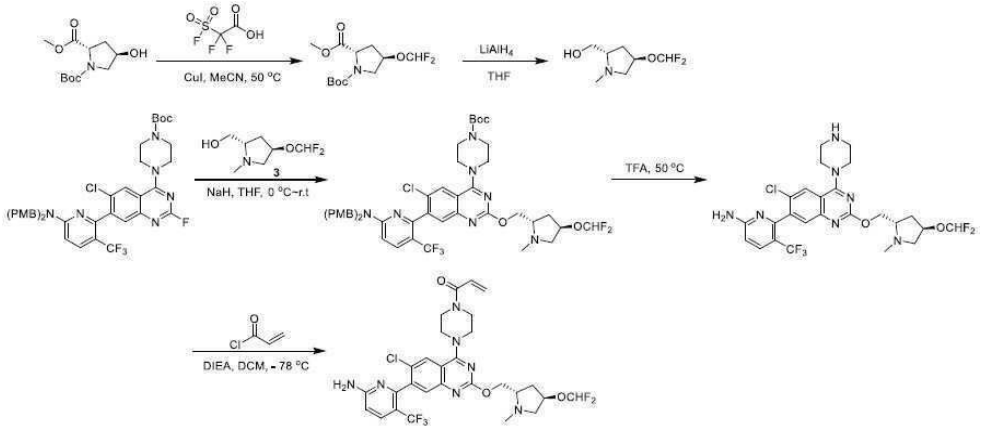
[2396] **실시예 91:** LC-MS: (ESI, *m/z*): 620.3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.96 - 6.74 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.6, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.70 (m, 8H), 3.42 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 1.75 - 1.54 (m, 3H).

[2397] **실시예 92:** 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(디플루오로메톡시)-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



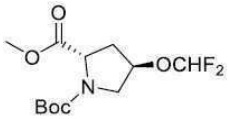
[2398]

[2399] **합성 경로**



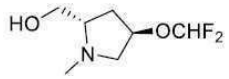
[2400]

[2401] 단계 1: 1-(tert-부틸) 2-메틸 (2S,4R)-4-(디플루오로메톡시)피롤리딘-1,2-디카복실레이트

[2402] 

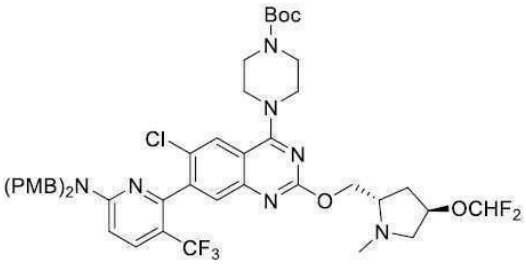
[2403] 질소 하에 아세토니트릴(66 mL) 중의 1-(tert-부틸) 2-메틸 (2S,4R)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카복실레이트(4.8 g, 19.57 mmol)의 용액에 요오드화제일구리(0.74 g, 3.91 mmol)를 25℃에서 첨가하고, 50℃에서 교반하였다. 이후, 아세토니트릴(19.8 mL) 중의 디플루오로(플루오로설포닐)아세트산(4.18 g, 23.48 mmol)의 용액을 첨가하고, 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 슬러리화시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제물을 다음 반응에 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 296.3 $[M+H]^+$

[2404] 단계 2: ((2S,4R)-4-(디플루오로메톡시)-1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올

[2405] 

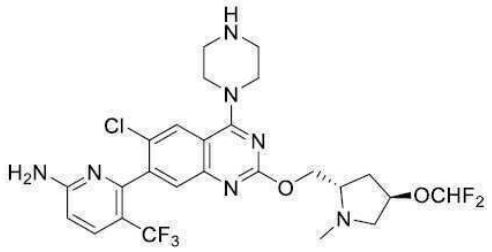
[2406] 테트라하이드로푸란(66 mL) 중의 1-(tert-부틸) 2-메틸 (2S,4R)-4-(디플루오로메톡시)피롤리딘-1,2-디카복실레이트(5.0 g, 16.93 mmol)에 0℃에서 수소화알루미늄리튬(1.29 g, 33.87 mmol)을 첨가하고, 60℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 디클로로메탄/메탄올(96/4)을 사용하여 실리카 겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 320 mg(10.4%)의 ((2S,4R)-4-(디플루오로메톡시)-1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 182.3 $[M+H]^+$

[2407] 단계 3: *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(디플루오로메톡시)-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트

[2408] 

[2409] 테트라하이드로푸란(16.5 mL) 중의 [(2*S*,4*R*)-4-(디플루오로메톡시)-1-메틸-피롤리딘-2-일]메탄올(183.02 mg, 1.01 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨(80.81 mg, 2.02 mmol, 광유 중의 60% 분산액)을 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(310.0 mg, 0.40 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(96/4)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 245 mg(65.3%)의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(디플루오로메톡시)-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 928.5 $[M+H]^+$.

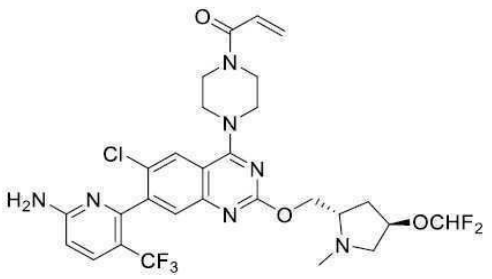
[2410] 단계 4: 6-[6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(디플루오로메톡시)-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[2411]

[2412] 트리플루오로아세트산(29 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(디플루오로메톡시)-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(229.0 mg, 0.25 mmol)의 용액을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, pH를 *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 약 10으로 조정하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여서 - 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물, B:MeOH, B%(30분에 5% 내지 70%); 검출기, UV 254, nm, 황색의 고체로서의 93 mg의 6-[6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(디플루오로메톡시)-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 588.4 $[M+H]^+$

[2413] 단계 5: 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(디플루오로메톡시)-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

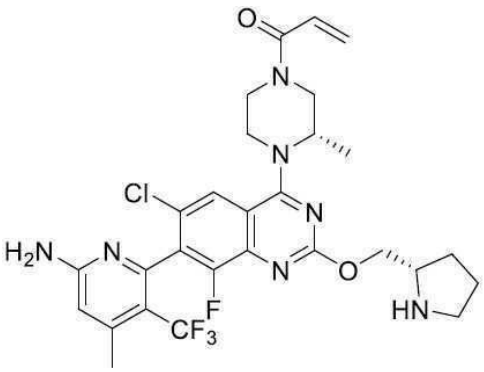


[2414]

[2415] 디클로로메탄(14.5 mL) 중의 6-[6-클로로-2-[[(2S,4R)-4-(디플루오로메톡시)-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(87.0 mg, 0.15 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(95.44 mg, 0.74 mmol)의 용액에 -78℃에서 아크릴로일 클로라이드(10.71 mg, 0.12 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 생성된 용액을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이후, 유기 층을 합하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다 - 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물, B: MeCN, B%(40%); 검출기, UV 254 nm. 혼합물을 분취용-HPLC에 의해 재정제하여서 - 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19*15 mm 5 um C-0013; 이동상, A: 물 중의 TFA, B: ACN 및 B%(7분에 51% 내지 73%); 검출기, UV 254 nm, 백색의 고체로서의 30 mg(31.6%)의 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(디플루오로메톡시)-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 642.1 $[M+H]^+$

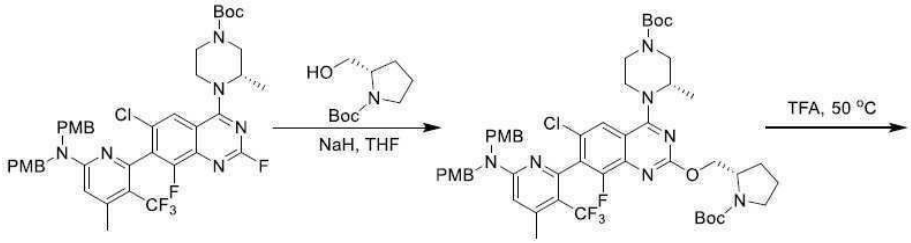
[2416] **실시예 92:** ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.14 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.33-6.27 (m, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.99-4.98 (m, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 3.6 Hz, 8H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.43-2.33 (m, 2H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 642.1 $[M+H]^+$.

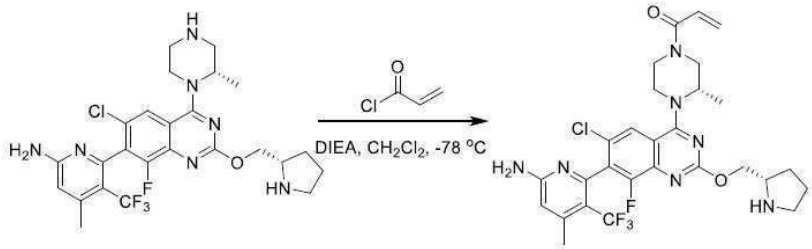
[2417] **실시예 93:** 1-((3*S*)-4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



[2418]

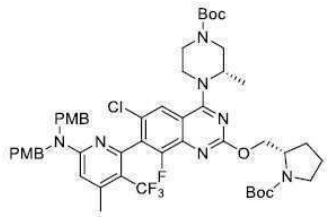
[2419] **합성 경로**





[2420]

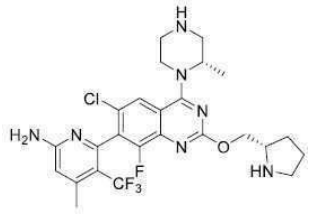
[2421] 단계 1: *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(((*S*)-1-(tert-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일)메톡시)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트



[2422]

[2423] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 *tert*-부틸 (*S*)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(149.0 mg, 0.74 mmol) 및 수소화나트륨(30.0 mg, 0.75 mmol, 광유 중의 60% 분산액)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(실시예 17a/17b의 단계 9 참조)(300.0 mg, 0.37 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(((*S*)-1-(tert-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일)메톡시)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(298 mg, 0.30 mmol, 81.2% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 994.4 $[M+H]^+$

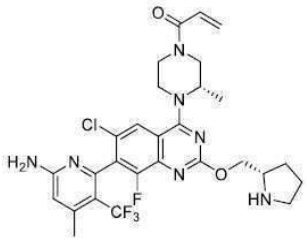
[2424] 단계 2: 6-(6-클로로-8-플루오로-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((*S*)-피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[2425]

[2426] 트리플루오로아세트산(10 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(((*S*)-1-(tert-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일)메톡시)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(283.0 mg, 0.28 mmol)의 용액을 50℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 6-(6-클로로-8-플루오로-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((*S*)-피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(140 mg, 0.25 mmol, 88.8% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 554.2 $[M+H]^+$

[2427] 단계 3: 1-((3*S*)-4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

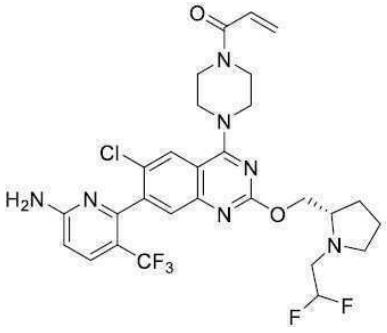


[2428]

[2429] 디클로로메탄(10 mL) 중의 6-(6-클로로-8-플루오로-4-((*S*)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((*S*)-피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(70.0 mg, 0.13 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(49.0 mg, 0.38 mmol)의 용액을 -78℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 아크릴로일 클로라이드(12.0 mg, 0.13 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 1-((3*S*)-4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(4.3 mg, 0.0071 mmol, 5.6% 수율)을 수득하였다.

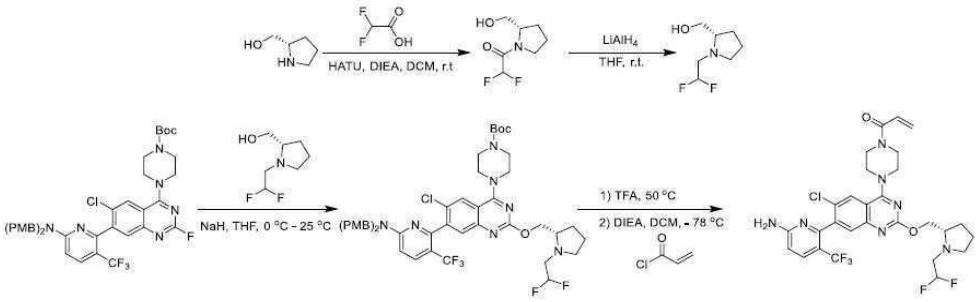
[2430] **실시예 93:** ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.92 - 6.73 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.29 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 5.87 - 5.76 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 1H), 4.22 - 3.96 (m, 2H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.52 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.28 - 1.77 (m, 4H), 1.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 608.2 $[M+H]^+$.

[2431] **실시예 94:** (*S*)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



[2432]

[2433] **합성 경로**



[2434]

[2435] 단계 1: (*S*)-2,2-디플루오로-1-(2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)에탄-1-온



[2436]

[2437] 디클로로메탄(50 mL) 중의 (*S*)-피롤리딘-2-일메탄올(5.0 g, 49.4 mmol), 2,2-디플루오로아세트산(7.1 g, 74.1 mmol), HATU(28.2 g, 74.1 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(19.1 g, 148.3 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화나트륨(200 mL)으로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시켜 갈색의 오일로서의 (*S*)-2,2-디플루오로-1-(2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)에탄-1-온(8.0 g, 44.7 mmol, 90.3% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 178.1 $[M-H]^+$

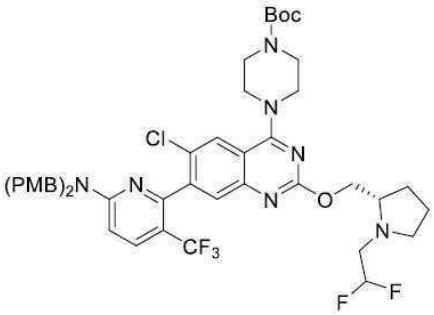
[2438] 단계 2: (*S*)-(1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메탄올



[2439]

[2440] 테트라하이드로푸란(40 mL) 중의 (*S*)-2,2-디플루오로-1-(2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)에탄-1-온(5.0 g, 27.9 mmol) 및 수소화알루미늄리튬(4.2 g, 111.6 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 염화암모늄(40 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 여과시키고, 여과액을 디클로로메탄(5 x 40 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 황색의 고체로서의 (*S*)-(1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메탄올(380 mg, 2.3005 mmol, 8.2% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 166.1 $[M+H]^+$

[2441] 단계 3: *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

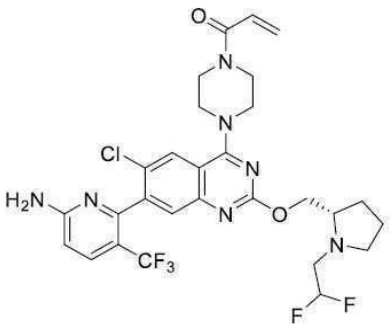


[2442]

[2443] 수소화나트륨(124.0 mg, 3.1 mmol)을 테트라하이드로푸란(8 mL) 중의 (*S*)-(1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메탄올(320.0 mg, 1.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이후, *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(297 mg, 0.4 mmol)를 첨가하고, 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 염화암모늄(20 mL)으로 켄칭하고, 이후 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축

시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)을 사용하여 실리카 겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 고체로서의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(320 mg, 0.35 mmol, 18.1% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 912.3 $[M+H]^+$.

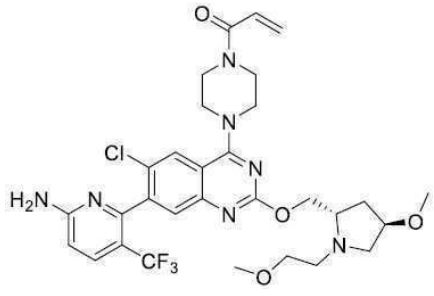
[2444] 단계 4: (*S*)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[2445] 

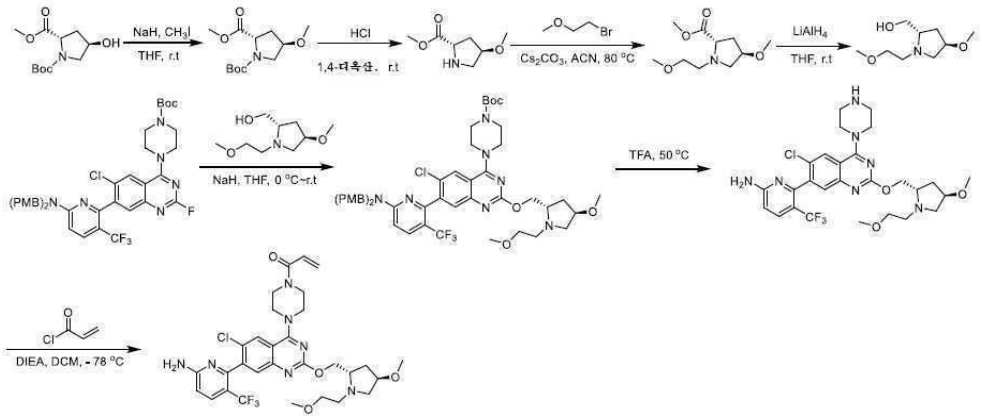
[2446] 트리플루오로아세트산(16 mL) 중의 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(150.0 mg, 0.16 mmol)의 용액을 50℃에서 12시간 동안 교반하고 농축시켰다. 이후, 생성된 오일을 디클로로메탄(9 mL)에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민(424.0 mg, 3.3 mmol)을 첨가하였다. 아크릴로일 클로라이드(13.0 mg, 0.14 mmol)를 -78℃에서 생성된 혼합물에 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄(30 mL)으로 켄칭하였다. 반응물을 디클로로메탄(5 × 25 mL)으로 추출하고, 유기 층을 합했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 (*S*)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-((1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(33.9 mg, 0.05 mmol, 32.9% 수율)을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 626.3 $[M+H]^+$.

[2447] **실시예 94:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.82 (dd, *J* = 10.4, 10.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.24 - 5.88 (m, 2H), 5.79 - 5.68 (m, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 3.92 - 3.68 (m, 8H), 3.39 - 3.21 (m, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.90 - 2.74 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 1H).

[2448] **실시예 95:** 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((*2S,4R*)-4-메톡시-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

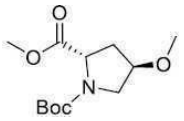
[2449] 

[2450] **합성 경로**



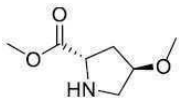
[2451]

[2452] 단계 1: 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 (*2S,4R*)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카복실레이트

[2453] 

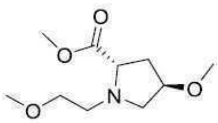
[2454] 테트라하이드로푸란(1.3 L) 중의 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 (*2S,4R*)-4-하이드록시피롤리딘-1,2-디카복실레이트(30.0 g, 122.3 mmol) 및 수소화나트륨(5.88 g, 245 mmol)의 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 요오도메탄(34.74 g, 244.7 mmol)을 첨가하고, 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 염화암모늄(300 mL)으로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 갈색의 오일로서의 1-(*tert*-부틸) 2-메틸(*2S,4R*)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카복실레이트(22 g, 84.8 mmol, 69.4% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 260.3 $[M+H]^+$

[2455] 단계 2: 메틸 (*2S,4R*)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실레이트

[2456] 

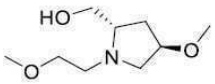
[2457] 1,4-디옥산(200 mL) 중의 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 (*2S,4R*)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카복실레이트(30.0 g, 115.7 mmol) 및 염화수소의 용액을 20℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 갈색의 고체로서의 메틸 (*2S,4R*)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실레이트(12 g, 75.4 mmol)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 160.2 $[M+H]^+$

[2458] 단계 3: 메틸 (*2S,4R*)-4-메톡시-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-카복실레이트

[2459] 

[2460] 아세토니트릴(150 mL) 중의 메틸 (*2S,4R*)-4-메톡시피롤리딘-2-카복실레이트(5.0 g, 31.4 mmol) 및 1-브로모-2-메톡시에탄(6.51 g, 46.8 mmol) 및 탄산세슘(20.5 g, 62.9 mmol)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시켜 갈색의 오일로서의 메틸 (*2S,4R*)-4-메톡시-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-카복실레이트(4.4 g, 20.252 mmol, 64.5% 수율)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 218.3 $[M+H]^+$

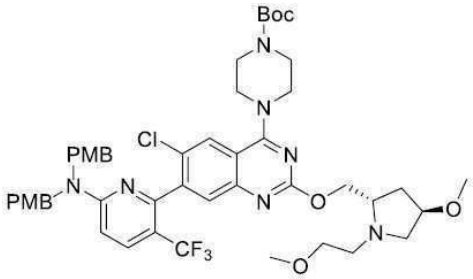
[2461] 단계 4: ((*2S,4R*)-4-메톡시-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일)메탄올

[2462] 

[2463] 테트라하이드로푸란(40 mL) 중의 메틸 (*2S,4R*)-4-메톡시-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-카복실레이트(2.0 g, 9.2

mmol) 및 수소화알루미늄리튬(700.0 mg, 18.42 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 염화암모늄 수성으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켜 갈색의 오일로서의 ((*2S,4R*)-4-메톡시-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일)메탄올(750 mg,3.963 mmol, 43.1% 수율)을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 190.3 $[M+H]^+$.

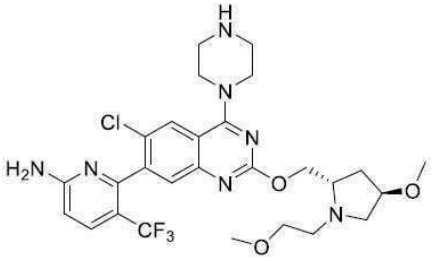
[2464] 단계 5: *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((*2S,4R*)-4-메톡시-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[2465]

[2466] 테트라하이드로푸란(20 mL) 중의 ((*2S,4R*)-4-메톡시-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일)메탄올(650.0 mg, 3.4 mmol) 및 수소화나트륨(275.0 mg, 6.9 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(300.0 mg, 0.39 mmol)를 첨가하고, 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 염화암모늄(15 mL)으로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메틸 알코올(10/1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색의 고체로서의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((*2S,4R*)-4-메톡시-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(240 mg, 0.26 mmol, 7.5% 수율)를 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 936.6 $[M+H]^+$.

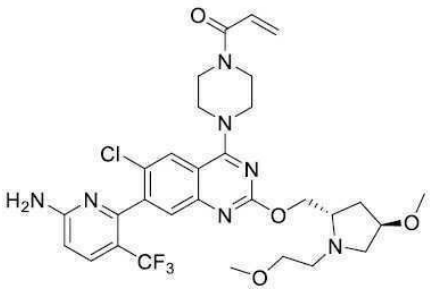
[2467] 단계 6: 6-(6-클로로-2-(((*2S,4R*)-4-메톡시-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[2468]

[2469] 2,2,2-트리플루오로아세트산(50 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((*2S,4R*)-4-메톡시-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(230.0 mg, 0.250 mmol)의 용액을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켜 갈색의 고체로서의 6-(6-클로로-2-(((*2S,4R*)-4-메톡시-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(120 mg, 0.20 mmol, 81.9% 수율)을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 596.2 $[M+H]^+$.

[2470] 단계 7: 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((*2S,4R*)-4-메톡시-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

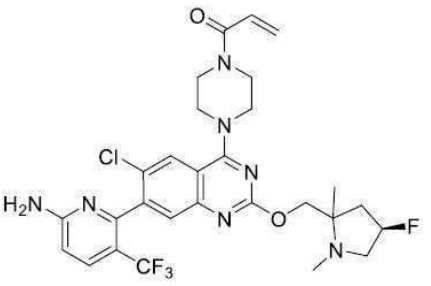


[2471]

[2472] 디클로로메탄(10 mL) 중의 6-(6-클로로-2-(((*2S,4R*)-4-메톡시-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(110 mg, 0.18 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(71.0 mg, 0.55 mmol)의 용액을 -78℃에서 5분 동안 교반하였다. 아크릴로일 클로라이드(15.0 mg, 0.17 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 수성 염화암모늄 수성(5 mL)에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 디클로로메탄(5 × 8 mL)으로 추출하고, 유기 층을 합했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-(((*2S,4R*)-4-메톡시-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(22.2 mg, 0.034 mmol, 18.5% 수율)을 수득하였다. LC-MS (ESI, m/z): 650.4 $[M+H]^+$.

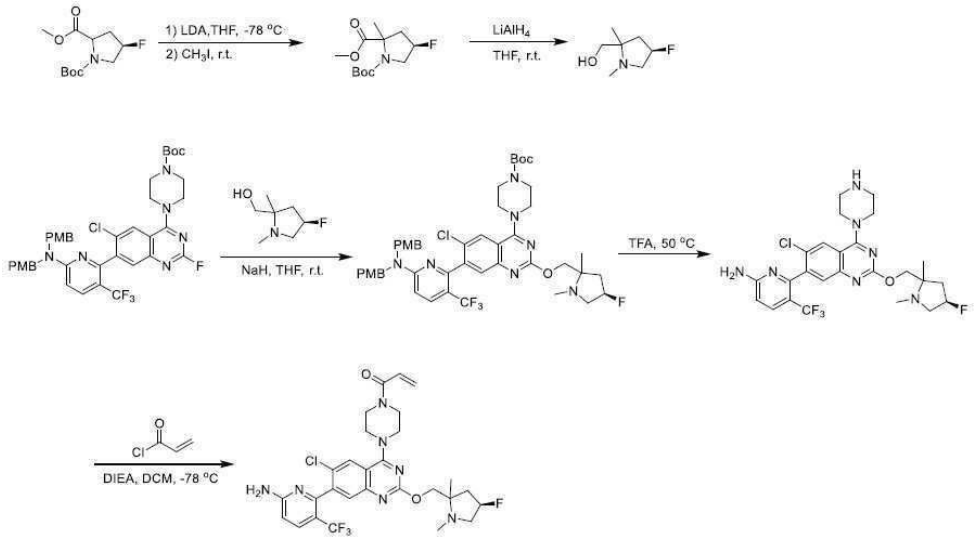
[2473] **실시예 95:** ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.31 - 6.23 (m, 1H), 5.84 - 5.77 (m, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 2H), 4.05-3.99 (m, 5H), 3.92 (s, 4H), 3.66 - 3.36 (m, 5H), 3.33 (s, 5H), 3.29 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.05 - 2.78 (m, 2H), 2.55 - 1.88 (m, 2H).

[2474] **실시예 96:** 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(4*R*)-4-플루오로-1,2-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



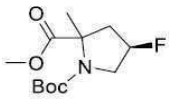
[2475]

[2476] **합성 경로**



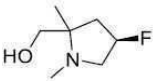
[2477]

[2478] 단계 1: 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 (4R)-4-플루오로-2-메틸피롤리딘-1,2-디카복실레이트

[2479] 

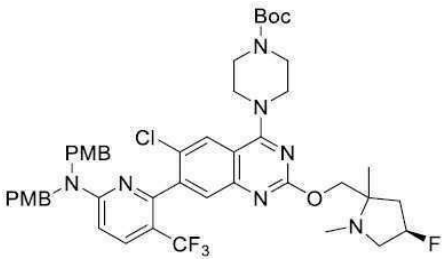
[2480] 테트라하이드로푸란(19 mL) 중의 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 (4*R*)-4-플루오로피롤리딘-1,2-디카복실레이트(5.00 g, 20.22 mmol)의 용액에 리튬 디이소프로필아미드(12.1 mL, 24.27 mmol, 테트라하이드로푸란 중의 2.0 M)를 첨가하고, -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 요오도메탄(4.31 g, 30.33 mmol)을 -78℃에서 첨가하고, 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 미정제 생성물을 다음 반응에 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 206.1 $[M-55]^+$

[2481] 단계 2: [(4*R*)-4-플루오로-1,2-디메틸-피롤리딘-2-일]메탄올

[2482] 

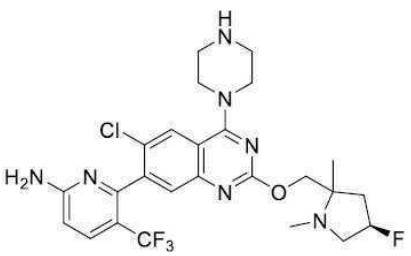
[2483] 테트라하이드로푸란(75 mL) 중의 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 (4R)-4-플루오로-2-메틸피롤리딘-1,2-디카복실레이트(4.00 g, 미정제)의 용액에 0℃에서 수소화알루미늄리튬(1.45 g, 38.27 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄/메탄올(96/4)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 700 mg(31.1%)의 [(4*R*)-4-플루오로-1,2-디메틸-피롤리딘-2-일]메탄올을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 148.1 $[M+H]^+$

[2484] 단계 3: *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(4*R*)-4-플루오로-1,2-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트

[2485] 

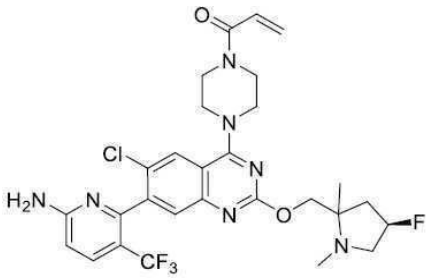
[2486] 테트라하이드로푸란(14 mL) 중의 [(4*R*)-4-플루오로-1,2-디메틸-피롤리딘-2-일]메탄올(479.6 mg, 3.26 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨(208.5 mg, 5.21 mmol, 광유 중의 60% 분산액)을 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(**중간체 3**)(500.0 mg, 0.65 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이후, 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(96/4)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색의 오일로서의 450 mg(80%)의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(4*R*)-4-플루오로-1,2-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 894.5 $[M+H]^+$

[2487] 단계 4: 6-[6-클로로-2-[[(4*R*)-4-플루오로-1,2-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

[2488] 

[2489] 트리플루오로아세트산(42 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(4*R*)-4-플루오로-1,2-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(420.0 mg, 0.47 mmol)의 용액을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시켰다. pH을 *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 10으로 조정하고, 혼합물을 농축시켰다. 미정제물을 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 554.2 $[M+H]^+$

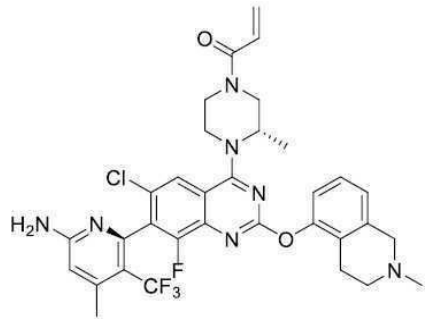
[2490] 단계 5: 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(4*R*)-4-플루오로-1,2-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

[2491] 

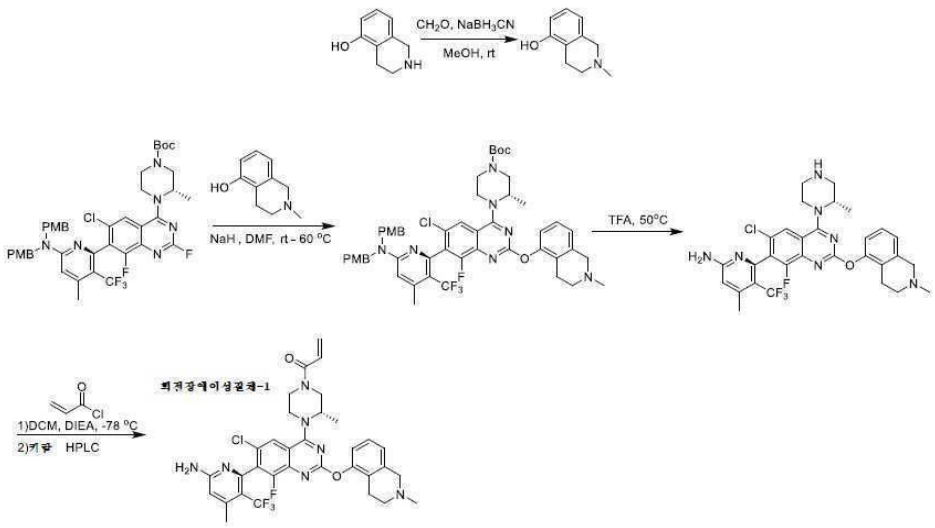
[2492] 디클로로메탄(14.76 mL) 중의 6-[6-클로로-2-[[(4*R*)-4-플루오로-1,2-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(160.0 mg, 0.29 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(149.03 mg, 1.16 mmol)의 용액에 -78℃에서 아크릴로일 클로라이드(18.3 mg, 0.20 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다 - 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, A: 물, B: 아세토니트릴, B%(30분에 5% 내지 70%); 검출기, UV 254 nm. 생성된 혼합물을 분취용-HPLC에 의해 바로 재정제하여서 - 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19*15 mm 5 um C-0013; 이동상, A: 물 중의 10 mmol/L의 NH_4HCO_3, B: ACN 및 B%(7분에 51% 내지 73%); 검출기, UV 254 nm, 백색의 고체로서의 47 mg(26.8%)의 1-[4-[7-[6-아미노-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-클로로-2-[[(4*R*)-4-플루오로-1,2-디메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 608.2 $[M+H]^+$

[2493] **실시예 96:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 56 Hz, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 6H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19-2.00 (m, 2H), 1.02 (s, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 608.2 $[M+H]^+$

[2494] **실시예 97:** 1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

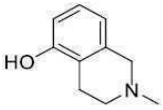
[2495] 

[2496] **합성 경로**



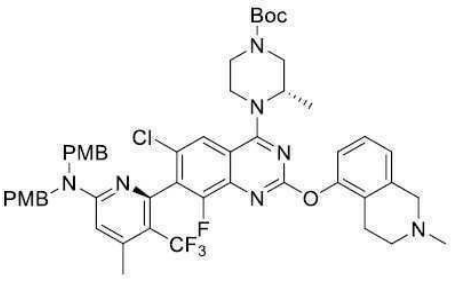
[2497]

[2498] 단계 1: 2-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-5-올

[2499] 

[2500] MeOH(10 mL) 중의 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-올(1.0 g, 6.7 mmol) 및 포름알데하이드(0.4 g, 13.4 mmol)의 용액을 25℃에서 10분 동안 교반하였다. 이후, 나트륨 시아노보로하이드라이드(1.3 g, 20.1 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 시, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 2-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-5-올(0.8 g, 4.5 mmol, 67.3% 수율)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 164.2 $[M+H]^+$.

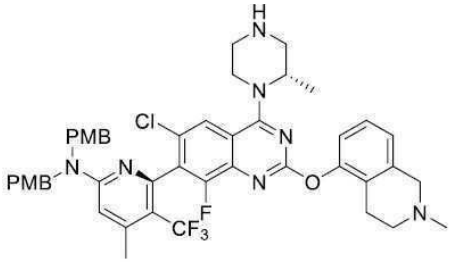
[2501] 단계 2: tert-부틸 (S)-4-((R)-7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

[2502] 

[2503] *N,N*-디메틸포름아미드(20 mL) 중의 2-메틸-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-5-올(0.8 g, 4.92 mmol) 및 수소화나트륨(0.4 g, 9.84 mmol)의 용액을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 (S)-4-((R)-7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(실시예 17a/17b의 단계 9 참조)(2.0 g, 2.46 mmol)를 첨가하고, 60℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 물(10 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(100 mL)으로 희석하였다. 유기 층을 물(30 mL × 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 tert-부틸 (S)-4-((R)-7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(0.8 g, 0.77 mmol, 31.3% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 956.3 $[M+H]^+$.

[2504] 단계 3: 6-((R)-6-클로로-8-플루오로-2-((2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)옥시)-4-((S)-2-메틸

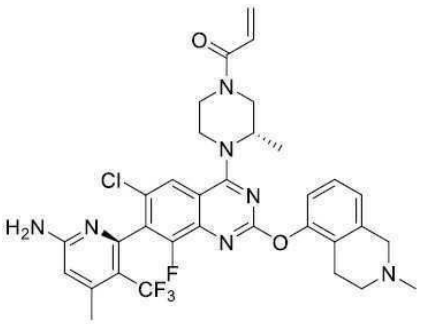
피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[2505]

[2506] 트리플루오로아세트산(10 mL) 중의 tert-부틸 (S)-4-((R)-7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(0.8 g, 0.78 mmol)의 용액을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 농축 시, pH를 *N,N*-디이소프로필에틸아민(10 mL)으로 약 7로 조정하였다. 생성된 잔류물을 역상 크로마토그래피(물 중의 아세토니트릴 0 내지 40/)에 의해 정제하여 백색의 고체로서의 6-((R)-6-클로로-8-플루오로-2-((2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)옥시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(0.23 g, 0.34 mmol, 43.8% 수율)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 616.2 $[M+H]^+$.

[2507] 단계 4: 1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



[2508]

[2509] 디클로로메탄(5 mL) 중의 6-((R)-6-클로로-8-플루오로-2-((2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)옥시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(0.23 g, 0.37 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.1 g, 0.75 mmol)의 용액을 -78℃에서 2분 동안 교반하였다. 이후, 아크릴로일 클로라이드(0.03 g, 0.37 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응물을 물(5 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(50 mL)으로 희석하고, 물(20 mL × 3)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리되는 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 혼합물을 키랄-분취용-HPLC에 의해 정제하여서 - 칼럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 um; 이동상 A: Hex(8 mmol/L의 암모니아. 메탄올), 이동상 B: EtOH; 유량: 18 mL/분, 1-((S)-4-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(38.9 mg, 0.0575 mmol, 15.4% 수율)을 6.942분에 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 670.3 $[M+H]^+$

[2510] **실시예 97:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) 7.84 (s, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.22 - 6.12 (m, 1H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 29.3 Hz, 1H), 4.30 - 3.86 (m, 3H), 3.55(td, *J* = 24.5, 23.0, 13.2 Hz, 4H), 3.24 - 3.02 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 2.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 5.8 Hz, 3H).

[2511] 실시예 1 내지 97로부터의 데이터는 표 2에 요약되어 있다.

[2512] 표 2

실시예 번호	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 8.3, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dq, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 8.5, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.01-3.73 (m, 8H).	445.1
2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.51 (ddd, *J* = 4.8, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.81 (ddd, *J* = 7.8, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.95-3.75 (m, 8H), 2.14 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H).	394.1
3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 43.6 Hz, 8H).	446.1
4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.09 (dt, *J* = 5.9, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.87-6.79 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.99-3.74 (m, 8H).	446.1
5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (dt, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.18 (dd,	479.1

[2513]

	J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.99-3.75 (m, 8H).	
6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.74-6.63 (m, 2H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.78-3.99 (m, 11H).	475.1
7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.5, 6.7, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.24-6.08 (m, 3H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.04-3.90 (m, 4H), 3.90-3.74 (m, 4H).	463.1
8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.5, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.23-6.10 (m, 3H), 5.75 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 4H), 3.82 (d, J = 29.0 Hz, 4H).	463.1
9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.82 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.69-6.61 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (s, 2H).	481.1
10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.82 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.69-6.61 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 6.5, 4.0 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (s, 2H).	481.1

[2514]

11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 4.7, 1.0 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.91-3.73 (m, 8H), 2.21 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz, 3H).	427.1
12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.25 (d, J = 58.3 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 4.7, 1.0 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.73 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.90-3.59 (m, 10H), 2.19 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 3H), 1.20-1.09 (m, 6H).	546.2
13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.40-6.36 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.79-5.69 (m, 3H), 3.90-3.74 (m, 8H), 2.18 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.83 (s, 3H).	423.1
14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.23-6.14 (m, 3H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 39.2, 5.3 Hz, 8H), 2.28 (d, J = 0.7 Hz, 3H).	443.1
15	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 0.4 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J =16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, J =10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.94 (s, 4H), 2.00 (s, 3H).	409.1
16	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.27 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 14.4, 2.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.92 (s, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)	451.2

[2515]

17a	^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.64 (s, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42-6.35 (m, 1H), 5.82-5.75 (m, 1H), 4.90-4.79 (m, 2H), 4.78-4.40 (m, 3H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.18-4.00 (m, 1H), 3.99-3.76 (m, 1H), 3.72-3.45 (m, 2H), 3.31-2.98 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 6H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 3H), 1.36-1.34 (m, 3H).	622.2
17b	^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.63 (s, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.42-6.35 (m, 1H), 5.82-5.75 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 2H), 4.78-4.68 (m, 2H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 4.05-3.75 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.60-2.45 (m, 6H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 3H), 1.45-1.32 (m, 3H).	622.2
18a	^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.83-6.68 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.20 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.08 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.41-4.23 (m, 2H), 4.19-3.94 (m, 3H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.43-3.07 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.37-2.36 (m, 6H), 2.18 (dd, *J*=16.4, 8.0 Hz, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 3H), 1.27 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)	654.2
18b	^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.80 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.83-6.68 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.20 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.08 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.39-4.23 (m, 2H), 4.20-3.93 (m, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.51-3.09 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.37-2.36 (m, 6H), 2.18 (dd, *J*=16.4, 8.0 Hz, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 3H), 1.30 (t, *J*=8.0 Hz, 3H)	654.2
19	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.67 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.32-6.26 (m, 1H), 5.83-5.80 (m,1H), 4.56-4.39 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.20-4.02 (m,	509.1

[2516]

	1H), 3.80-3.52 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H).	
20	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.50 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.91-6.82 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 2H), 6.30 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 3.99-3.81 (m, 8H), 3.78-3.61 (m, 4H), 2.29-2.19 (m, 2H)	484.2
21	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.15-4.00 (m, 4H), 3.99-3.86 (m, 4H), 2.02 (dd, *J* = 19.2, 18.4 Hz, 3H).	493.2
22	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, ppm) δ 9.34 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.27 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.65(m, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H).	501.1
23	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8.88 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.47 (dd, *J* = 13.8, 7.8 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.40 (t, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.32-3.14 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).	528.1
24	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8.90 (s, 1H), 8.21-8.09 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.85-5.75 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.47-4.21 (m, 3H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.73 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.59-3.09 (m, 4H), 2.51 (s, 3H)	518.1
25	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.73 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86-7.75 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.63 (d,	531.1

[2517]

	0.9 Hz, 1H), 6.27 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 5.90 -5.80 (m, 1H), 5.50-5.38 (m, 1H), 4.55-4.20 (m, 3H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.56-3.40 (m, 1H).	
26	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.38-5.32 (dd, *J*= 18.8, 3.6 Hz, 1H), 5.29-5.25 (dd, *J*= 13.2, 4.0 Hz, 1H), 4.09-3.96 (m, 4H), 3.92 (s, 4H), 2.47 (s, 3H).	495.1
27	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.71 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 3H), 6.41 (d, *J* =5.2 Hz, 2H), 6.18 (d, *J* =16.4, 2.0 Hz, 1H), 5.75(dd, *J* =10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.94-3.77 (m, 8H).	481.1
28	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.74 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.86-6.80 (m, 1H),6.60 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* =16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* =10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.05 (m, 4H), 3.86-3.72 (m, 4H), 3.42 (s, 3H).	507.1
29	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.62 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 6.85 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 8H), 1.82 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H),0.97-0.83 (m, 3H), 0.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H).	469.2
30	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.85-6.78 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.22-6.15 (m, 1H), 5.78-5.72 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 4H), 3.88-3.70 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).	545.1
31	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.16 (s, 1H), 7.59-7.25 (m, 1H), 6.79 (dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.5, 1.8 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.94 (s, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).	507.2

[2518]

32	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.12 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.64-6.57 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 8H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).	491.1
33	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.89-6.70 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 6.21-6.15 (m, 1H), 5.78-5.72 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 8H), 1.99 (s, 3H)	477.1
34	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.75-6.65 (m, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.81 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.05-3.80 (m, 8H), 2.19 (s, 1H), 1.25 (s, 1H), 1.14-1.07 (m, 2H), 0.88 (s, 2H).	503.1
35	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.84 (dd, J = 16.5, 10.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.87-3.79(m, 8H)	463.1
36	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 4H), 3.98 -3.92 (m, 4H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 2H).	513.2
37	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4, *ppm*) δ 8.71 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10-4.06 (m, 4H), 3.99-3.94 (m, 4H).	503.2

[2519]

38	^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*, *ppm*) δ 8.80 (s, 1H), 8.18-8.06 (s, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.66-6.59 (m, 2H), 6.39 (dd, *J* = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 3.95-3.82 (m, 9H), 1.35-1.34 (m, 6H).	487.2
39	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.71 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 4.09-4.06 (m, 4H), 3.97-3.95 (m, 4H).	484.2
40	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.7, 2.0 Hz, 1H), 4.04-4.00 (m, 4H), 3.95-3.92 (m, 4H).	479.1
41	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 6.87-6.73 (m, 2H), 6.53-6.16 (m, 2H), 5.81 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.03-3.99 (m, 4H), 3.93-3.91 (m, 4H).	445.1
42	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.05-3.92 (m, 8H), 2.99 (s, 3H).	473.1
43	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8.80 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 16.8, 1.9	477.1

[2520]

	Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 5.12 (brs, 2H), 3.94-3.85 (m, 8H), 3.34-2.99 (m, 2H).	
44	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.03-3.91 (m, 8H), 2.48-2.46 (m, 3H).	477.1
45	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.84-6.75 (m, 2H), 6.31 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.31 (brs, 4H), 4.04-3.92 (m, 6H), 3.49 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H).	549.2
46a	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 5.67 (brs, 1H), 5.55 (dd, *J* = 4.0, 1.3 Hz, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.71 (dq, *J* = 14.1, 2.3 Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.83 (brs, 1H), 3.72 (ddd, *J* = 13.9, 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H).	506.1
46b	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 5.67 (brs, 1H), 5.55 (dd, *J* = 4.0, 1.3 Hz, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.71 (dq, *J* = 14.1, 2.3 Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.83 (brs, 1H), 3.72 (ddd, *J* = 13.9, 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H).	506.1
47	^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3, *ppm*) δ 8.77 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.66 (dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.65 (brs, 2H), 3.92-3.78 (m, 11H), 1.65-1.55 (m, 1H), 0.69-0.66 (m, 2H), 0.55-0.49 (m, 2H).	431.2
48	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.69 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 6.89-6.76 (m, 3H), 6.35 (s,	463.1

[2521]

	2H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.88 (brs, 6H), 3.79 (brs, 2H).	
49	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.70 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.85 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 4H), 3.96-3.93(m, 4H).	463.1
50	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-*d4*, *ppm*) δ 9.33 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 9.0, 1.1 Hz, 1H), 6.47-6.38 (m, 1H), 6.29 (dd, *J* = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.78 (ddd, *J* = 10.2, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.00-4.88 (m, 2H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.64-4.50 (m, 2H).	434.1
51	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.06-4.01 (m, 4H), 3.98-3.93 (m, 4H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.16-3.00 (m, 1H).	477.1
52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.67 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.88-6.81 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (brs, 7H), 3.78 (brs, 1H), 2.74-2.68 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).	491.1
53	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 6.85 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 9.0, 0.9 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.03-4.01 (m, 4H), 3.96-3.91 (m, 4H), 2.91 (s, 3H).	477.1
54	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.69 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.92-6.80 (m, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 16.9, 5.7 Hz, 1H),	477.1

[2522]

	5.84 (dd, *J* = 10.7, 1.9 Hz, 1H), 4.59-4.41 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.23-4.05 (m, 1H), 3.85-3.60 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).	
55	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 - 8.06 (m, 1H), 7.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.48 - 5.18 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.36 (dt, J = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 4.21 (qd, J = 10.4, 9.0, 6.0 Hz, 3H), 3.11 - 2.93 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 6H), 2.23 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.67 (tdd, J = 16.1, 9.6, 4.8 Hz, 3H).	647.3
56	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.41 (dd, J = 18.0, 4.1 Hz, 1H), 5.37 - 5.08 (m, 2H), 4.39 (ddd, J = 11.5, 7.6, 4.7 Hz, 1H), 4.25 (ddq, J = 24.9, 12.6, 5.3 Hz, 3H), 2.92 (dd, J = 10.2, 5.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.38 - 2.33 (m, 3H), 2.22 - 2.04 (m, 1H), 1.91 (dddd, J = 33.6, 14.8, 9.8, 5.9 Hz, 1H).	665.3
57	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.43 - 5.18 (m, 2H), 4.74 (d, J = 43.0 Hz, 3H), 4.43 - 4.12 (m, 5H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.18 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.74 - 1.56 (m, 4H).	640.3
58	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.49 - 4.92 (m, 4H), 4.64 (s, 1H), 4.38 (dt, J = 10.6, 5.1 Hz, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 4.21 - 3.93 (m, 2H), 3.71 (d, J = 29.2 Hz, 2H), 3.53 - 3.37 (m, 2H), 3.07 - 2.84 (m, 2H), 2.40 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 4H), 2.38 - 2.34 (m, 3H), 2.13 (ddd, J = 25.1, 10.7, 4.0 Hz, 1H), 2.02 - 1.80 (m, 1H), 1.15 (d, J = 8.5 Hz, 3H).	679.3

[2523]

59a	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.12 (d, J = 21 Hz, 1H), 6.84 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.18 (d, J = 36.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 2.4, 10.2 Hz, 1H), 4.75-4.63 (m, 1H), 4.47-4.00 (m, 5H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.45-1.26 (m, 3H).	688.2
59b	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.13 (s, 1H), 6.92-6.84 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.20 (d, J = 30.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 2.4, 10.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.30-3.90 (m, 4H), 3.80-3.55 (m, 2H), 3.28-3.04 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 6H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	688.2
60	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, *ppm*) δ 8.97 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.71 (m, 3H), 6.55 - 6.46 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.15 - 3.89 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.38 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	505.1
61	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 7.94 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.95 - 6.72 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.18 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 2H), 4.31 - 3.92 (m, 4H), 3.73 - 3.51 (m, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.77 - 1.56 (m, 3H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	604.2
62a	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.84 (s, 1H), 6.88 - 6.76 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.35 - 6.28 (m, 1H), 5.85 - 5.82 (m, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 3H), 4.30 - 4.03 (m, 2H), 3.81 - 3.55 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.27 -3.20 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.84 - 2.80 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (s,	636.1

[2524]

	3H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 3H),1.43 (s, 3H).	
62b	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.84 (s, 1H), 6.91 - 6.75 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.35 - 6.28 (m, 1H), 5.85 - 5.82 (m, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 3H), 4.30 - 4.03 (m, 2H), 3.81 - 3.55 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.27 -3.20 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.84 - 2.80 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.45 (d, J = 9 Hz, 3H).	636.1
63a	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.15 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69-6.55 (m, 1H), 6.39 (dd, J = 1.8, 16.5 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 1.8, 10.5 Hz, 1H), 4.90-4.70 (m, 1H), 4.67-4.50 (m, 3H), 4.39-4.27(m, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 4.05-3.85 (m, 1H), 3.72-3.41 (m, 2H), 3.40-2.95 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.52(s, 3H), 2.42-1.95 (m, 3H), 1.95-1.69 (m, 3H), 1.50-1.25 (m, 3H).	590.2
63b	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78-6.50 (m, 1H), 6.40 (dd, J = 2.1, 16.8 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.65-4.45 (m, 3H), 4.45-4.32(m, 1H), 4.32-4.17 (m, 1H), 4.12-3.75 (m, 1H), 3.78-3.43 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 2H), 2.97-2.70 (m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.99-1.66 (m, 4H), 1.54-1.35 (m, 3H).	590.2
64a	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.92-6.77 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 3.2 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.8, 8.8 Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.28-4.01 (m, 2H), 3.87-3.52 (m, 2H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.32-3.17 (m, 1H), 2.92 (s, 3H),	636.2

[2525]

	2.61-2.58 (m, 1H), 2.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).	
64b	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.92-6.77 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.8, 3.2 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 10.8, 8.8 Hz, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 2H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.28-4.01 (m, 2H), 3.87-3.52 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).	636.2
65	^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 7.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.69 - 6.62 (m, 1H), 6.53 - 6.45 (m, 1H), 4.84-4.63 (m, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 2H), 4.19 - 3.98 (m, 3H), 3.98-3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.42 (m, 2H), 3.28 - 3.08 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 6H), 2.18 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 3H), 1.35 - 1.23 (m, 3H).	654.3
66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.93 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.19 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.40 - 4.19 (m, 1H), 4.15 - 3.89 (m, 2H), 3.62 - 3.40 (m, 2H), 3.25 - 3.05 (m, 2H), 2.40 - 2.25 (m, 8H), 2.13 - 1.97 (m, 3H), 1.68 - 1.52 (s, 4H), 1.39 - 1.25 (m, 3H).	618.2
67a	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.01-7.74 (m, 2H), 7.73-7.60 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 6.75-7.00 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.22-6.09 (m, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.4, 10.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.42-3.95 (m, 5H), 3.87-3.37 (m, 2H), 3.29-3.02 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 3H), 1.38-1.25 (m, 3H).	608.2

[2526]

67b	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.05-7.75 (m, 2H), 7.73-7.53 (m, 1H), 7.51-7.30 (m, 1H), 7.27-7.10 (m, 1H), 7.00-6.6.63 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.22-6.15 (d, *J* = 21, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.4, 10.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.42-3.95 (m, 5H), 3.87-3.37 (m, 2H), 3.29-3.02 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.80-1.53 (m, 3H), 1.33-1.17 (m, 3H).	608.2
68a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.81 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.37-5.20 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.39 (dd, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.18-4.11 (m, 3H), 4.11-3.93 (m, 1H), 3.91-3.69 (m, 2H), 3.20-3.03 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 6H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).	640.2
68b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.79 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.37-5.19 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.37 (dd, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.18-4.01 (m, 3H), 4.01-3.79 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 2H), 3.31-3.03 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 6H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).	640.2
69	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.80 (s, 1H), 6.85 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.25 - 6.12 (m, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 56.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.51 - 4.19 (m, 3H), 4.19 - 3.91 (m, 2H), 3.61 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.45 (m, *J* = 25.6, 11.5, 5.3 Hz, 1H), 3.25 - 3.02 (m, 1H), 2.93 (dd, *J* = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 7H), 2.24 - 2.05 (m, 1H), 1.92 (m, *J* = 33.7, 14.9, 10.0, 6.0 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).	640.2
70	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.82 (dd, *J* = 10.0, 16.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 4.36 - 4.33 (m, 1H),	576.2

[2527]

	4.19 - 4.15 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 8H), 2.96 - 2.95 (m, 1H), 2.68 - 2.65 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 3H).	
71	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 1H), 6.71 - 6.66 (m, 1H), 6.31 - 6.25 (m, 1H), 5.86 - 5.75 (m, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.93 (s, 4H), 3.56 - 3.36 (m, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.12 (s, 1H), 2.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	620.3
72	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.69 - 6.56 (m, 2H), 6.43 - 6.34 (m, 1H), 5.85 - 5.75 (m, 1H), 4.90 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.01 - 3.73 (m, 8H), 3.17 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.80 (s, 2H), 0.91 (s, 1H), 0.67 (s, 1H), 0.52 (s, 1H), 0.31 (s, 1H).	602.2
73	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.91-6.75 (m, 1H), 6.70 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.34-6.18 (m, 1H), 5.86-5.74 (m, 1H), 4.49-4.31 (m, 2H), 4.06-3.84 (m, 8H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.22-3.01 (m, 1H), 2.69-2.45 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30-2.12 (m, 1H), 1.26 (s, 3H).	626.2
74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.00 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.88-6.78 (m, 3H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.4, 2.0 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 3.83-3.79 (m, 8H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.37 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 3H), 1.57-1.52 (m, 6H).	604.4
75a	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.82 (dd, J = 16.5, 10.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 5.4 Hz,	562.2

[2528]

	2H), 3.85 - 3.77 (m, 8H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.26 - 1.23 (m, 2H).	
75b	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 8H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.01 - 1.87 (m, 2H), 1.26 - 1.23 (m, 2H).	562.2
76	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.00-6.67 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 2.1, 16.5 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.1, 10.5 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.31-4.15 (m, 2H), 3.93-3.70 (m, 8H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.83-2.66 (m, 3H).	594.2
77	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.98-6.78 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.8, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 52.0, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 6H), 3.76 (s, 2H), 2.94 (d, *J* = 6.8, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 4H), 1.96-1.90 (m, 2H).	594.2
78a	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.7, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.62-4.51 (m, 1H), 4.48-4.33 (m, 1H), 4.05-3.86 (m, 8H), 3.13 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.58 (dd, *J* = 9, 3.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.76-1.61 (m, 1H), 1.58-1.39 (m, 1H), 0.82-0.63 (m, 1H), 0.45-0.26 (m, 1H).	588.3
78b	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.11 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 10.8, 10.4 Hz, 1H),	588.2

[2529]

	6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.6, 2 Hz, 1H), 4.72-4.56 (m, 1H), 4.55-4.37 (m, 1H), 4.14-3.68 (m, 8H), 3.29-3.13 (m, 2H), 2.79 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.68-1.52 (m, 2H), 0.83-0.69 (m, 1H), 0.63-0.47 (m, 1H).	
79a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.03 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.89-6.72 (m, 1H), 6.58 (d, J = 12.0, 1H), 6.17 (dd, J = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.41-5.23 (m, 1H), 3.95-3.62 (m, 8H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.35-1.20 (m, 3H).	564.2
79b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.03 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.85-6.72 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.8, 1H), 6.17 (dd, J = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.41-5.23 (m, 1H), 3.93-3.65 (m, 8H), 2.64-2.54 (m, 1H) , 2.40-2.28 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.40-1.29 (m, 3H).	564.2
80	^{1}H NMR (300 MHz, MeOD, *ppm*) δ 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 10.5, 16.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 1.8, 16.8 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 1.8, 10.5 Hz, 1H), 4.59-4.45 (m, 2H), 4.10-3.89 (m, 10H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.78-2.53 (m, 3H), 2.20-1.87 (m, 2H), 1.83-1.59 (m, 2H).	620.4
81a	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.53 (dd, J = 9.9, 8.1 Hz, 1H), 6.89 - 6.72 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.31 - 6.25 (m, 1H), 5.81 (dd, J = 18, 10.5 Hz, 1H), 5.35 - 5.03 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.64 - 4.31 (m, 3H), 4.31 - 3.94 (m, 2H), 3.82 - 3.45 (m, 3H), 3.28 - 3.06 (m, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (d, J = 1.5, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 1.98 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	624.3

[2530]

81b	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ7.53 (dd, J = 9.9, 8.1 Hz, 1H), 6.94 - 6.71 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.38 - 6.20 (m, 1H), 5.81 (dd, J = 18, 10.5 Hz, 1H), 5.45 - 5.03 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.64 - 4.31 (m, 3H), 4.31 - 3.94 (m, 2H), 3.82 - 3.45 (m, 3H), 3.28 - 3.06 (m, 2H), 2.79 - 2.60 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (d, J = 1.5, 3H), 2.39 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 1.78 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	624.3
82a	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-*d4*, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.42 - 5.02 (m, 3H), 4.82 (s, 1H), 4.50 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.42-3.93 (m, 3H), 3.86 - 3.39 (m, 4H), 3.21-3.00 (m, 1H), 2.77-2.51 (s, 4H), 2.51 - 2.39 (m, 3H), 2.38 - 1.92 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	658.3
82b	^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-*d4*, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.51 - 5.00 (m, 3H), 4.82 (s, 1H), 4.50 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.46-3.93 (m, 3H), 3.88 - 3.39 (m, 4H), 3.26-3.00 (m, 1H), 2.78-2.51 (m, 4H), 2.51 - 2.40 (m, 3H), 2.40 - 1.90 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	658.3
83a	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.42 - 5.12 (m, 3H), 5.11 - 4.90 (m, 1H), 4.58 - 4.40 (m, 4H), 4.35 - 4.01 (m, 1H), 3.91 - 3.59 (m, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 3H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 1H).	683.3
83b	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.42 - 5.12 (m, 3H), 5.11 - 4.92 (m, 1H), 4.53 - 4.40 (m, 4H), 4.38 - 4.00 (m, 1H), 3.89 - 3.59 (m, 3H), 3.62 - 3.46 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.33 - 2.18 (m, 1H), 2.15 - 1.91 (m, 1H).	683.3

[2531]

83c	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.42 - 5.11 (m, 3H), 5.08 - 4.93 (m, 1H), 4.66 - 4.39 (m, 4H), 4.38 - 4.10 (m, 1H), 3.89 - 3.49 (m, 4H), 3.19 - 3.04 (m, 3H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.16 - 1.98 (m, 1H).	683.3
83d	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.43 - 5.14 (m, 3H), 5.11 - 4.91 (m, 1H), 4.62 - 4.40 (m, 4H), 4.37 - 3.98 (m, 1H), 3.90 - 3.47 (m, 4H), 3.22 - 3.05 (m, 3H), 2.89 - 2.69 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.15 - 1.99 (m, 1H).	683.3
84a	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.92 - 6.74 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.26 - 6.11 (m, 1H), 5.81 - 5.66 (m, 3H), 5.18 (d, J = 56.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.50 - 4.23 (m, 3H), 4.19 - 3.91 (m, 2H), 3.74 - 3.38 (m, 3H), 3.26 - 2.85 (m, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.24 - 2.05 (m, 4H), 2.03 - 1.87 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3H).	586.3
84b	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.95 - 6.74 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.25 - 6.11 (m, 1H), 5.84 - 5.65 (m, 3H), 5.19 (d, J = 56.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.49 - 4.22 (m, 3H), 4.21 - 3.88 (m, 2H), 3.74 - 3.53 (m, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.25 - 3.01 (m, 1H), 3.03 - 2.86 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.13 - 1.87 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H).	586.3
85	^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.83 (s, 1H), 6.83-6.79 (m, 3H), 6.64-6.55 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.47-4.23 (m, 3H), 4.15-3.88 (m, 4H), 3.65-3.30 (m, 3H), 3.24-2.98 (m, 2H), 2.90-2.68 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 3H), 2.37-2.32 (m, 3H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 3H), 1.27 (s, 3H).	652.3

[2532]

86	^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.18 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.83-6.71 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 4.90-4.75 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 3H), 4.30-4.06 (m, 3H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.13-3.15 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.43-2.26 (m, 6H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.28-1.25 (m, 3H).	670.3
87	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.75 (m, 3H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.65 - 4.15 (m, 2H), 3.95 - 3.60 (m, 10H), 3.29 - 3.07 (m, 3H), 2.97 - 2.69 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 1.77 - 1.46 (m, 3H), 1.38 - 1.13 (m, 1H).	618.3
88	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.79 (dd, J = 12.0, 18.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 3.0, 18.0 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 12.0, 27.0 Hz, 2H), 3.93-3.80 (m, 6H), 3.81-3.72 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 0.75-0.53 (m, 4H).	576.2
89	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.86-6.72 (m, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 48 Hz, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.98-3.58 (m, 8H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.22-3.13 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.98-1.78 (m, 1H).	638.2
90	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.10 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.88-4.62 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 2H), 4.00-3.93	608.2

[2533]

	(m, 8H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.26-1.98 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).	
91	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.96 - 6.74 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.6, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.70 (m, 8H), 3.42 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 1.75 - 1.54 (m, 3H).	620.3
92	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.14 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.33-6.27 (m, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.99-4.98 (m, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 3.6 Hz, 8H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.43-2.33 (m, 2H).	642.1
93	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 7.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.92 - 6.73 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.29 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 5.87 - 5.76 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 1H), 4.22 - 3.96 (m, 2H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.52 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.28 - 1.77 (m, 4H), 1.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).	608.3
94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.82 (dd, *J* = 10.4, 10.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.24 - 5.88 (m, 2H), 5.79 - 5.68 (m, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 3.92 - 3.68 (m, 8H), 3.39 - 3.21 (m, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.90 - 2.74 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 1H).	626.3
95	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ8.10 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.8	650.4

[2534]

	Hz, 1H), 6.31 - 6.23 (m, 1H), 5.84 - 5.77 (m, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 2H), 4.05-3.99 (m, 5H), 3.92 (s, 4H), 3.66 - 3.36 (m, 5H), 3.33 (s, 5H), 3.29 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.05 - 2.78 (m, 2H), 2.55 - 1.88 (m, 2H).	
96	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 56 Hz, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 6H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19-2.00 (m, 2H), 1.02 (s, 3H).	608.2
97	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7.84 (s, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.22 - 6.12 (m, 1H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 29.3 Hz, 1H), 4.30 - 3.86 (m, 3H), 3.55 (td, *J* = 24.5, 23.0, 13.2 Hz, 4H), 3.24 - 3.02 (m, 1H), 2.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 2.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 5.8 Hz, 3H).	670.3

[2535]

[2536] **생물학적 실시예**

[2537] **GTP 교환의 억제를 위한 K-Ras G12C, SOS1, Raf RBD 균질 시간 분해 형광법(HTRF) 검정**

[2538] 뉴클레오타이드 교환을 억제하기 위한 화합물의 효력을 결정하기 위해, 다양한 농도를 K-Ras G12C(반응에서 25 nM, 12.5 nM 최종)와 항온처리하였다. 실온에서 18시간 후, SOS1 GTP 교환 인자(교환 동안 1.67 nM, 1.25 nM 최종)를 첨가하여 GTP(교환 동안 200 μM, 150 μM 최종)로 뉴클레오타이드 교환을 개시하였다. 각각 50 nM, 1 nM 및 12.5 nM에서의 C-Raf 및 HTRF 검출 항체 Tb-항-FLAG 및 D2-항-his(Cis-Bio)로부터 유래된 Ras 결합 도메인의 첨가에 의해 GTP 교환의 수준을 평가하였다. 2시간 후, 665 nm 내지 615 nM 방출과 320 nM 여기의 비율을 Envision 플레이트 판독기(Perkin Elmer)에서 측정하였다.

[2539] 최종 반응 체적은 20 mM HEPES, 150 mM NaCl, 1 mM MgCl2, 0.1% BSA, 0.03% Tween-20 및 1 mM DTT를 함유하는 완충액에서 ProxiPlate-384F Plus(Perkin Elmer) 중 20 ㎕였다. K-Ras G12C(2번 내지 188번 잔기) 및 SOS1(564번 내지 1049번 잔기)은 N-말단 6-His를 갖고, Raf-RBD 작제물(RAF1의 51번 내지 186번 잔기)은 N-말단 Flag-태그를 가졌다. 모든 작제물은 이. 콜라이에서 발현되고, 정제 동안 사용되지 않은 관심 대상의 단백질와 태그 사이의 Tev 절단 부위를 가졌다. HTRF 데이터는 하기 표 3에 제시된다.

[2540] **K-Ras G12C의 세포 알킬화에 대한 웨스턴 블롯 검정**

[2541] HCC1171 세포를 10% FBS가 보충된 RPMI1640에서 유지시켰다. 세포를 96웰 플레이트에서 20,000개 세포/웰로 플레이팅하고, 다음날 화합물을 세포에 첨가하였다. 37℃에서 18시간 후, 세포를 0.5% SDS 및 프로테아제/포스파타제 억제제 칵테일을 갖는 RIPA 완충액(Sigma R0278)에 용해시켰다. 혼합을 통해 완전한 용해가 가능하게 한 후, 용해물이 원심분리에 의해 투명해진 후, 20 ㎕를 각각의 웰로부터 옮기고, 로딩 완충액 및 환원제와 합했다. 95℃에서 10분 동안 가열한 후, 15 ㎕의 각각의 샘플을 4% 내지 20% 트리스-글리신 겔에 로딩하고, SDS-PAGE 흐름 완충액 중에 165분 동안 110V에서 전기영동시켰다. 겔을 니트로셀룰로스 막으로 옮기고, 1시간 동안 차단하고, 4℃에서 K-Ras에 대한 1차 항체(다중클론성 Proteintech 12063-1-AP)로 밤새 염색시켰다. 이후, 막을 완전히 세척하고, 실온에서 1시간 동안 항-토끼 IRDye 800CW(LI-COR 926-32211)로 대조염색하였다. 최종 세척 후, 막을 중간 해상에서 LI-COR Odyssey CLx에서 영상화하였다. 알킬화 K-Ras는 비변형된 K-Ras로부터 전기영동 이동에 의해 보였다. 이 영향을 정량화하기 위해, LICOR 소프트웨어를 사용하여 각각의 웰에 대한 알킬화 밴드 및 비알킬화 밴드 위로 직사각형을 그리고, 각각의 이들의 밴드에서 총 형광 강도(FI: fluorescent intensity)를 측정하였다. 이후, 하기 식을 사용하여 각각의 웰에 대해 % 알킬화를 계산하였다: $FI_{(알킬화)}$ / (FI

$_{(알킬화)}$ + $FI_{(비알킬화)}$) * 100.

[2542] 7점 용량 반응 곡선을 사용하여 각각의 화합물에 대한 IC_{50}을 결정하였다. 세포 알킬화 데이터는 하기 표 3에 제시된다.

[2543] 표 3은 이전에 상기 기재된 바대로 HTRF 및 웨스턴 블롯 검정의 결과를 제공한다.

[2544] **표 3**

실시예 번호	K-Ras G12C HTRF IC50 (μM)	K-Ras G12C-알킬화 HCC1171 웨스턴 EC50 (μM)
1	0.084	0.56
2	4.1	16
3	6.9	21
4	ND	>30
5	0.9	2.8
6	5.1	10
7	0.017	0.075
8	0.24	0.72
9	0.014	0.093
10	0.4	2.3
11	1.2	4.7
12	1.4	8.1
13	0.18	1.3
14	0.064	0.4
15	0.45	2.8
16	3	8.2
17a	<0.01	0.002
17b	0.6	0.56
18a	0.008	0.0032
18b	0.96	0.6
19	0.013	0.019
20	0.15	2.3
21	0.24	2.8
22	0.23	2.9
23	0.2	0.91
24	0.81	6.3
25	0.29	4.2
26	0.032	0.14
27	0.032	0.14
28	0.54	7.8
29	0.071	0.83
30	0.35	7.8
31	0.033	0.2
32	0.019	0.2
33	0.36	2.1
34	1	3.4
35	0.061	0.45
36	4	5.5
37	19	ND
38	9.2	7.1
39	2.1	10
40	0.2	1.1
41	0.59	16

[2545]

실시예 번호	K-Ras G12C HTRF IC50 (μM)	K-Ras G12C-알킬화 HCC1171 웨스턴 EC50 (μM)
42	>150	ND
43	0.35	3.2
44	0.015	0.062
45	0.059	2.4
46a	0.76	4.8
46b	0.032	0.27
47	0.75	3.9
48	0.032	0.14
49	0.053	0.25
50	0.88	5.3
51	0.29	2.8
52	0.025	0.086
53	0.87	3.4
54	0.035	0.14
55	<0.01	0.026
56	0.011	0.026
57	<0.010	0.23
58	0.014	0.033
59a	<0.010	0.0036
59b	0.084	0.024
60	0.014	0.072
61	<0.010	0.002
62a	<0.010	0.004
62b	0.71	0.53
63a	0.007	0.004
63b	0.16	0.047
64a	3.3	2.5
64b	<0.010	0.031
65	0.013	0.0076
66	0.011	0.028
67a	<0.010	0.004
67b	0.073	0.032
68a	<0.010	0.013
68b	2.6	2.6
69	<0.010	0.001
70	<0.010	0.019
71	0.011	0.018
72	0.013	0.055
73	0.026	0.11
74	0.012	0.11
75a	<0.010	0.1
75b	<0.010	0.035
76	0.013	0.14

[2546]

실시예 번호	K-Ras G12C HTRF IC50 (μM)	K-Ras G12C-알킬화 HCC1171 웨스턴 EC50 (μM)
77	<0.010	0.025
78a	<0.010	0.056
78b	<0.010	0.04
79a	0.022	0.15
79b	0.017	0.14
80	0.01	0.071
81a	0.01	0.0019
81b	0.2	0.032
82a	<0.010	0.01
82b	0.88	1.3
83a	4	1
83b	2.9	0.97
83c	0.01	0.031
83d	0.02	0.0014
84a	0.01	0.0055
84b	0.21	0.09
85	0.012	0.11
86	0.028	0.0047
87	0.023	0.18
88	0.025	0.24
89	0.011	0.029
90	0.012	0.055
91	0.012	0.04
92	0.012	0.018
93	0.079	0.13
94	0.023	0.13
95	0.013	0.072
96	<0.010	0.022
97	<0.010	0.022

[2547] ND = 결정되지 않음

[2548] **전혈 안정성 검정**

[2549] 전혈 안정성 검정을 1 μM의 약물 최종 농도로 새로운 혈액을 사용하여 수행하였다. 약물-혈액 혼합물을 37℃에서 180분 동안 항온처리하였다. 예시적인 화합물의 반감기는 표 4에 기재되어 있다.

[2550] **표 4**

실시예 번호	반감기 (분)
17a	360
18a	240
19	160
59a	390
61	160
62a	310
65	37
67a	250
68a	>540
69	>540
70	61
71	91
81a	47
83d	>540
84a	420
86	290
92	180

[2551]

[2552] **K-Ras G12C 생존능력 및 선택도 3D 배양 CTG 검정**

[2553] 증식 평가는 K-Ras G12C 중심 암 세포주에 대한 생존능력 및 특이성에 대한 화합물의 효과를 평가하였다. 초저 부착 플레이트에서 3개의 G12C-중심 세포주(H358, HCC1171 및 HCC1792) 및 2개의 비-G12C-중심 세포주(PC-9 및 A427)를 사용하여 증식 평가를 수행하여 3D 회전타원체의 성장을 조장하였다. 1일에, 웰당 1000개의 세포를 10% FBS 및 2 mM L-글루타민이 보충된 50 ㎕의 RPMI1640 배지에서 384웰 검정 투명 환저 초저 부착 플레이트(Corning 3830)에 시딩하였다. 다음날 20 uM에서 시작하여 용량 반응 적정을 사용하고 0.3%에서 최종 DMSO 양을 일정하게 유지시키면서 다양한 농도의 화합물을 첨가하였다. 화합물의 첨가 후 7일에, 생존가능 세포의 양은 40 ㎕의 CTG 3D 시약(Promega G9683)을 첨가하여 결정되고, 이 시약은 세포를 용해시키고 방출된 ATP의 양에 비례하여 루시퍼라제 신호를 생성시켰다. 플레이트를 25분 동안 격렬히 진탕시켰다. 이후, 플레이트를 추가 10분 동안 항온처리하였다. 이후, 플레이트를 Envision 플레이트 판독기(Perkin Elmer)에서 발광을 판독하기 전에 짧게 원심분리하였다. 오직 DMSO로 처리된 웰로부터의 발광을 사용하여 총 증식을 결정하고, 1 uM 스타우로스포린을 사용하여 100% 억제를 결정하였다.

[2554] * * * * * *

[2555] 특정 형태로 또는 개시된 기능을 수행하기 위한 수단, 또는 개시된 결과를 획득하기 위한 방법 또는 공정의 면에서 표현된, 상기 설명 또는 하기 청구항에 개시된 특징은 적절한 바대로 별개로 또는 이러한 특징의 임의의 조합으로 다양한 형태로 본 발명을 실현하는 데 사용될 수 있다.

[2556] 상기 발명은 명확성 및 이해의 목적을 위해 예시 및 예에 의해 약간 자세히 기재된다. 첨부된 청구항의 범위 내에 변화 및 변형이 실행될 수 있다는 것이 당업자에게 명확할 것이다. 따라서, 상기 설명이 예시적이고 제한이 아닌 것으로 의도된다고 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 상기 설명을 참조하여 결정되지 않아야 하고, 대신에 이러한 청구항이 권리 부여한 균등물의 완전한 범위와 함께 하기 첨부된 청구항을 참조하여 결정되어야 한다.

[2557] 본원에 언급된 특허, 공개 출원 및 과학 문헌은 당업자의 지식을 확립하고, 각각이 구체적으로 및 개별적으로 있는 것과 동일한 정도로 그 전문이 참고로 본원에 포함된다.