(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0025702
(43) 공개일자 2025년02월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 3/10 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7001642
(22) 출원일자(국제) 2023년06월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년01월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/025972
(87) 국제공개번호 WO 2023/250082
국제공개일자 2023년12월28일
(30) 우선권주장
63/354,495 2022년06월22일 미국(US)

(71) 출원인
아리조나 보드 오브 리전츠 온 비해프 오브 더 유니버시티 오브 아리조나
미국 아리조나주 85713 투싼 스위트 110 이스트 이데아 레인 1600 더 유니버시티 오브 아리조나 테크 론치 아리조나
유니버시티 오브 던디
영국 던디 디디1 4에이치엔 네더게이트
(72) 발명자
홀메, 크리스토퍼
미국 아리조나주 85713 투싼 스위트 110 이스트 이데아 레인 1600 더 유니버시티 오브 아리조나 테크 론치 아리조나 아리조나 보드 오브 리전츠 온 비해프 오브 더 유니버시티 오브 아리조나 내
피스트로비치, 알레산드라
미국 아리조나주 85713 투싼 스위트 110 이스트 이데아 레인 1600 더 유니버시티 오브 아리조나 테크 론치 아리조나 아리조나 보드 오브 리전츠 온 비해프 오브 더 유니버시티 오브 아리조나 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **DYRK/CLK의 저분자 억제제 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 의약 화학 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3, CLK1, CLK2, CLK3, CLK4, CDK7, CDK8/19, PI3K, PDGFrA/B, mTOR, WNT, 호메오도메인-상호작용 키나제(HIPK), 및/또는 CMGC 키나제의 억제제로 작용하여 WNT 신호전달을 억제하는 6,6-헤테로사이클릭 구조를 갖는 새로운 종류의 저분자 화합물(예를 들어, 나프티리딘, 피리도-피리다진, 피리도-피라진, 퀴놀린, 피라지노-피리다진, 피리미도-피리미딘, 퀴나졸린, 퀴녹살린 또는 신놀린 고리 시스템을 갖는 화합물), 및 알츠하이머병, 다운 증후군, 파킨슨병, 헌팅턴병, 당뇨병, 자가면역 질환, 염증성 질환(예를 들어, 기도 염증, 골관절염(예를 들어, 무릎 관련 골관절염)), 암(예를 들어, 교모세포종, 전립선암, 전이성 유방암, 전이성 폐암, 다발성 골수종, 뇌의 이차 전이성 종양, 결장직장암 및 전이성 결장직장암(예를 들어, 간에서의 전이성 결장직장암)), 또는 기타 질병의 치료를 위한 치료제로서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 3/10 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)

(72) 발명자
쇼, 아서
미국 아리조나주 85713 투싼 스위트 110 이스트 이데아 레인 1600 더 유니버시티 오브 아리조나 테크론치 아리조나 아리조나 보드 오브 리전츠 온 비해프 오브 더 유니버시티 오브 아리조나
차베스, 팀
미국 아리조나주 85713 투싼 스위트 110 이스트 이데아 레인 1600 더 유니버시티 오브 아리조나 테크론치 아리조나 아리조나 보드 오브 리전츠 온 비해프 오브 더 유니버시티 오브 아리조나
바네르지, 수라브
영국 던디 디디1 4에이치엔 네더게이트 유니버시티 오브 던디 내
탄돈, 바수다
영국 던디 디디1 4에이치엔 네더게이트 유니버시티 오브 던디 내

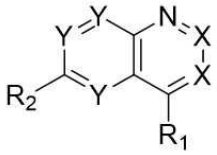
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I에 포함되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 전구약물.

[화학식 I]



상기 화학식 I에서, X, Y, R1 및 R2는 각각 독립적으로, 생성되는 화합물이 DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3, CLK1, CLK2, CLK3, CLK4, 호메오도메인-상호작용 키나제(HIPK) 및/또는 CMGC 키나제를 억제하여 WNT 신호전달을 억제할 수 있도록 하는 모든 화학적 모이어티(chemical moiety)를 포함한다.

청구항 2

제1항에 있어서, X, Y, R1 및 R2는 각각 독립적으로 생성되는 화합물이 다음 중 하나 이상을 억제할 수 있도록 하는 모든 화학적 모이어티를 포함하는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 전구약물:

DYRK1A 활성;

DYRK1A 관련 PI3K/Akt 신호전달;

DYRK1A 관련 tau 인산화;

DYRK1A 관련 NFAT 인산화;

DYRK1A 관련 ASK1/JNK1 경로 활성화;

DYRK1A 관련 p53 인산화;

DYRK1A 관련 Amph 1 인산화;

DYRK1A 관련 다이나민(Dynamin) 1 인산화;

DYRK1A 관련 시냅토자닌(Synaptojanin) 인산화;

DYRK1A 관련 프레세닐린(presenilin) 1, 즉 γ-세크레타제의 촉매 하위-단위 활성;

DYRK1A 관련 아밀로이드 전구체 단백질 인산화;

DYRK1A 관련 SIRT1 활성화;

DYRK2 관련 열 충격 인자 1 및 26S 프로테아좀 활성;

DYRK3 관련 mTOR 활성;

DYRK3 인산화, 예를 들어, PRAS40;

DYRK1B 활성;

CMGC/CLK 키나제 활성;

CLK1 활성;

CLK2 활성;

CLK3 활성;

CLK4 활성;

CDK7 활성;

CDK8 활성;

CDK19 활성;

CDK8/19 활성;

PI3K 활성;

PI3K 돌연변이 활성;

PDGFrA/B 활성;

mTOR 활성;

c-KIT 활성;

RYK 활성; 및

WNT 신호전달.

청구항 3

제1항에 있어서, X, Y, R1 및 R2는 각각 독립적으로 생성되는 화합물이 DYRK 또는 CLK 단백질에 결합할 수 있도록 하는 모든 화학적 모이어티를 포함하는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 전구약물.

청구항 4

제1항에 있어서,

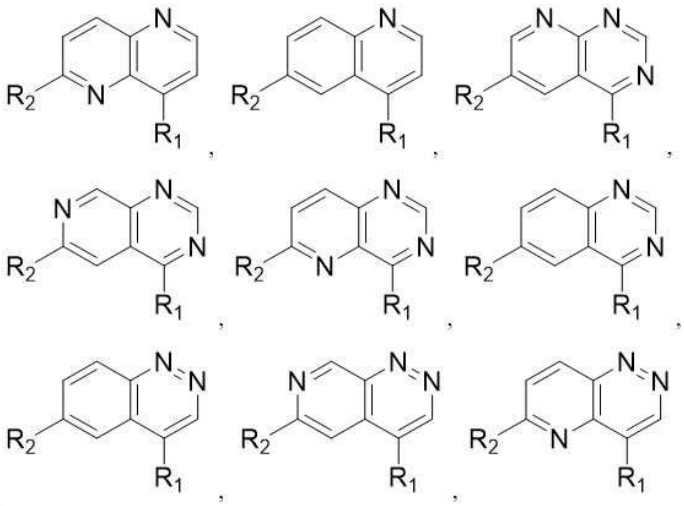
"X" 치환기들 중 하나는 탄소이고 다른 하나는 질소이거나, "X" 치환기들은 둘 다 탄소이고;

"Y" 치환기들 중 하나는 질소이고 다른 "Y" 치환기들은 탄소이거나, "Y" 치환기들 중 2개는 질소이고 하나의 "Y" 치환기가 탄소이거나, 모든 "Y" 치환기들이 탄소인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 전구약물.

청구항 5

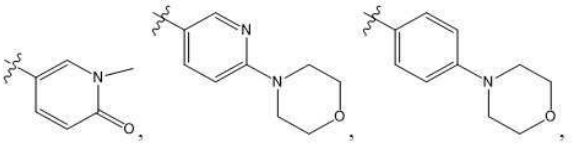
제4항에 있어서, 생성되는 화학식이 다음으로부터 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 전구약물:

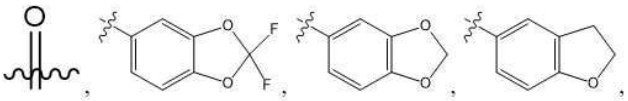


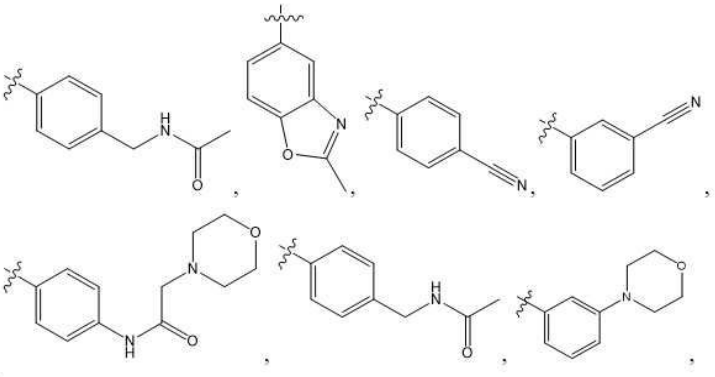


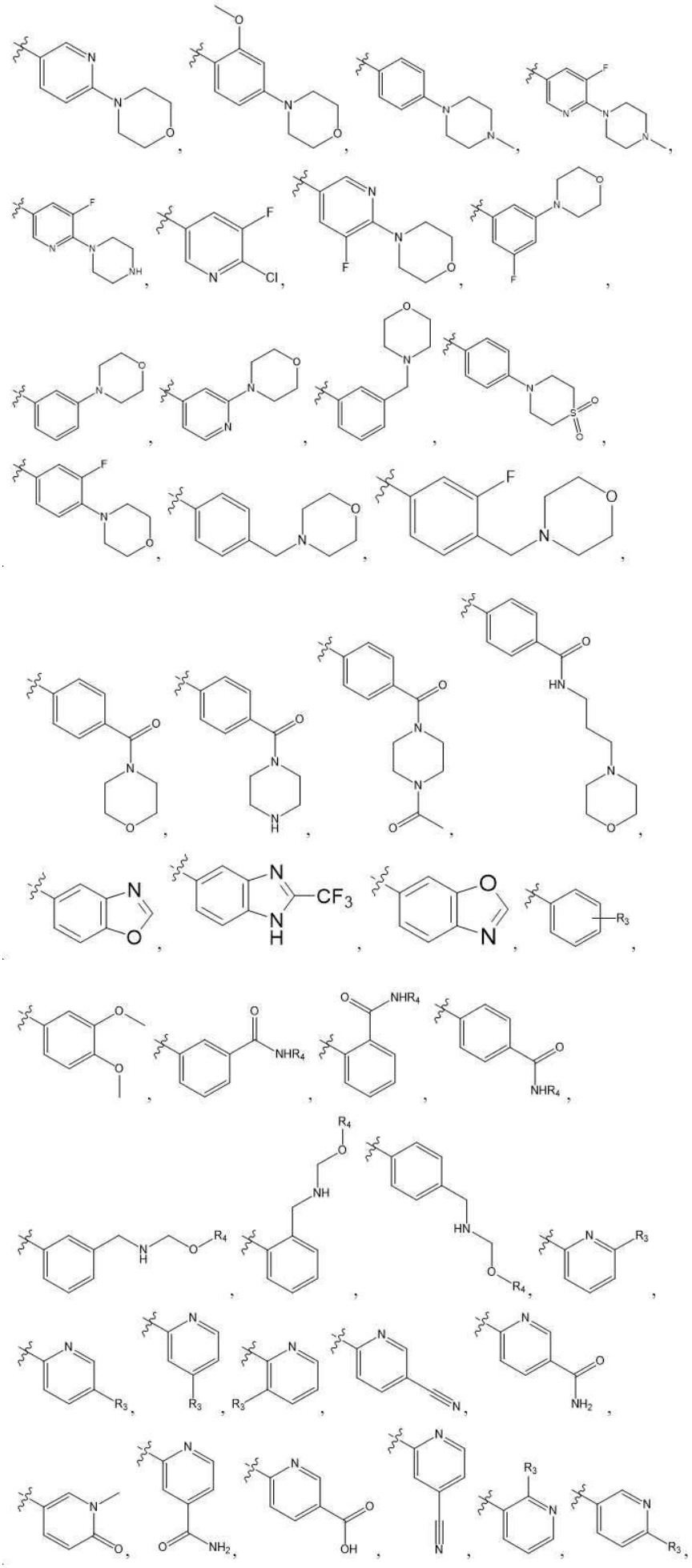
청구항 6

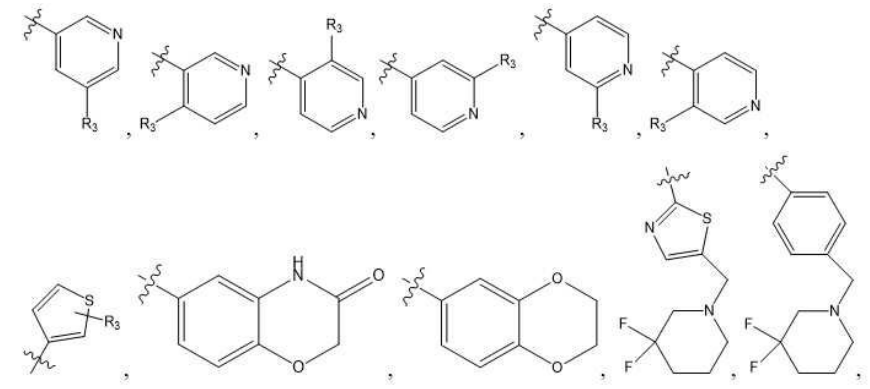
제1항에 있어서, R1은 수소, 할로겐, 예를 들어, 불소, 브롬, 요오드, 및 염소,

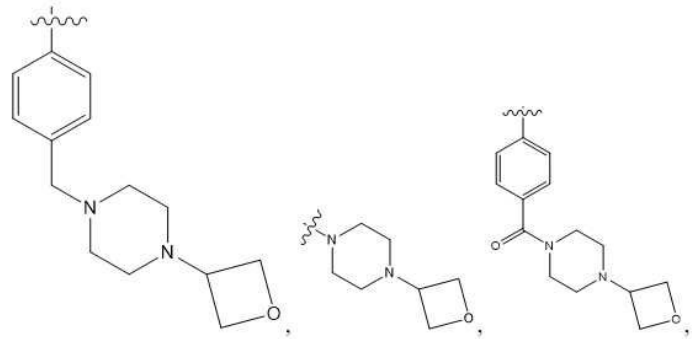


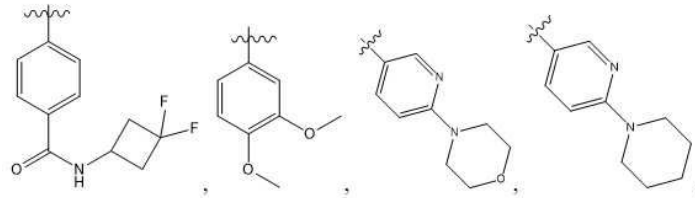


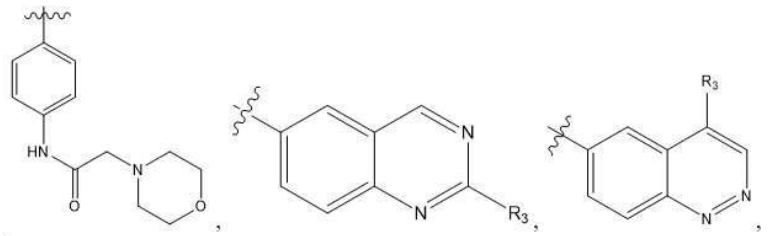




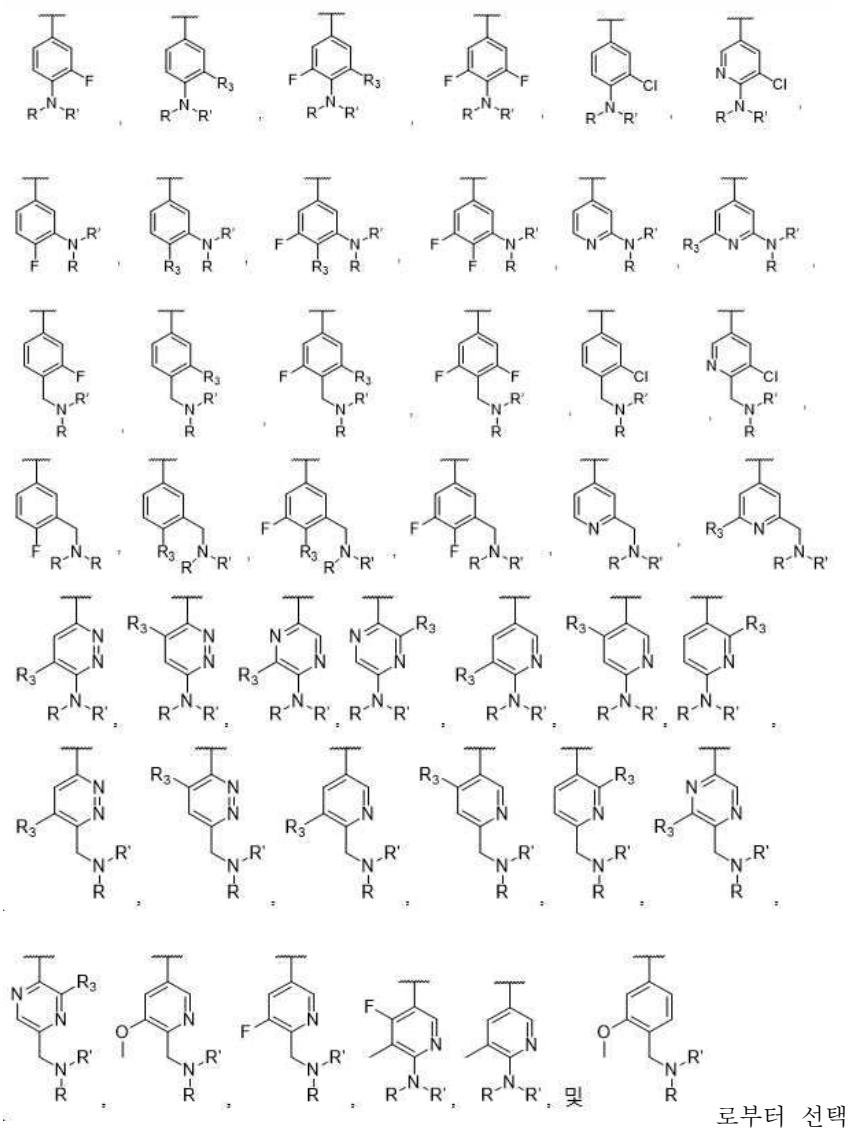








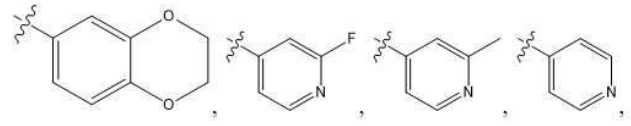


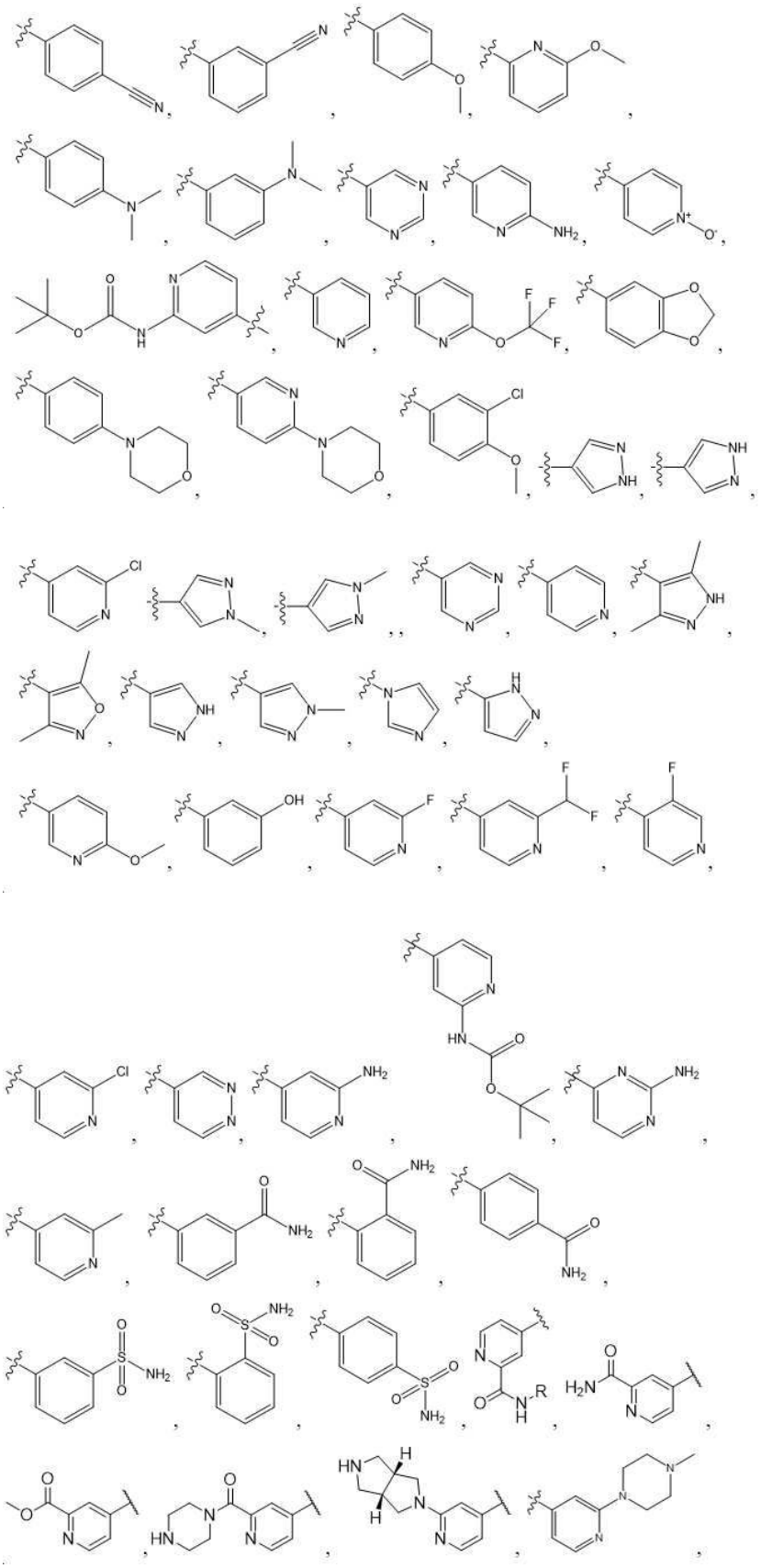


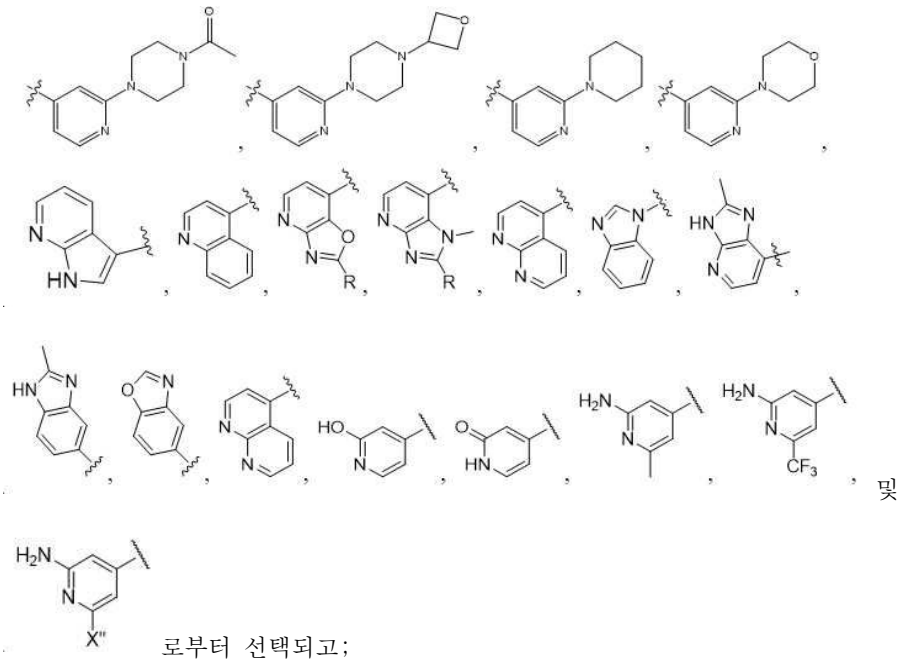
로부터 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 전구약물.

청구항 7

제1항에 있어서, R2는 수소, 할로겐, 예를 들어, 불소, 브롬, 요오드, 및 염소, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴,







로부터 선택되고;

이때 X"는 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 시아노 기로부터 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 전구약물.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, R, R' 및 R"는 수소; 할로겐, 예를 들어, 불소, 브롬, 염소, 및 요오드; 디할로겐, 예를 들어, 디불소, 디브롬, 디염소, 및 디요오드; CF3, OCH3, CHF2H, OCF3, 메틸, 디메틸, 알콕시, 알킬설포닐, 시아노, 카복시, 에스테르, 아미도, 치환된 아미도, 설폰아미드, 치환된 설폰아미드, 메틸렌디옥시, 헤테로사이클릴 알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴 알킬 아미도; 에테르를 포함하는 친유성 모이어티; 예를 들어, 모르폴린, 피페리딘, 및 피페라진과 같은 2급 아민과 생물학적 동배체(bioisosteric)인 헤테로사이클로알킬기로 이루어진 2급 또는 3급 아민 모이어티로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 전구약물.

청구항 9

제6항에 있어서, R3 및 R4는 수소, 할로겐, 예를 들어, 불소, 브롬, 염소, 및 요오드, 메틸, 에틸, 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 전구약물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 화합물은 표 1에 언급된 화합물 그룹 및/또는 화합물 1 내지 64로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 전구약물.

청구항 11

제1항에 기재된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 12

환자에서 WNT 신호전달을 억제하는, DYRK1A 활성, DYRK1B 활성, DYRK2 활성, DYRK3 활성, CLK1 활성, CLK2 활성, CLK3 활성, CLK4 활성, CDK7 활성, CDK8/19 활성, PI3K 활성, PDGFrA/B 활성, mTOR 활성, WNT 신호전달 활성, HIPK 활성, 및 CMGC 키나제 활성 중 하나 이상과 관련된 질환을 치료, 개선 또는 예방하는 방법으로서, 제11항에 기재된 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 질환은 알츠하이머병, 다운 증후군, 당뇨병, 자가면역 질환, 염증성 질환, 예를 들어, 기도 염증, 골관절염, 예를 들어, 무릎 관련 골관절염, 암, 예를 들어, 교모세포종, 전립선암, 전이성 유방암,

전이성 폐암, 다발성 골수종, 뇌의 이차 전이성 종양, 결장직장암, 및 전이성 결장직장암, 예를 들어, 간에서의 전이성 결장직장암, 및 기타 질병으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 환자는 인간 환자인 것인, 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 방법은 알츠하이머병, 다운 증후군, 당뇨병, 자가면역 질환, 염증성 질환, 예를 들어, 기도 염증, 골관절염, 예를 들어, 무릎 관련 골관절염, 암, 예를 들어, 교모세포종, 전립선암, 전이성 유방암, 전이성 폐암, 다발성 골수종, 뇌의 이차 전이성 종양, 결장직장암, 및 전이성 결장직장암, 예를 들어, 간에서의 전이성 결장직장암, 또는 기타 질병을 치료하기 위한 하나 이상의 제제를 상기 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 16

제1항에 기재된 화합물, 및 WNT 신호전달을 억제하는, DYRK1A 활성, DYRK1B 활성, DYRK2 활성, DYRK3 활성, CLK1 활성, CLK2 활성, CLK3 활성, CLK4 활성, CDK7 활성, CDK8/19 활성, PI3K 활성, PDGFrA/B 활성, mTOR 활성, WNT 신호전달 활성, HIPK 활성, 및 CMGC 키나제 활성 중 하나 이상과 관련된 질환이 있는 환자에게 상기 화합물을 투여하기 위한 지침을 포함하는 키트.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 질환은 알츠하이머병, 다운 증후군, 당뇨병, 자가면역 질환, 염증성 질환, 예를 들어, 기도 염증, 골관절염, 예를 들어, 무릎 관련 골관절염, 암, 예를 들어, 교모세포종, 전립선암, 전이성 유방암, 전이성 폐암, 다발성 골수종, 뇌의 이차 전이성 종양, 결장직장암, 및 전이성 결장직장암, 예를 들어, 간에서의 전이성 결장직장암, 또는 기타 질병인 것인, 키트.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 키트는 알츠하이머병, 다운 증후군, 당뇨병, 자가면역 질환, 염증성 질환, 예를 들어, 기도 염증, 골관절염, 예를 들어, 무릎 관련 골관절염, 암, 예를 들어, 교모세포종, 전립선암, 전이성 유방암, 전이성 폐암, 다발성 골수종, 뇌의 이차 전이성 종양, 결장직장암, 및 전이성 결장직장암, 예를 들어, 간에서의 전이성 결장직장암, 또는 기타 질병을 치료하기 위한 하나 이상의 제제를 추가로 포함하는, 키트.

청구항 19

대상체에서 WNT 신호전달을 억제하는, DYRK1A 활성, DYRK1B 활성, DYRK2 활성, DYRK3 활성, CLK1 활성, CLK2 활성, CLK3 활성, CLK4 활성, CDK7 활성, CDK8/19 활성, PI3K 활성, PDGFrA/B 활성, mTOR 활성, WNT 신호전달 활성, HIPK 활성, 및 CMGC 키나제 활성 중 하나 이상을 억제하는 방법으로서, 제1항에 기재된 화합물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 화합물의 투여는 다음 중 하나 이상의 억제를 초래하는 것인, 방법:

DYRK1A 활성;

DYRK1A 관련 PI3K/Akt 신호전달;

DYRK1A 관련 tau 인산화;

DYRK1A 관련 NFAT 인산화;

DYRK1A 관련 ASK1/JNK1 경로 활성화;

DYRK1A 관련 p53 인산화;

DYRK1A 관련 Amph 1 인산화;

DYRK1A 관련 다이나민 1 인산화;

DYRK1A 관련 시냅토자닌 인산화;

DYRK1A 관련 프레세닐린 1, 즉 γ-세크레타제의 촉매 하위-단위 활성;

DYRK1A 관련 아밀로이드 전구체 단백질 인산화;

DYRK1A 관련 SIRT1 활성화;

DYRK2 관련 열 충격 인자 1 및 26S 프로테아좀 활성;

DYRK3 관련 mTOR 활성;

DYRK3 인산화, 예를 들어, PRAS40;

DYRK1B 활성;

CMGC/CLK 키나제 활성;

CLK1 활성;

CLK2 활성;

CLK3 활성;

CLK4 활성;

CDK7 활성;

CDK8 활성;

CDK19 활성;

CDK8/19 활성;

PI3K 활성;

PI3K 돌연변이 활성;

PDGFrA/B 활성;

mTOR 활성;

c-KIT 활성;

RYK 활성; 및

WNT 신호전달.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 대상체는 WNT 신호전달을 억제하는, DYRK1A 활성, DYRK1B 활성, DYRK2 활성, DYRK3 활성, CLK1 활성, CLK2 활성, CLK3 활성, CLK4 활성, CDK7 활성, CDK8/19 활성, PI3K 활성, PDGFrA/B 활성, mTOR 활성, WNT 신호전달 활성, HIPK 활성, 또는 CMGC 키나제 활성과 관련된 질환을 앓고 있거나 질환이 발병할 위험이 있는 인간 대상체인 것인, 방법.

청구항 22

제19항에 있어서, 상기 질환은 알츠하이머병, 다운 증후군, 당뇨병, 자가면역 질환, 염증성 질환, 예를 들어, 기도 염증, 골관절염, 예를 들어, 무릎 관련 골관절염, 암, 예를 들어, 교모세포종, 전립선암, 전이성 유방암, 전이성 폐암, 다발성 골수종, 뇌의 이차 전이성 종양, 결장직장암, 및 전이성 결장직장암, 예를 들어, 간에서의 전이성 결장직장암, 또는 기타 질병인 것인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **정부 지원에 대한 진술**

[0002] 본 발명은 국립 보건원(National Institutes of Health)이 수여한 허여 번호 AG067926에 따른 정부 지원으로 만들어졌다. 정부는 본 발명에 대한 일정 권리를 갖는다.

[0003] **본 발명의 분야**

[0004] 본 발명은 의약 화학 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3, CLK1, CLK2, CLK3, CLK4, CDK7, CDK8/19, PI3K, PDGFrA/B, mTOR, WNT, 호메오도메인-상호작용 키나제(HIPK), 및/또는 CMGC 키나제의 억제제로 작용하여 WNT 신호전달을 억제하는 6,6-헤테로사이클릭 구조를 갖는 새로운 종류의 저분자 화합물(예를 들어, 나프티리딘, 피리도-피리다진, 피리도-피라진, 퀴놀린, 피라지노-피리다진, 피리미도-피리미딘, 퀴나졸린, 퀴녹살린 또는 신놀린 고리 시스템을 갖는 화합물), 및 알츠하이머병, 다운 증후군, 파킨슨병, 헌팅턴병, 당뇨병, 자가면역 질환, 염증성 질환(예를 들어, 기도 염증, 골관절염(예를 들어, 무릎 관련 골관절염)), 암(예를 들어, 교모세포종, 전립선암, 전이성 유방암, 전이성 폐암, 다발성 골수종, 뇌의 이차 전이성 종양, 결장직장암 및 전이성 결장직장암(예를 들어, 간에서의 전이성 결장직장암)), 및 기타 질병의 치료를 위한 치료제로서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 미국에서는 연간 200만 건의 새로운 암 사례가 진단되고, 연간 60만 명 이상이 사망할 것으로 추산된다. DYRK와 CLK 키나제 억제는 다양한 악성 종양에서 치료 기회를 제공한다. 또한, DYRK와 CLK 키나제의 저분자 억제는 골관절염으로 대표되는 자가면역 질환과 염증성 질환의 질병 진행을 완화하는 데 역할을 할 수 있다. DYRK1A는 치매와 다운증후군 발병 과정에서 핵심적인 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 4천만 명이 넘는 환자가 고통받고 있는 치매는 현재 가장 중요한 미충족 의료 수요 중 하나이며, 공중 보건에 막대한 비용 부담을 주고 있다. 이러한 사례 중 70%는 알츠하이머병(AD)으로 인한 것으로, 이는 인지기능의 점진적인 저하가 가장 뚜렷한 증상인 신경퇴행성 질환이다. 학습 및/또는 기억 장애의 근본적인 치료는 매우 크고 중요한 미충족 의료 수요이며, 여기에는 뇌졸중이나 심각한 뇌 손상 이후의 학습 및 기억 회복도 포함된다.

[0006] 본 발명은 이러한 필요를 해결한다.

발명의 내용

[0007] 프로테아좀(면역- 및 구성적), 열 충격 인자 1, 및 mTOR(포유류 라파마이신 표적)은 진핵생물의 세포의 성장, 분열, 및 생존을 유지하는 데 필수적인 단백질 복합체이며, 거의 모든 세포 활동에 필요하다. 이러한 복합체 중 어느 하나 이상이 손상되면 신경퇴행성 질병, 암, 면역 질환, 및 노화 과정이 발생하는 원인이 되는 경우가 많다. 이러한 복합체를 표적으로 삼는 것은 모든 형태의 암에 효과가 있는 것으로 임상적으로 입증되었다. RNA 간섭, 키놈-와이드 스크린(kinome-wide screen), 및 생화학적 연구는 DYRK2에 의해 유발된 26S 프로테아좀 및 열충격 인자 1 인산화를 차단하면 단백질 항상성(proteostasis)이 현저히 손상되고 세포 증식이 방해받는다는 것을 보여준다(Guo et.al. 2016 Nature Cell Biology; Moreno et.al. 2021 Cell death and differentiation; Banerjee et.al. PNAS 2018; Banerjee et.al. PNAS 2019 참조). 또한, DYRK3 활성을 억제하면 PRAS40 인산화가 손실되고, 이로 인해 mTOR 신호전달이 감소하여 암세포 증식이 줄어든다. 중요한 점은 DYRK2와 DYRK3 활성의 손실이 마우스에서 종양 형성을 현저하게 억제했다는 것이다(예를 들어, Banerjee et.al. 2019 PNAS 참조). 따라서, DYRK 키나제의 저분자 억제제는 단독으로 사용하거나 기존 화학요법 및/또는 프로테아좀 억제제와 병용하여 사용할 경우, 성장 및 증식이 조절되지 않은 인간 암을 치료하는 데 고유한 치료적 잠재력을 가지고 있다.

[0008] 또한, 표준(canonical) WNT 신호전달은 치료적 개입을 위해 상당한 관심을 모은 핵심적인 발달 경로이다. WNT 경로를 조절하여 병든 조직의 건강을 회복하는 능력은 재생 치료 및 종양학 분야에서 가능성을 제공한다. 주목할 점은 WNT 신호전달이 골관절염에서 연골세포, 골모세포 및 활막 세포의 기능을 제어한다는 것이다(Tao et. al., Theranostics, 2017, 7, 180-195). 실제로, WNT 활성화와 관련된 수많은 생물학적 과정과 표적이 보고되었다(Zhan et. al., Oncogene 2017, 36, 1461-1473. Ahmed et. al., Cancers, 2016, 8, 66). 이 표적 세트의 일부는 세린/트레오닌 키나제인 CLK를 포함하는데, 이는 전구(pre)-mRNA 스플라이싱을 조절함으로써 Wnt 경로를 조절하는 것으로 나타났다(Deshmukh et. al., Osteoarthritis Cartilage 2019, 27, 1347-1360, Wang et. al., Nature 2008, 456-470-476). CLK는 포유류에서 4가지 동형체(CLK1 내지 CLK4)로 구성되고, DYRKS, 사이클린-의

존성 키나제(CDK), GSK3, 및 세린-아르기닌-풍부 단백질 키나제(SRPK) 등을 포함하는 CMGC 키나제 그룹에 속한다. CLK 단백질의 과발현은 전구-mRNA의 스플라이싱 부위 선택에 영향을 미치는데, 이와 같이, 여러 CLK 계열 억제제가 mRNA 스플라이싱의 조절 메커니즘에서 역할을 하는 것으로 보고되었다(Bossard et al., Cancer Res., 2020, 80, 5691. Deshmukh et. al., Osteoarthritis Cartilage 2019, 27, 1347-1360). 특히, 임상 시험에서 주목을 받고 있는 두 가지 CLK 억제제는 SM08502(적응증: 결장직장암, NCT03355066) 및 SM04690(적응증: 무릎 골관절염, 3상, NCT03928184)이다.

[0009] CDK도 WNT 억제에 큰 영향을 미치는 것으로 나타났다. 특히 CDK7은 베타-카테닌과 TCF4 사이의 상호작용을 향상시키며(Duan et al., Cell Death & Differentiation, 2019, 26, 1442-1452 참조), CDK8은 기능 상실 RNAi 스크린에서 b-카테닌 유도 리포터 활성을 조절하는 유전자로 확인되었다(Rosenbluh et al., Trends Pharmacol Sci. 2014, 35, 103-109 참조). CDK7, CDK8 및 CDK19 억제제는 간에서 결장직장암과 전이성 결장암에 효능이 있는 것으로 나타났으며 WNT 신호전달 억제와 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. 또한, CDK8 선택성은 TIMP3와 기질 메탈로프로테아제의 유전자 발현을 조절하여 간에서 결장암 전이의 성장을 촉진한다(Liang et. al., Cancer Res. 2018, 78(23), 6594-6606 참조). CDK8 및 이의 파라로그(paralog)인 CDK19는 전사 매개체 복합체(transcriptional Mediator complex)에 결합하는 CDK 모듈의 효소 성분인 매개체 키나제의 두 가지 동형체이며, CDK8/19 매개체 키나제를 억제하면 HER2+ 유방암이 HER2 표적 약물에 민감해져 시험관 내 및 생체 내 내성이 예방된다(예를 들어, Ding et al., PNAS, 2022, 119 (32), 1-11, e2201073119 참조). 임상 시험에서 주목을 받는 CDK8/CDK19 억제제로는 급성 골수성 백혈병(AML)이나 고위험 골수이형성증후군(HR-MDS) 환자를 대상으로 한 RVU120(NCT04021368), TSN084(NCT05300438) 및 선택적 CDK8/19 억제제로는 최초로 임상 시험에 진입한 Senexin B(NCT03065010)가 포함된다.

[0010] 저분자를 이용한 γ- 및 β-세크레타제 조절과 다양한 면역-기반 접근법을 통해 다수의 임상 시험에서 평가되는 압도적으로 두드러진 β-아밀로이드 가설 외에도, tau 단백질의 비정상적인 인산화가 AD 발병에 상당한 영향을 미치는 것으로 여겨지며, 따라서 치료법 개발을 위한 대안적인 접근법을 제공한다. tau는 정상 조건에서 미세소관을 안정화하는 데 관여하는 세포질 단백질이다. AD에서는 신경세포 tau가 과도하게 인산화되어, "신경원섬유 매듭"(neurofibrillary tangle, NFT)이라고 알려진 인산화된 tau 단백질 응집체가 후속적으로 생성되는 것으로 밝혀졌다. NFT와 아밀로이드 플라크는 AD의 가장 흔한 특징으로 간주되며 신경원섬유 변성, 신경세포 사멸, 및 치매와 관련이 있다.

[0011] 흥미롭게도, 여러 단백질 키나제가 신경세포 발달에 연루되어 있으며, 특히 단백질 키나제의 과발현과 비정상적인 활성화가 tau 인산화를 통한 AD 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다. 이중 특이성 티로신 인산화 조절 키나제-1A(DYRK1A)는 신경세포 발달에 중요하며 성인 중추 신경계 내에서 다양한 기능적 역할을 한다. DYRK1A 유전자는 인간 21번 염색체의 다운 증후군 결정적 부위(Down syndrome critical region, DSCR)에 위치하고 있으며, 최근 연구에 따르면 DYRK1A의 과발현은 알츠하이머병(AD) 및 다운 증후군(DS) 환자에서 인지 결손을 초래하는 중요한 요인일 수 있음을 시사한다.

[0012] 본 발명의 구현예를 개발하는 과정에서 수행된 실험은 6,6-헤테로사이클릭 구조를 갖는 화합물(예를 들어, 나프티리딘, 피리도-피리다진, 피리도-피라진, 퀴놀린, 피라지노-피리다진, 피리미도-피리미딘, 퀴나졸린, 퀴녹살린 또는 신놀린 고리 시스템을 갖는 화합물)을 이중 특이성 티로신 인산화 조절 키나제(DYRKS) 및 CLK의 억제제로서 설계, 합성 및 생물학적으로 평가하였고, DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3, 및 CLK1, CLK2, CLK3 및 CLK4 활성과 관련된 AD 및 기타 질환(예를 들어, DS; 기타 신경병리(neuropathology); 교모세포종, 전립선암, 전이성 유방암, 전이성 폐암, 다발성 골수종, 뇌의 이차 전이성 종양, 및 삼중 음성 유방암을 포함한 암; 당뇨병; 및 인지기능 향상)에 대한 치료제로서의 이러한 화합물의 잠재적 사용 가능성을 평가했다. 이러한 화합물 중 다수는 이중 특이성 티로신 인산화 조절 키나제-1B(DYRK1B), 이중 특이성 티로신 인산화 조절 키나제-2(DYRK2)(Tandon, et al., J. Biol. Chem 296 (2021) 참조), 이중 특이성 티로신 인산화 조절 키나제-3(DYRK3)(Kim, et al., Intl. J. Molecular Sciences 22, 2982 (2021) 참조)에 대한 활성을 나타내고, 다양한 질병 상태에 연루된 다른 키나제(예를 들어, 이중 특이성 단백질 키나제 CLK1(Clk-1))에 대한 활성을 나타낼 가능성이 높다.

[0013] 본 명세서에 기재된 DYRK/CLK 억제제는 또한 다운 증후군과 같은 발달 질환, 및 파킨슨병, 및 헌팅턴병과 같은 신경퇴행성 질환을 치료하기 위한 잠재적인 치료제로 간주될 수 있다. 또한, 본 발명의 DYRK 억제제는 교모세포종의 치료를 위한 잠재적인 치료제로의 가능성이 제시되었으며, 종양학 분야에서의 추가적인 잠재적 유용성이 강조되고 있다(예를 들어, Ionescu et al., Mini-reviews in Medicinal Chemistry, 2012, 12, 1315-1329 참

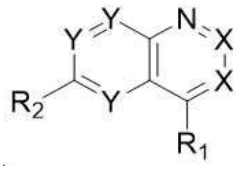
조).

[0014] 이러한 새로운 DYRK/CLK 억제제는, DYRK1A가 학습과 기억의 핵심 조절인자인 시르투인(sirtuin) 1을 인산화할 수 있다는 발표된 결과를 감안할 때 일반적인 인지기능 활성제(cognitive enhancer)로도 유용할 수 있다(예를 들어, Michan et al., J. Neurosci. 2010, 30(29), 9695-9707; Guo et al., J Biol. Chem. 2010, 285 (17), 13223-13232 참조). 또한, 불용성 tau 응집체와 아밀로이드 플라크를 모두 완화하는 데 있어 DYRK1A의 저분자 억제의 효과가 입증되었다(예를 들어, Branca et al., Aging Cell, 2017, 16(5), 1146-1154 참조). 이에 대한 기전적 근거(mechanistic rational)는 앞서 상세히 밝힌 바 있다(Smith et al., ACS Chem. Neuroscience, 2012, 3(11), 857-872). 이러한 새로운 DYRK/CLK 억제제는, DYRK1A가 T_{reg} 세포 분화의 생리학적으로 관련된 조절인자로 밝혀지고, 이는 면역 항상성에 있어 다른 DYRK 계열 구성원들이 더 광범위한 역할을 할 수 있음을 시사하는 연구 결과에 따라 추가적인 유용성을 가질 수 있다. 이와 같이, 염증성 장 질환 및 제1형 당뇨병과 같은 자가면역 질환에서 새로운 역할을 찾을 수 있다(예를 들어, Khor B, et al., eLife 2015;4:e05920 참조).

[0015] 따라서, 본 발명은 DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3, CLK1, CLK2, CLK3, CLK4, CDK7, CDK8/19, PI3K, PDGFrA/B, mTOR, WNT, 호메오도메인-상호작용 키나제(HIPK), 및/또는 CMGC 키나제의 억제제로 작용하여 WNT 신호전달을 억제하는 6,6-헤테로사이클릭 구조를 갖는 새로운 종류의 저분자 화합물(예를 들어, 나프티리딘, 피리도-피리다진, 피리도-피라진, 퀴놀린, 피라지노-피리다진, 피리미도-피리미딘, 퀴나졸린, 퀴녹살린 또는 신놀린 고리 시스템을 갖는 화합물), 및 알츠하이머병, 다운 증후군, 파킨슨병, 헌팅턴병, 당뇨병, 자가면역 질환, 염증성 질환(예를 들어, 기도 염증, 골관절염(예를 들어, 무릎 관련 골관절염)), 암(예를 들어, 교모세포종, 전립선암, 전이성 유방암, 전이성 폐암, 다발성 골수종, 뇌의 이차 전이성 종양, 결장직장암 및 전이성 결장직장암(예를 들어, 간에서의 전이성 결장직장암)), 및 기타 질병의 치료를 위한 치료제로서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0016] 특정 구현예에서는 하기 화학식 I에 포함되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및/또는 전구약물이 제공된다.

[0017] [화학식 I]

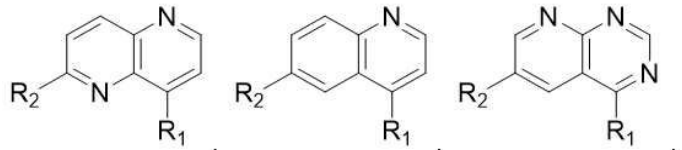
[0018] 

[0019] 화학식 I은 X, Y, R1 및 R2에 대한 특정 화학적 모이어티(chemical moiety)로 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, X, Y, R1 및 R2에 대한 특정 화학적 모이어티는 독립적으로, 생성된 화합물이 DYRK1A 활성을 억제하도록 하는 모든 화학적 모이어티를 포함한다. 일부 구현예에서, X, Y, R1 및 R2에 대한 특정 화학적 모이어티는 독립적으로, 생성된 화합물이 다음 중 하나 이상을 억제하도록 하는 모든 화학적 모이어티를 포함한다: DYRK1A 관련 PI3K/Akt 신호전달; DYRK1A 관련 tau 인산화; DYRK1A 관련 NFAT 인산화; DYRK1A 관련 ASK1/JNK1 경로 활성화; DYRK1A 관련 p53 인산화; DYRK1A 관련 Amph 1 인산화; DYRK1A 관련 다이나민(Dynamin) 1 인산화; DYRK1A 관련 시냅토자닌(Synaptojanin) 인산화; DYRK1A 관련 프레세닐린(presenilin) 1(γ-세크레타제의 촉매 하위-단위) 활성; DYRK1A 관련 아밀로이드 전구체 단백질 인산화; DYRK1A 관련 SIRT1 활성화; DYRK2 관련 열 충격 인자 1 및 26S 프로테아좀 활성; DYRK3 관련 mTOR 활성; DYRK3 인산화(예를 들어, PRAS40); DYRK1B 활성; CMGC/CLK 키나제 활성; CLK1 활성; CLK2 활성; CLK3 활성; CLK4 활성; CDK7 활성; CDK8 활성; CDK19 활성; PI3K 활성; PI3K 돌연변이 활성; PDGFrA/B 활성; mTOR 활성; c-KIT 활성; RYK 활성; 및 WNT 신호전달.

[0020] 이러한 구현예는 "X" 및 "Y" 치환기 각각에 대한 특정 정의에 제한되지 않는다.

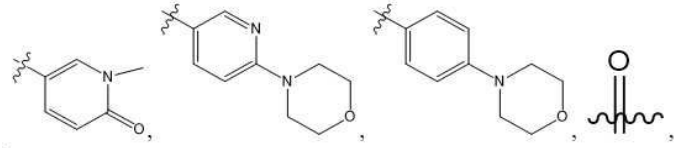
[0021] 일부 구현예에서, "X" 치환기들 중 하나는 탄소이고 다른 하나는 질소이거나, "X" 치환기들은 둘 다 탄소이고; "Y" 치환기들 중 하나는 질소이고 다른 "Y" 치환기들은 탄소이거나, "Y" 치환기들 중 2개는 질소이고 하나의 "Y" 치환기는 탄소이거나, 모든 "Y" 치환기들이 탄소이며; 이에 따라 생성되는 구조는 다음 화학식들 중 하나이

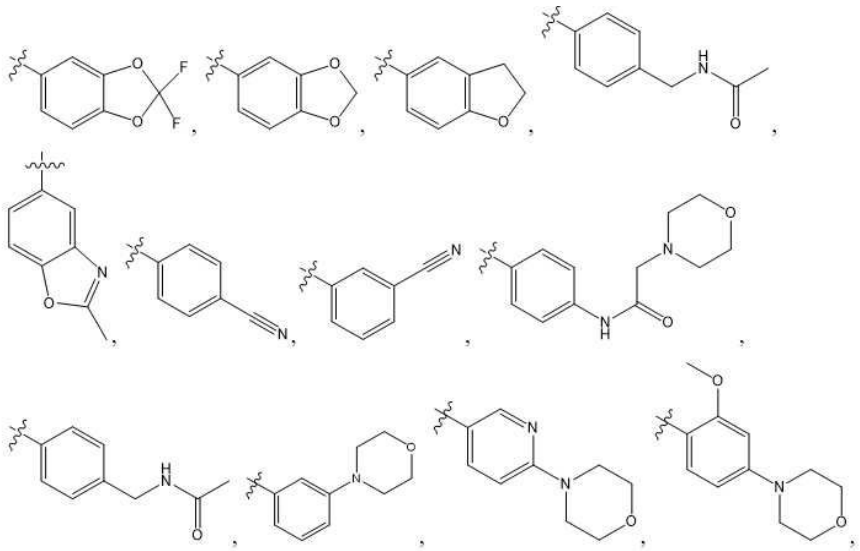
다: 

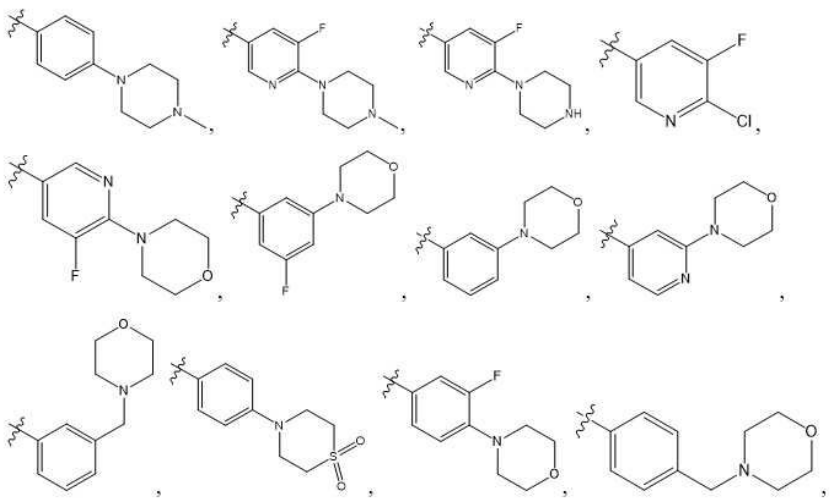
[0022] 

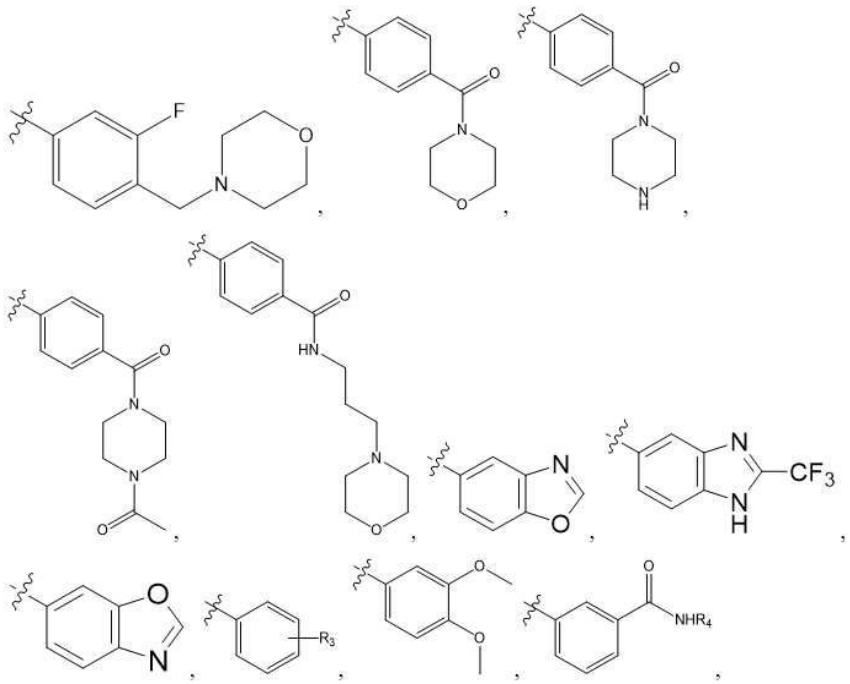
[0023]  및 .

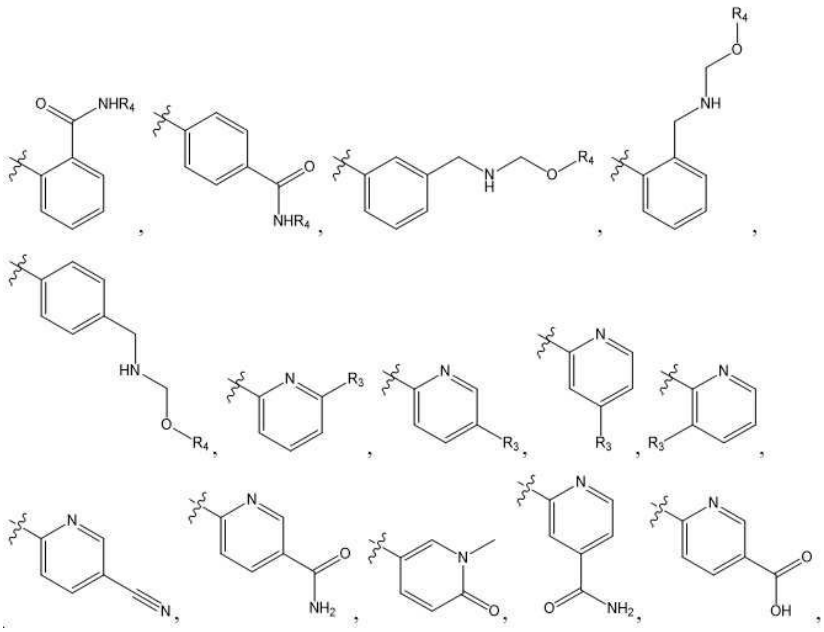
[0024] 일부 구현예에서, R1은 아릴 또는 헤테로아릴 고리이다.

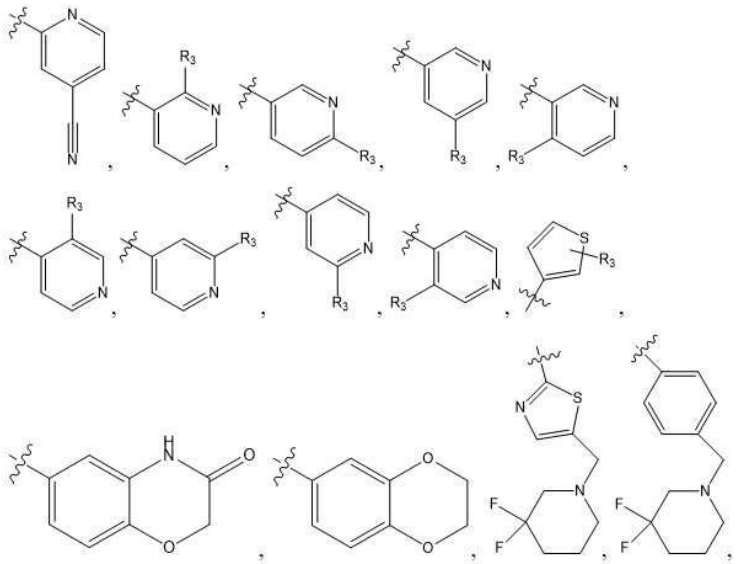
[0025] 일부 구현예에서, R1은 수소, 할로겐(예를 들어, 불소, 브롬, 요오드, 및 염소), 

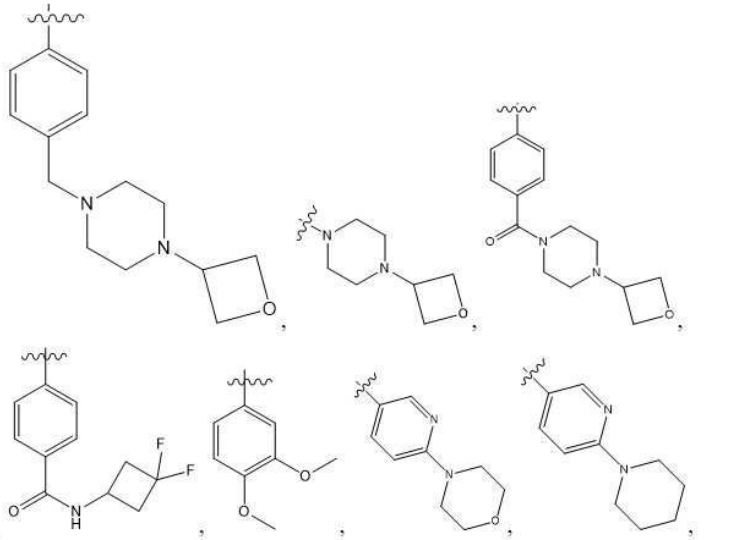
[0026] 

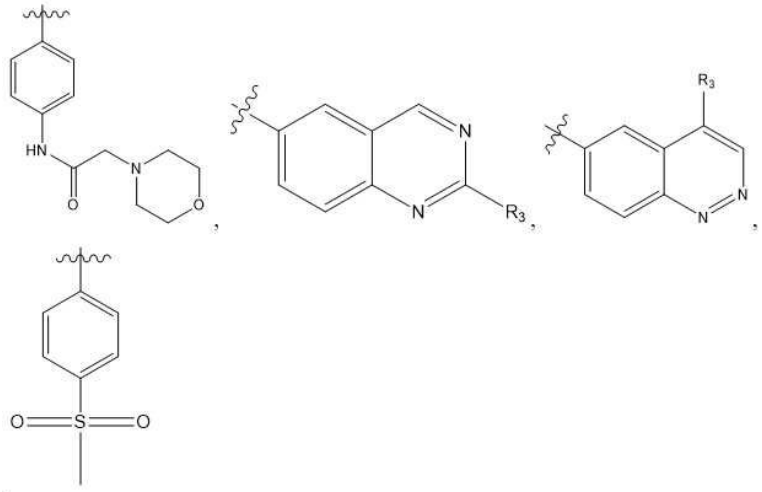
[0027] 

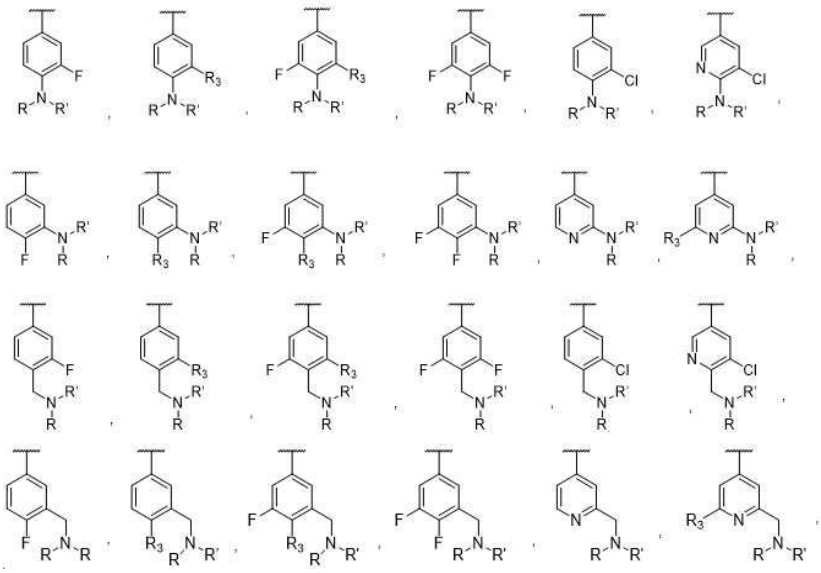
[0028] 

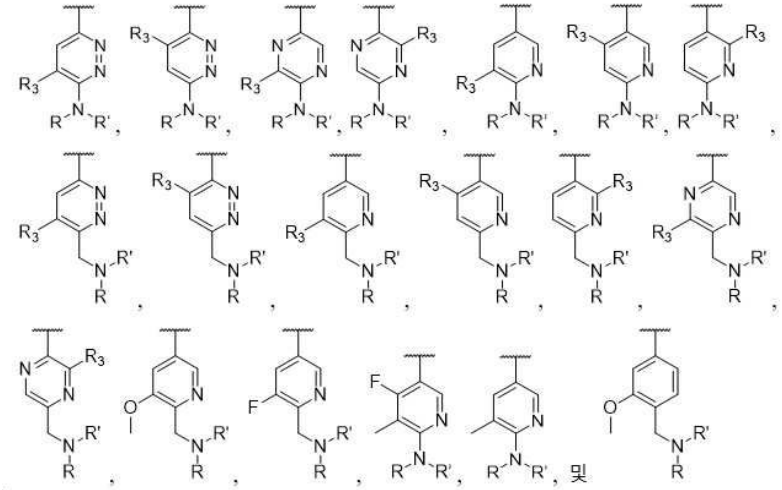
[0029] 

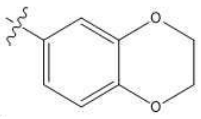
[0030] 

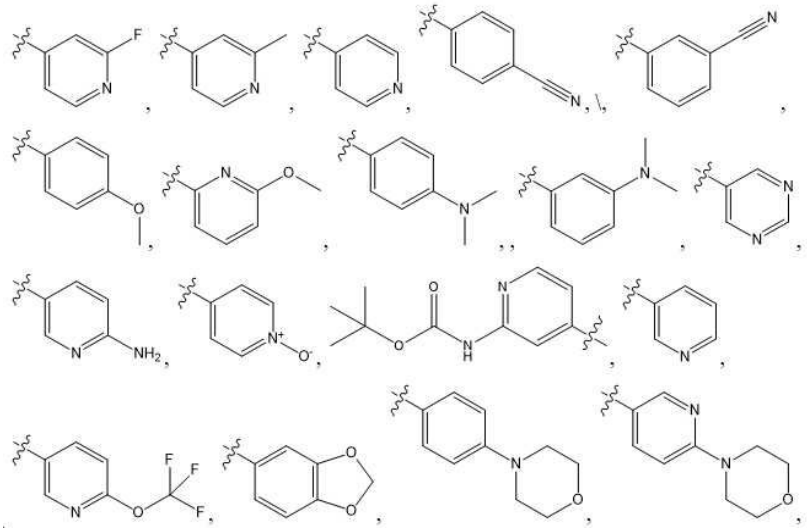
[0031] 

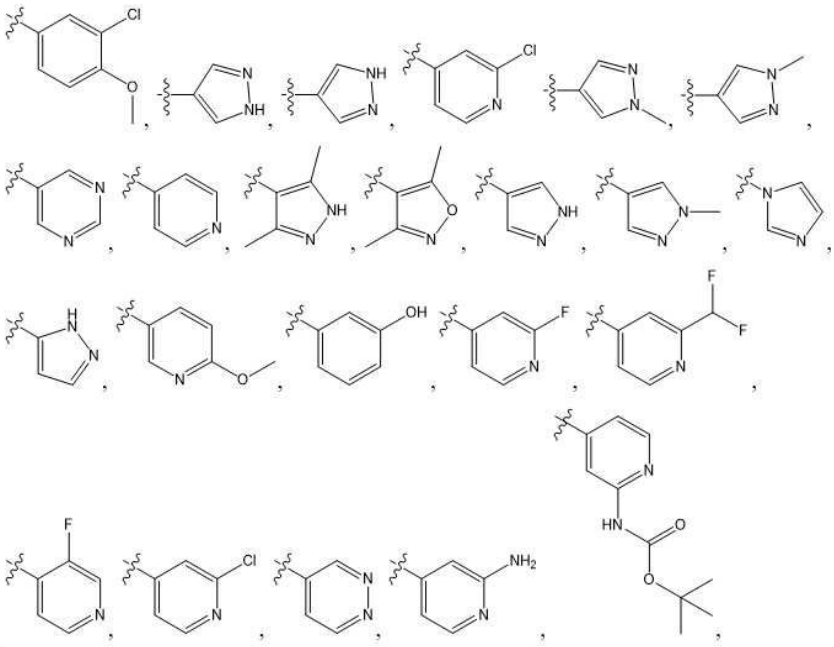
[0032] 

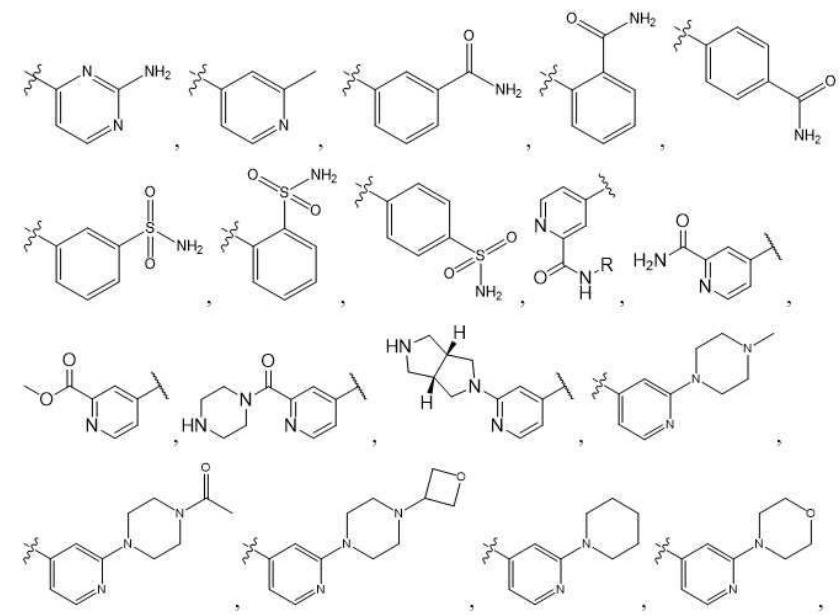
[0033] 

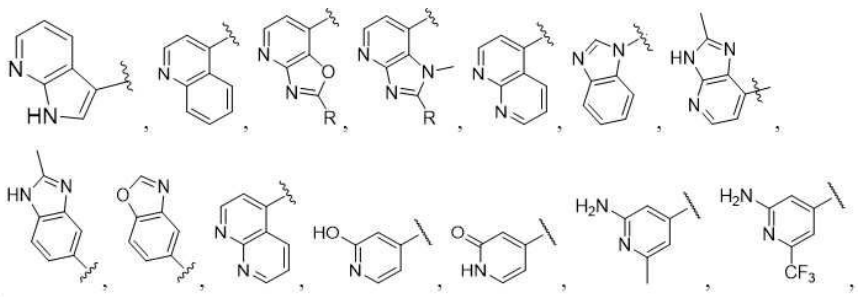
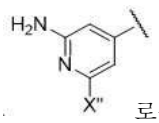
[0034]  로부터 선택된다.

[0035] 일부 구현예에서, R2는 수소, 할로겐(예를 들어, 불소, 브롬, 요오드, 및 염소), 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴,  ,

[0036] 

[0037] 

[0038] 

[0039]  및  로부터 선택되고;

[0040] 이때 X"는 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 시아노 기로부터 선택된다.

[0041] 일부 구현예에서, R, R' 및 R"는 수소, 할로겐(예를 들어, 불소, 브롬, 염소, 및 요오드), 디할로겐(디불소, 디브롬, 디염소, 및 디요오드), CF3, OCH3, CHF2H, OCF3, 메틸, 디메틸, 알콕시, 알킬설포닐, 시아노, 카복시, 에스테르, 아미도, 치환된 아미도, 설폰아미드, 치환된 설폰아미드, 메틸렌디옥시, 헤테로사이클릴 알킬, 헤테로

사이클릴, 헤테로사이클릴 알킬 아미도, 에테르를 포함하는 친유성 모이어티, 2급 아민과 생물학적 동배체(bioisosteric)인 헤테로사이클로알킬기로 이루어진 2급 또는 3급 아민 모이어티(예를 들어, 모르폴린, 피페리딘, 및 피페라진)로부터 독립적으로 선택된다.

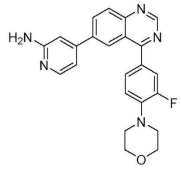
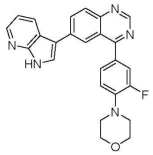
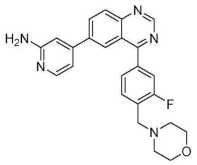
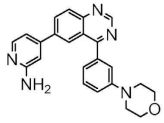
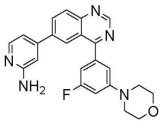
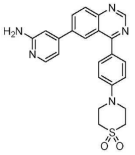
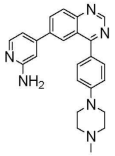
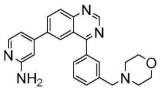
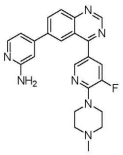
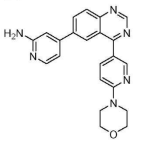
[0042] 일부 구현예에서, R3 및 R4는 수소, 할로겐(예를 들어, 불소, 브롬, 염소, 및 요오드), 메틸, 에틸, 및 메톡시로부터 독립적으로 선택된다.

[0043] 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 1-64이다. 표 1에 제시된 각 화합물은 KD 값이 0.5nM 내지 10uM(DYRK1A)이고, 범(pan)-DYRK 및 범-CLK 억제 프로파일을 나타낸다. 또한, 예시된 화합물 중 다수는 WNT 리포터 검정으로부터 얻은 데이터로 판단할 때 WNT 신호전달을 억제하는 능력을 나타낸다(표 1 참조). WNT 리포터 검정: 인간 결장 상피 세포(Human Colonic Epithelial Cell, HCEC)를 1% 페니실린/스트렙토마이신, 1% 글루타맥스(Glutamax), 10% 우태아 혈청이 보충된 1x DMEM을 사용하여 5% CO2에서 37℃로 배양했다. 이들 세포는 사전에 2세대 렌티바이러스 기술을 사용하여 TopGFP 리포터(Addgene #24304)를 발현하도록 조작되었다. Wnt 리포터 검정을 위해, 세포를 384웰 블랙 스크린스타 이미징 마이크로플레이트(Greiner #781866)에 웰당 2000개 세포씩 분주한 후 밤새 부착되도록 두었다. 다음 날, 10μM CHIR99021(Selleck #S1263)을 사용하여 Wnt 경로를 유도하도록 세포를 자극하였다. 동시에, DYR 화합물을 Tecan d300e 디지털 디스펜서를 사용하여 0μM 내지 30μM 농도 범위에서 용량-반응 방식으로 제공하였다. 세포를 24시간 동안 인큐베이션한 다음, 4% 파라포름알데히드/수크로스 용액으로 30분 동안 고정하였다. 세포를 PBS 중 0.1% 트리톤-x를 사용하여 10분 동안 투과시키고, DAPI로 30분 동안 염색했다. 플레이트를 DAPI, GFP, 및 mCherry에 대해 Nikon Ti2 Eclipse 형광 현미경으로 이미지화하였다. Nikon Elements 소프트웨어를 사용한 분석에서, DAPI를 기준으로 핵을 분할하고, TopGFP와 내부 대조군(mCherry) 모두에 대해 세포당 평균 객체 강도를 측정하였다. Wnt 활성의 양을 계산하기 위해, TopGFP의 평균 강도를 구하고 이를 세포당 mCherry의 평균 강도로 나누어 개별 세포를 정규화하였다. 곡선과 EC50은 Graphpad Prism 소프트웨어를 사용하여 플롯팅되고 계산되었다. KD는 Eurofins에서 입수하였다. KdELECT 키나제 검정 패널은 모든 키나제 검정에 대해 화합물 결합 친화도를 정량화할 수 있도록 한다. 억제제 결합 상수(Kd 값)는 중복 측정된 11점 용량-반응 곡선으로부터 계산된다. 측정은 키나제 간 억제제 친화도의 직접적인 비교를 용이하게 하는 실제 열역학적 Kd 값을 생성하는 최적화된 조건에서 수행된다.

표 1

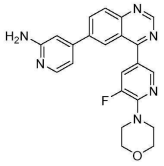
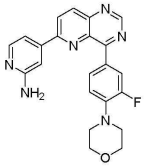
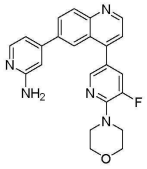
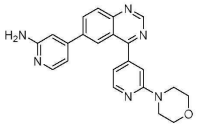
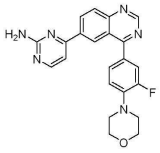
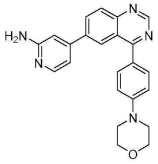
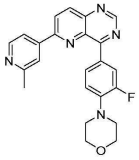
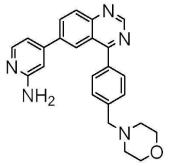
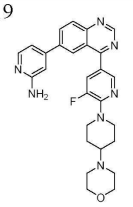
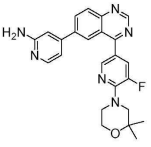
WNT 리포터에서의 활성 기호 설명 (EC50) +++ < 100nM, ++ 100nM – 1uM, + > 1uM.

2. DYRK1A 친화도에 대한 활성 기호 설명 (KD) +++ <100nM; ++ 100nM – 1uM; + > 1uM

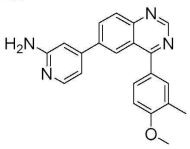
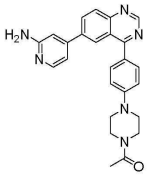
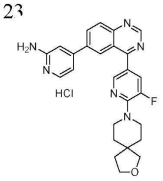
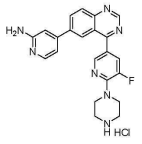
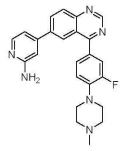
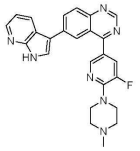
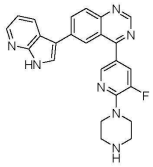
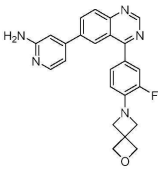
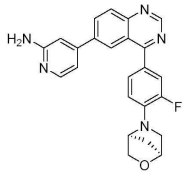
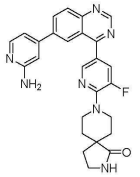
1 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++	2 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: +++
	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++	4 	WNT EC_{50}: + DYRK1A K_d: +++
5 	WNT EC_{50}: N/A DYRK1A K_d: +++	6 	WNT EC_{50}: N/A DYRK1A K_d: +++
7 	WNT EC_{50}: N/A DYRK1A K_d: +++	8 	WNT EC_{50}: + DYRK1A K_d: +++
9 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++	10 	WNT EC_{50}: N/A DYRK1A K_d: +++

[0044]

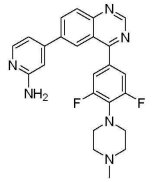
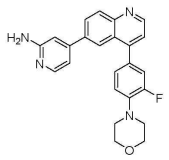
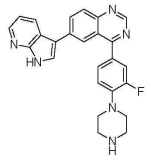
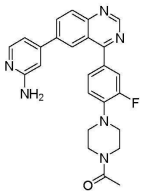
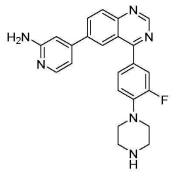
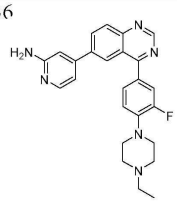
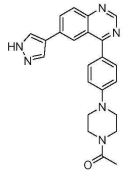
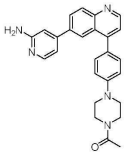
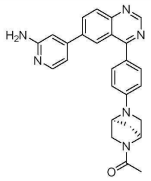
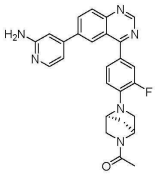
[0045]

11 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++	12 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: +++
13 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++	14 	WNT EC_{50}: + DYRK1A K_d: +++
15 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++	16 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++
17 	WNT EC_{50}: + DYRK1A K_d: +++	18 	WNT EC_{50}: N/A DYRK1A K_d: +
19 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++	20 	WNT EC_{50}: + DYRK1A K_d: +++

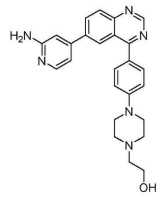
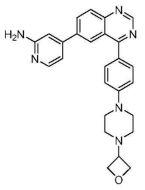
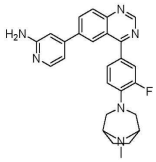
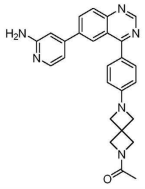
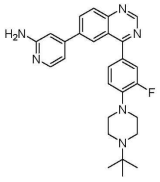
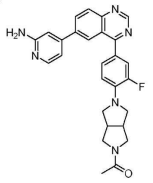
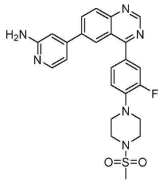
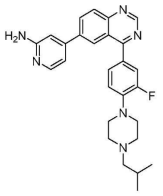
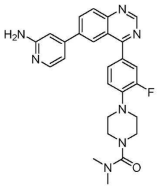
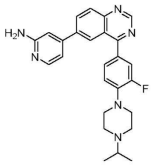
[0046]

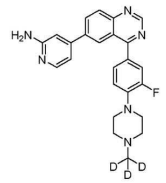
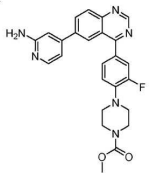
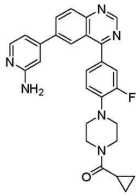
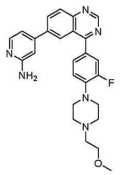
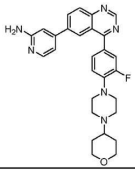
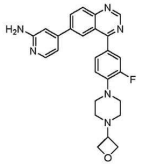
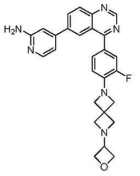
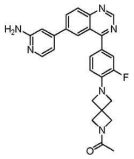
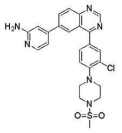
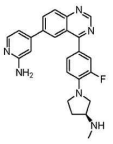
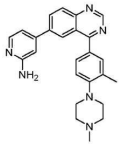
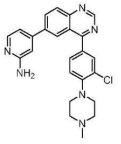
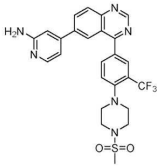
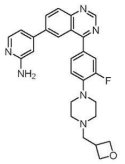
21 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++	22 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: +++
23 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++	24 	WNT EC_{50}: + DYRK1A K_d: +++
25 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: +++	26 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++
27 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++	28 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++
29 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++	30 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++

[0047]

31 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++	32 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++
33 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++	34 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++
35 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++	36 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++
37 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: +++	38 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: +++
39 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++	40 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++

[0048]

41 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: +++	42 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: +++
43 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++	44 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++
45 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++	46 	WNT EC_{50}: N/A DYRK1A K_d: +++
47 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: +++	48 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: +++
49 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: +++	50 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: +++

51 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: +++	52 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: +++
53 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: +++	54 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: +++
55 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: +++	56 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: +++
57 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: N/A	58 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: N/A
59 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: N/A	60 	WNT EC_{50}: + DYRK1A K_d: N/A
61 	WNT EC_{50}: ++ DYRK1A K_d: N/A	62 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: N/A
63 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: N/A	64 	WNT EC_{50}: +++ DYRK1A K_d: N/A

[0049]

[0050] 본 발명은 또한 본 발명의 임의의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0051] 본 발명은 또한 DYRK1A 활성을 억제할 뿐만 아니라 DYRK1A 인산화(예를 들어, Tau, PI3K/AKT, APP, PSI, ASF, RCAN-1, NFAT, p53, ASK1/JNK1, SIRT1, GluN2A 및 기타 NMDA 수용체), DYRK2 인산화(예를 들어, 26S 프로테아좀, 열 충격 인자 1, p53, MYC, 및 JUN), 및 DYRK3 인산화(예를 들어, PRAS40)에 의존하는 신호전달 경로를 억제하는 화합물의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 신경퇴행성 질환의 치료에 효과적인 것으로 알려진 제제와 같은 추가 제제(들)에 세포를 감작시키기 위한 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0052] 특정 구현예에서, 화합물은 DYRK 단백질 분해제로 사용된다(Valazquez, et al, 2019 Molecular Neurobiology 1-12 참조).

[0053] 본 발명의 화합물은 WNT 신호전달을 억제하는, DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3, CLK1, CLK2, CLK3, CLK4, 호메오도메인-상호작용 키나제(HIPK), 및/또는 CMGC 키나제와 관련된 질환(예를 들어, 알츠하이머병, 다운 증후군, 파킨슨병, 헌팅턴병, 당뇨병, 자가면역 질환, 염증성 질환(예를 들어, 기도 염증, 골관절염(예를 들어, 무릎 관련 골관절염)), 암(예를 들어, 교모세포종, 전립선암, 전이성 유방암, 전이성 폐암, 다발성 골수종, 뇌의 이차

전이성 종양, 결장직장암, 및 전이성 결장직장암(예를 들어, 간에서의 전이성 결장직장암)), 및 기타 질병), 예를 들어 DYRK 동형체 활성 억제에 반응하는 질환의 치료, 개선, 또는 예방에 유용하다. 특정 구현예에서, 상기 화합물은 DYRK2 및 DYRK3 활성과 관련된 암(예를 들어, 교모세포종, 전립선암, 전이성 유방암, 전이성 폐암, 다발성 골수종, 뇌의 이차 전이성 종양, 결장직장암 및 전이성 결장직장암(예를 들어, 간에서의 전이성 결장직장암))을 치료, 개선, 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 화합물은 자가면역 질환을 치료, 개선, 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 화합물은 염증성 질환(예를 들어, 기도 염증, 골관절염(예를 들어, 무릎 관련 골관절염))을 치료, 개선, 또는 예방하는 데 사용될 수 있다.

[0054] 본 발명은 또한 약제학적으로 허용되는 담체에 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0055] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물과 동물에게 상기 화합물을 투여하기 위한 지침을 포함하는 키트를 제공한다. 상기 키트는 선택적으로 다른 치료제, 예를 들어, 신경퇴행성 질환을 치료하는 데 유용한 제제 및/또는 항암제를 포함할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0056] DYRK 계열은 5가지의 키나제(DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3 및 DYRK4)를 포함한다. DYRK는 프롤린-지향성 키나제(proline-directed kinase)의 CMGC 그룹에 속하는데, 이 그룹에는 사이클린-의존성 키나제(CDK), 미토겐-활성화 단백질 키나제(MAPK), 글리코겐 합성효소 키나제(GSK) 및 CDC2-유사 키나제(CLK)가 또한 포함된다. CDK와 MAPK 계열의 신호전달 경로는 광범위하게 연구되었지만, DYRK와 CLK가 다른 단백질 및 다양한 생리적 또는 병리학적 과정에 어떻게 연결되어 있는지에 대해서는 알려진 바가 훨씬 적다. CLK 계열은 CLK1부터 CLK4까지로 구성된다.

[0057] DYRK1A 유전자는 21번 염색체(21q22.2)에 위치하고 있으며, 이 부위는 다운-증후군 결정적 부위(DSCR)로 알려져 있다(예를 들어, Haemmerle et al., 2011 Development 138, 2543-2554 참조). 포유류에서 Dyrk1a 유전자의 과소- 또는 과다-발현, 또는 초파리에서 이의 이종상동성 유전자인 미니브레인(minibrain, mnb)의 과소- 또는 과다-발현은 중추 신경계의 발달과 성숙을 심각하게 지연시킨다. 분자 수준에서 DYRK1A는 활성화된 T 세포의 핵인자(NFAT)를 인산화하여 칼슘 신호전달 효과를 상쇄하고 비활성 NFAT를 유지한다(예를 들어, Arron et al., 2006 Nature 411, 595-600 참조). DYRK1A는 휴지기 상태(quiescent state)로의 전환 또는 분화를 촉진하는 세포 주기의 네거티브 조절인자로 확인되었다(예를 들어, Chen et al., 2013 Mol. Cell 52, 87-100 참조). 악성 세포에서 DYRK1A는 세포사멸 촉진 단백질을 억제하여 생존을 촉진한다(예를 들어, Guo et al., 2010 J. Bio. Chem. 285, 13223-13232; Seifert et al., 2008 FEBS J. 275, 6268-6280 참조).

[0058] 본 발명의 구현예를 개발하는 과정에서 수행된 실험은, AD, 다운 증후군, 여러 악성 종양, 특히 WNT 신호전달 억제와 관련된 악성 종양 및 DYRK/CLK 활성과 관련된 기타 질환(예를 들어, DS, 기타 신경병리, 교모세포종, 전립선암, 전이성 유방암, 전이성 폐암, 다발성 골수종, 및 뇌의 이차 전이성 종양)에 대한 치료제로 사용하기 위한, 6,6-헤테로사이클릭 구조를 갖는 화합물(예를 들어, 나프티리딘, 피리도-피리다진, 피리도-피라진, 퀴놀린, 피라지노-피리다진, 피리미도-피리미딘, 퀴나졸린, 퀴녹살린 또는 신놀린 고리 시스템을 갖는 화합물)을 이중특이성 티로신 인산화 조절 키나제(DYRK: 1A, 1B, 2, 3, 4) 및 CLK 계열 구성원(1, 2, 3, 4)의 억제제로서 설계, 합성 및 생물학적으로 평가하였다. DYRK1B는 특정 암세포의 생존과 근모세포 분화에 중요한 역할을 하며, CRPC의 유망한 표적이라는 점이 검증되었다.

[0059] 또한, 본 발명의 DYRK/CLK 억제제는 정신 장애(mental impairment) 및 신경퇴행성 치매와 관련된 다른 세포 경로를 치료하는 데 사용될 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 DYRK/CLK 억제제는 신경세포 발달, 성장, 및 생존에 크게 관여하는 경로인 DYRK1A 활성화 PI3K/Akt 신호전달을 억제하는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 DYRK1A 억제제는 DYRK1A에 의해 자극되는 ASK1/JNK1 활성을 억제하여 신경세포 사멸 및 아폽토시스를 유도하는 데 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 DYRK1A 억제제는 배아 뇌 발달 동안 DYRK1A 매개 p53 인산화를 억제하여 신경세포 증식 변화를 방지하는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 DYRK1A 억제제는 세포내이입(endocytosis) 조절에 관여하는 시냅스 단백질인 Amph 1, 다이나민 1, 및 시냅토자닌의 DYRK1A 매개 인산화를 억제하여 수상돌기 가시(dendritic spine)의 개수, 크기 및 형태의 변화를 방지함으로써 시냅스 가소성을 유지하는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 DYRK1A 억제제는 프레세닐린 1(γ-세크레타제의 촉매 하위-단위)을 억제하는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 DYRK1A 억제제는 DYRK2/3 및 4 활성을 억제하는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 DYRK1A 억제제는 DYRK1B 활성을 억제하는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 DYRK1A 억제제는 CMGC CLK1-4 키나제 활성을 억제하는 데 사용될 수 있다.

[0060] 따라서, 본 발명은 혈액-뇌 장벽(BBB)을 투과하고 동물 모델에서 기전에 따른 치료 반응을 이끌어낼 수 있는 강력하고 범선택적인 DYRK/CLK 억제제를 제공함으로써 GBM, AD 및 DS에 대한 효과적인 치료법의 필요를 해결한다. 말초에서의 질병 상태로는 결장직장암, 거세-저항성 전립선암(castration-resistant prostate cancer), 및 WNT 신호전달 억제와 관련된 악성 종양이 포함된다.

[0061] 따라서, 본 발명은 DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3, CLK1, CLK2, CLK3, CLK4, CDK7, CDK8/19, PI3K, PDGFrA/B, mTOR, WNT, 호메오도메인-상호작용 키나제(HIPK), 및/또는 CMGC 키나제의 억제제로 작용하여 WNT 신호전달을 억제하는 6,6-헤테로사이클릭 구조를 갖는 새로운 종류의 저분자 화합물(예를 들어, 나프티리딘, 피리도-피리다진, 피리도-피라진, 퀴놀린, 피라지노-피리다진, 피리미도-피리미딘, 퀴나졸린, 퀴녹살린 또는 신놀린 고리 시스템을 갖는 화합물), 및 알츠하이머병, 다운 증후군, 파킨슨병, 헌팅턴병, 당뇨병, 자가면역 질환, 염증성 질환(예를 들어, 기도 염증, 골관절염(예를 들어, 무릎 관련 골관절염)), 암(예를 들어, 교모세포종, 전립선암, 전이성 유방암, 전이성 폐암, 다발성 골수종, 뇌의 이차 전이성 종양, 결장직장암 및 전이성 결장직장암(예를 들어, 간에서의 전이성 결장직장암)), 및 기타 질병의 치료를 위한 치료제로서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

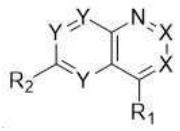
[0062] CDC2-유사 키나제(CLK) 계열은 스플라이소좀(spliceosome) 복합체의 기능을 조절하는 데 중요한 4가지 동형체를 포함한다(예를 들어, Fedorov et al, Chem Biol. 201 1;18(1):67-76 참조). 이 복합체는 작은 핵 RNA(snRNA)와 많은 수의 관련 단백질로 구성되어 있으며, 전구-mRNA의 스플라이싱을 조절하여 성숙한 단백질을 인코딩하는 mRNA를 생성한다. CLK1은 구성 요소인 세린-아르기닌-풍부(SR) 단백질의 인산화를 통해 스플라이소좀의 활성을 조절하는 것으로 알려져 있다(예를 들어, Bullock et al, Structure. 2009;17(3):352-62 참조). 이런 식으로 스플라이소좀의 활성을 제어함으로써 많은 유전자들이 하나 초과의 mRNA를 발현하여 번역된 단백질의 다양성을 유도할 수 있다. 동일한 유전자로부터 전사된 대체 단백질 동형체들은 종종 서로 다른 활성과 생리학적 기능을 가질 것이다. 대체 스플라이싱의 조절 이상(deregulation)은 암과 연관되어 있으며, 암-관련 단백질 중 다수가 대체 스플라이싱되는 것으로 알려져 있다(예를 들어, Druillennec et al, J Nucleic Acids. 2012;2012:639062 참조). 암에서 대체 스플라이싱된 단백질의 예로는 세포 주기를 통한 암세포의 진행에 중요한 사이클린 D1이 있다(예를 들어, Wang et al, Cancer Res. 2008;68(14):5628-38 참조).

[0063] CLK1에 의해 조절되는 대체 스플라이싱은 스플라이소좀의 SR 단백질 인산화를 통해 알츠하이머병과 파킨슨병을 포함한 신경퇴행성 질병에서 역할을 하는 것으로도 설명되었다(예를 들어, Jain et al, Curr Drug Targets. 2014;15(5):539-50 참조). 알츠하이머병의 경우, CLK1은 미세소관-관련 단백질 TAU의 대체 스플라이싱을 조절하여 TAU 동형체들 간의 불균형을 초래하며, 이는 신경퇴행과 치매를 유발하기에 충분한 것으로 알려져 있다(예를 들어, Liu et al, Mol Neurodegener. 2008;3:8 참조).

[0064] 따라서, 암과 신경계 질병을 치료하는 데 있어서 다른 밀접하게 관련된 키나제에 영향을 미치지 않으면서 DYRK와 CLK 키나제를 강력하게 억제하는 화합물이 절실히 필요한 것은 사실이다. 본 명세서에 기재된 화합물은 이러한 필요를 해결한다.

[0065] 특정 구현예에서는 하기 화학식 I에 포함되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 전구약물이 제공된다.

[0066] [화학식 I]

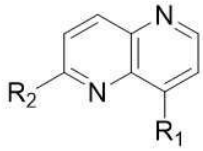
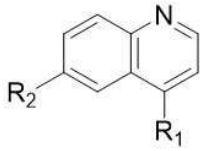
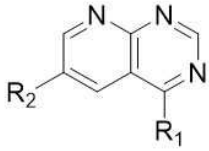
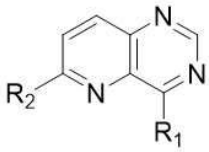
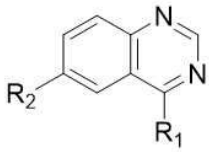
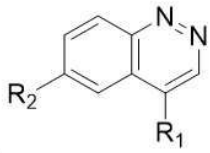
[0067] 

[0068] 화학식 I은 X, Y, R1 및 R2에 대한 특정 화학적 모이어티로 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, X, Y, R1 및 R2에 대한 특정 화학적 모이어티는 독립적으로, 생성된 화합물이 DYRK1A 활성을 억제하도록 하는 모든 화학적 모이어티를 포함한다. 일부 구현예에서, X, Y, R1 및 R2에 대한 특정 화학적 모이어티는 독립적으로, 생성된 화합물이 다음 중 하나 이상을 억제하도록 하는 모든 화학적 모이어티를 포함한다: DYRK1A 관련 PI3K/Akt 신호전달; DYRK1A 관련 tau 인산화; DYRK1A 관련 NFAT 인산화; DYRK1A 관련 ASK1/JNK1 경로 활성화; DYRK1A 관련 p53 인산화; DYRK1A 관련 Amph 1 인산화; DYRK1A 관련 다이나민(Dynamin) 1 인산화; DYRK1A 관련 시냅토자닌(Synaptojanin) 인산화; DYRK1A 관련 프레세닐린 1(γ-세크레타제의 촉매 하위-단위) 활성; DYRK1A 관련 아밀로이드 전구체 단백질 인산화; DYRK1A 관련 SIRT1 활성화; DYRK2 관련 열 충격 인자 1 및 26S 프로테아좀 활성;

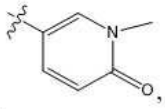
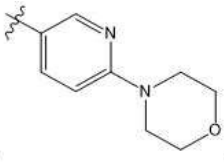
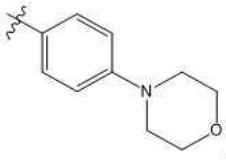
DYRK3 관련 mTOR 활성; DYRK3 인산화(예를 들어, PRAS40); DYRK1B 활성; CMGC/CLK 키나제 활성; CLK1 활성; CLK2 활성; CLK3 활성; CLK4 활성; CDK7 활성; CDK8 활성; CDK19 활성; PI3K 활성; PI3K 돌연변이 활성; PDGFrA/B 활성; mTOR 활성; c-KIT 활성; RYK 활성; 및 WNT 신호전달.

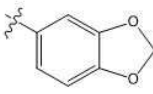
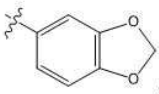
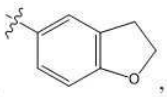
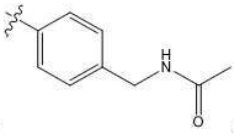
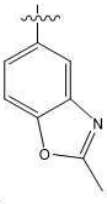
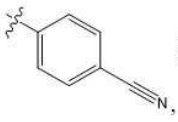
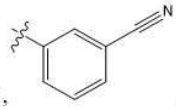
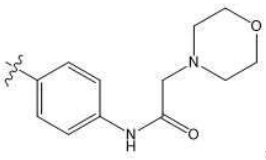
[0069] 이러한 구현예는 "X" 및 "Y" 치환기 각각에 대한 특정 정의에 제한되지 않는다.

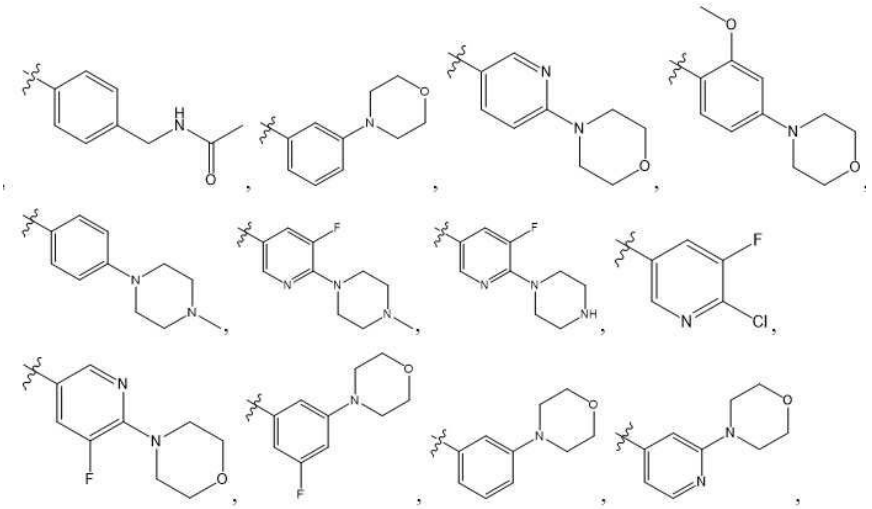
[0070] 일부 구현예에서, "X" 치환기들 중 하나는 탄소이고 다른 하나는 질소이거나, "X" 치환기들은 둘 다 탄소이고; "Y" 치환기들 중 하나는 질소이고 다른 "Y" 치환기들은 탄소이거나, "Y" 치환기들 중 2개는 질소이고 하나의 "Y" 치환기는 탄소이거나, 모든 "Y" 치환기들이 탄소이며; 이에 따라 생성되는 구조는 다음 화학식들 중 하나이다:  ,  ,  ,

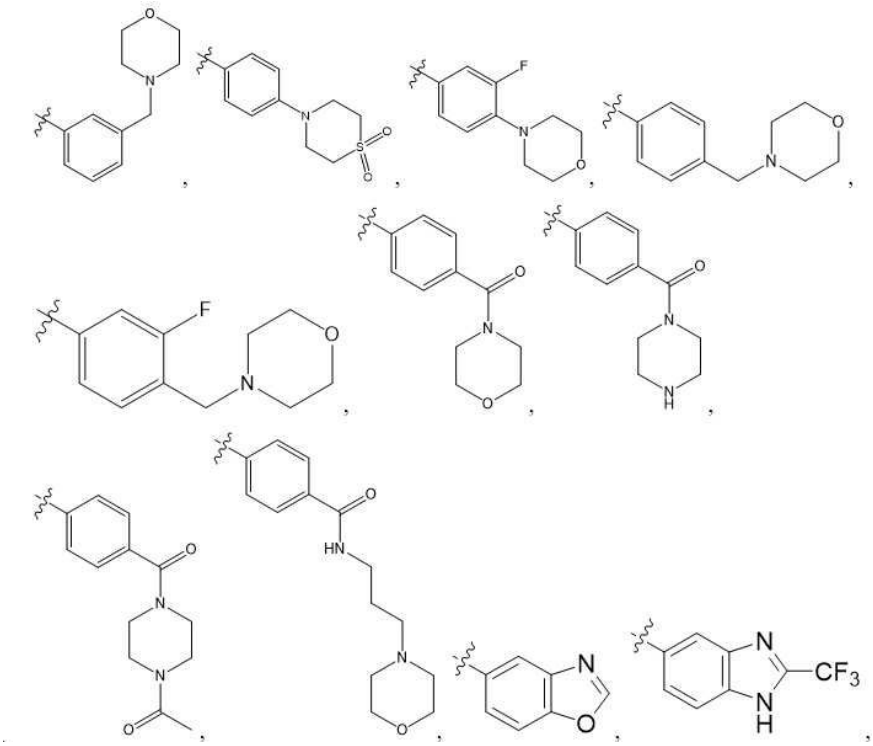
[0071]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

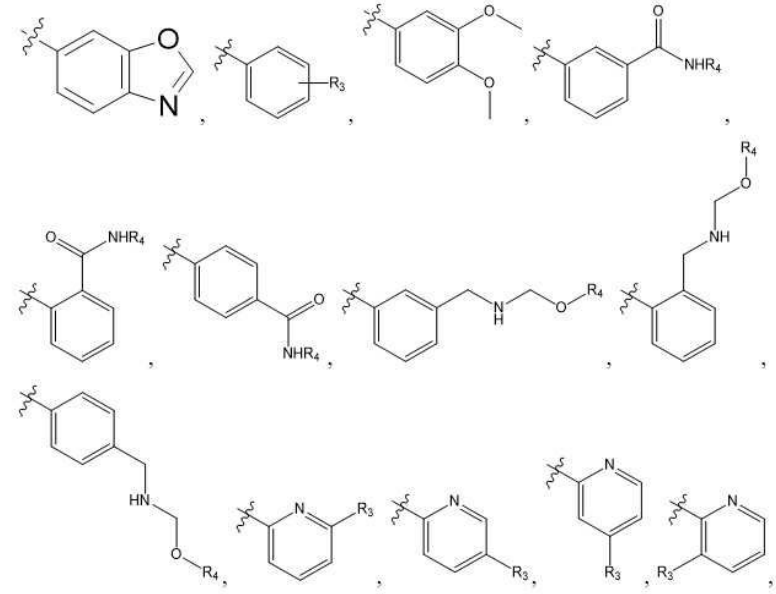
[0072] 일부 구현예에서, R1은 아릴 또는 헤테로아릴 고리이다.

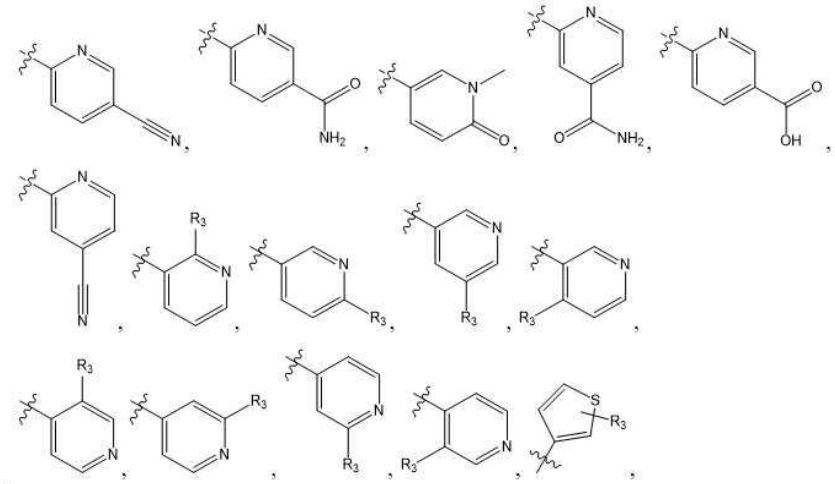
[0073] 일부 구현예에서, R1은 수소, 할로겐(예를 들어, 불소, 브롬, 요오드, 및 염소),  ,  ,  ,  ,

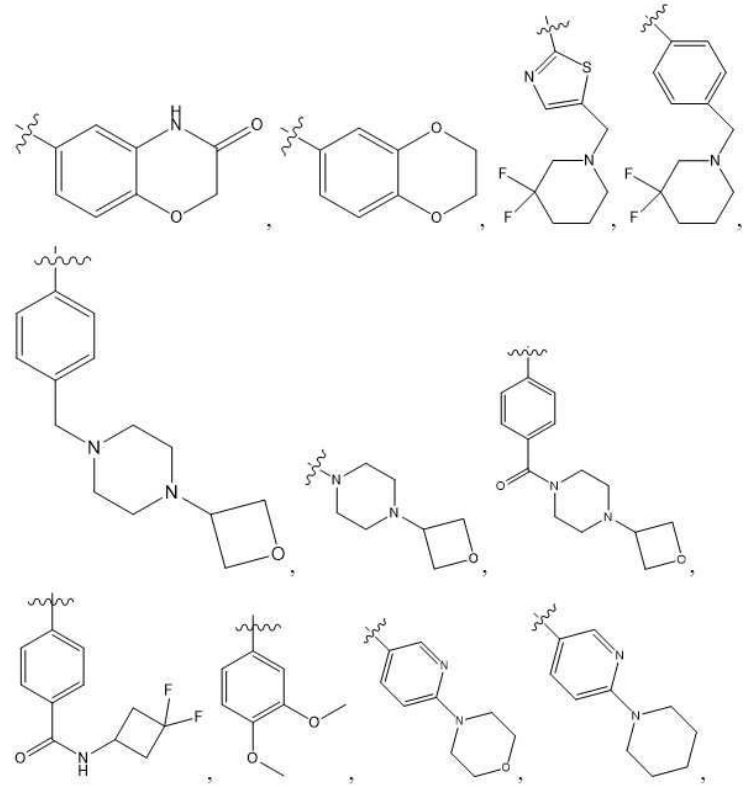
[0074]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

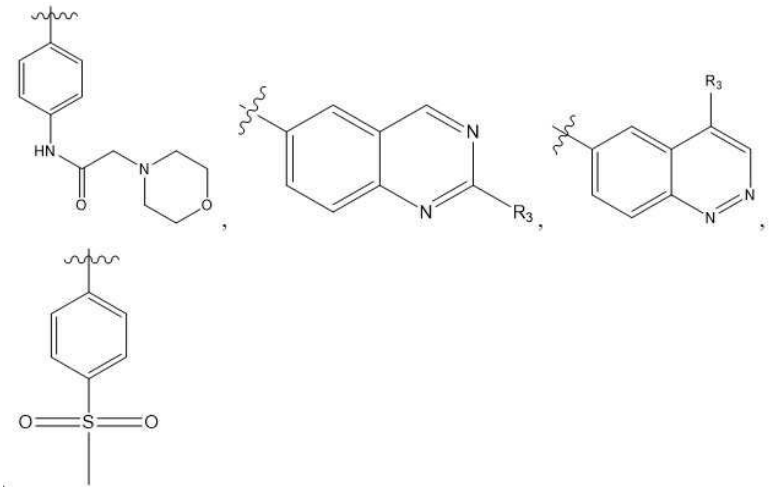
[0075] 

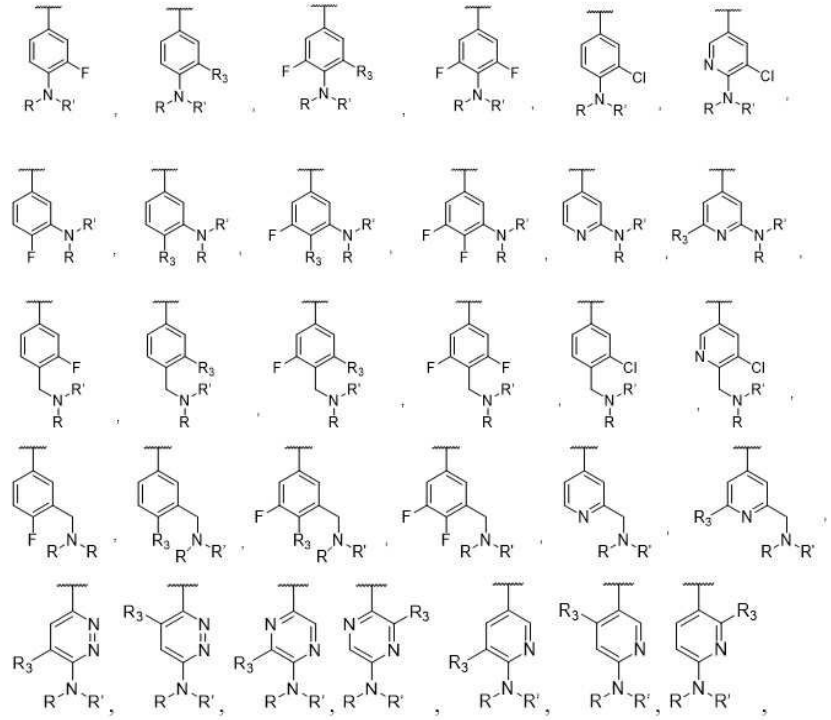
[0076] 

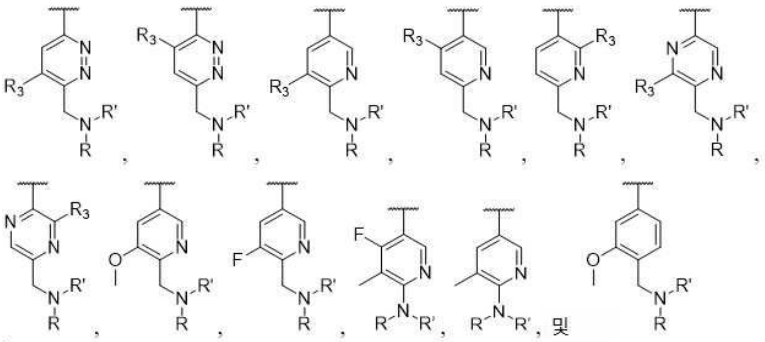
[0077] 

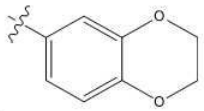
[0078] 

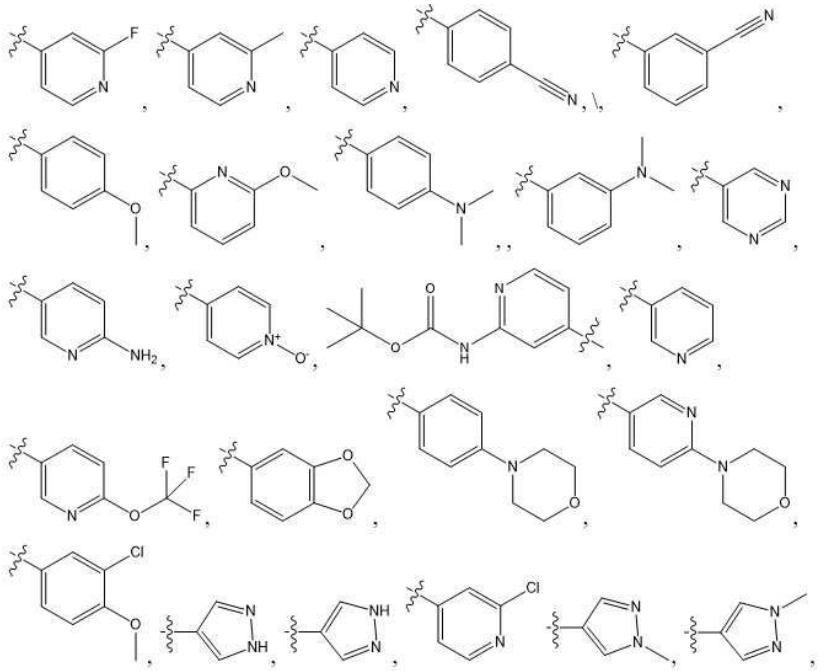
[0079] 

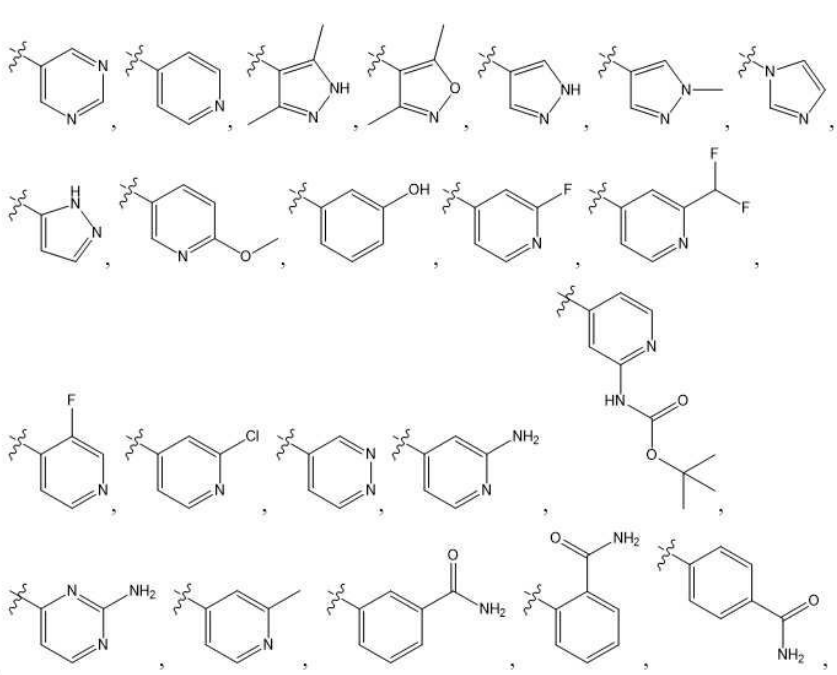
[0080] 

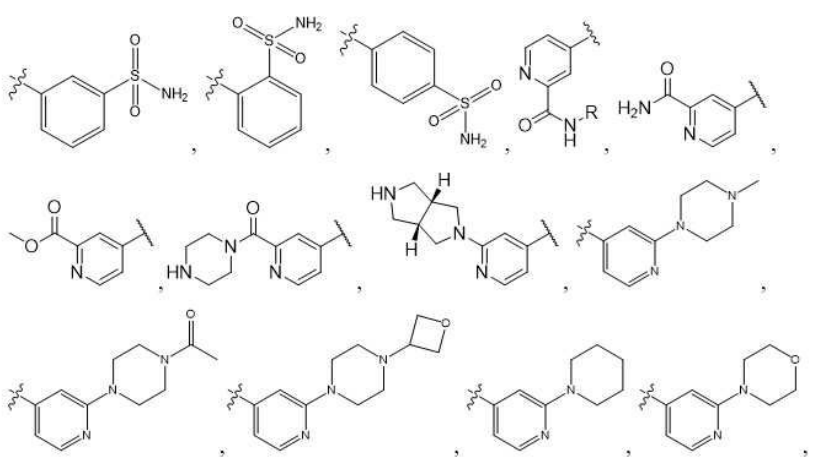
[0081] 

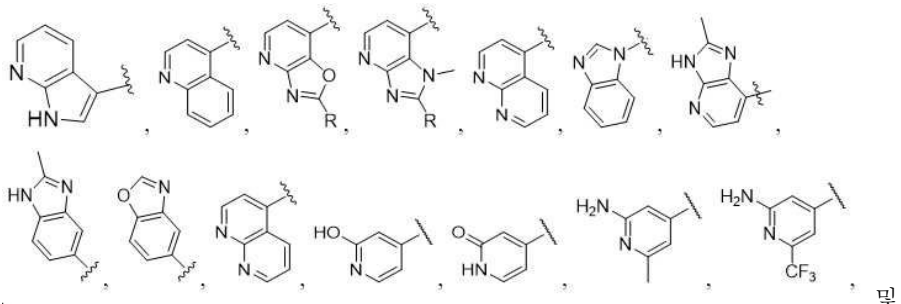
[0082]  로부터 선택된다.

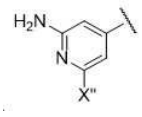
[0083] 일부 구현예에서, R2는 수소, 할로겐(예를 들어, 불소, 브롬, 요오드, 및 염소), 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴,  ,

[0084] 

[0085] 

[0086] 

[0087]  및

[0088]  로부터 선택되고;

[0089] 이때 X"는 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 시아노 기로부터 선택된다.

[0090] 일부 구현예에서, R, R' 및 R"는 수소, 할로겐(예를 들어, 불소, 브롬, 염소, 및 요오드), 디할로겐(디불소, 디브롬, 디염소, 및 디요오드), CF3, OCH3, CHF2H, OCF3, 메틸, 디메틸, 알콕시, 알킬설포닐, 시아노, 카복시, 에스테르, 아미도, 치환된 아미도, 설폰아미드, 치환된 설폰아미드, 메틸렌디옥시, 헤테로사이클릴 알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴 알킬 아미도, 에테르를 포함하는 친유성 모이어티, 2급 아민과 생물학적 동배체인 헤테로사이클로알킬기로 이루어진 2급 또는 3급 아민 모이어티(예를 들어, 모르폴린, 피페리딘, 및 피페라진)로부터 독립적으로 선택된다.

[0091] 일부 구현예에서, R3 및 R4는 수소, 할로겐(예를 들어, 불소, 브롬, 염소, 및 요오드), 메틸, 에틸, 및 메톡시로부터 독립적으로 선택된다.

[0092] 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 1-64이다.

[0093] 본 발명은 또한 본 발명의 임의의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0094] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 동물(예를 들어, 인간 및 수의학적 동물을 포함하되, 이에 국한되지 않는 포유류 환자)의 병든 세포, 조직, 장기, 또는 병리학적 상태 및/또는 질병 상태를 치료하는 데 사용된다. 이와 관련하여, 다양한 질병 및 병리가 본 발명의 방법 및 조성물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있다. 이러한 질병 및 상태의 비제한적인 예시적 목록에는 알츠하이머병, 다운 증후군, 헌팅턴병, 파킨슨병, 자가면역 질환, 암(예를 들어, 교모세포종, 전립선암, 전이성 유방암, 전이성 폐암, 다발성 골수종, 뇌의 이차 전이성 종양), 염증성 질환(예를 들어, 기도 염증), DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3 및/또는 CLK1, CLK2, CLK3 및 CLK4 활성과 관련된 모든 신경퇴행성 질환, 및 DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3 및/또는 CLK1, CLK2, CLK3 또는 CLK4 활성과 관련된 모든 유형의 암, 특히 WNT 신호전달의 교란(disruption)과 관련된 암이 포함되지만, 이에 국한되지는 않는다.

[0095] 본 발명의 일부 구현예는 본 발명의 화합물의 유효량과 적어도 하나의 추가 치료제(알츠하이머병, 다운 증후군, 헌팅턴병, 파킨슨병, 자가면역 질환, 염증성 질환(예를 들어, 기도 염증), DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3 및/또는 CLK1, CLK2, CLK3 또는 CLK4 활성과 관련된 모든 신경퇴행성 질환, 특히 WNT 신호전달의 교란과 관련된 질환을 치료하는 데 유용한 모든 제제를 포함하지만, 이에 국한되지 않음)를 투여하는 방법을 제공한다.

[0096] 본 발명의 범위에 포함되는 조성물에는 본 발명의 화합물을 의도된 목적을 달성하는 데 효과적인 양으로 포함한 모든 조성물이 포함된다. 개인마다 필요량은 다르지만, 각 성분의 최적 유효량 범위를 결정하는 것은 해당 분야의 기술 범위 내에 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 아폽토시스 유도에 반응하는 질환을 치료하고 있는 포유류의 체중 1kg당 하루에 0.0025 내지 50mg의 용량 또는 이와 동등한 양의 약제학적으로 허용되는 염으로 포유류, 예를 들어, 인간에게 경구 투여될 수 있다. 일 구현예에서는 이러한 질환을 치료, 개선 또는 예방하기 위해 약 0.01 내지 약 25mg/kg을 경구로 투여한다. 근육내 주사의 경우, 용량은 일반적으로 경구 용량의 약 절반이다. 예를 들어, 적절한 근육내 주사 용량은 약 0.0025 내지 약 25mg/kg, 또는 약 0.01 내지 약 5mg/kg일 것이다.

[0097] 단위 경구 용량은 약 0.01 내지 약 1000mg, 예를 들어, 약 0.1 내지 약 100mg의 화합물을 포함할 수 있다. 단위 용량은 각각 약 0.1 내지 약 10mg, 편리하게는 약 0.25 내지 50mg의 화합물 또는 이의 용매화물을 함유하는 하

나 이상의 정제 또는 캡슐로 하루에 한 번 이상 투여될 수 있다.

[0098] 국소 제형에서 이 화합물은 담체 1g당 약 0.01 내지 100mg의 농도로 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 화합물은 약 0.07 내지 1.0mg/ml, 예를 들어, 약 0.1 내지 0.5mg/ml, 일 구현예에서는 약 0.4mg/ml의 농도로 존재한다.

[0099] 본 발명의 화합물은, 화합물을 원료 화학물질로 투여하는 것 외에도, 적합한 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 제제의 일부로서 투여될 수 있으며, 상기 담체는 화합물을 약제학적으로 사용할 수 있는 제제로 가공하는 것을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함한다. 제제, 특히 경구 또는 국소적으로 투여될 수 있고 한 가지 유형의 투여에 사용될 수 있는 제제, 예를 들어, 정제, 서방형 로젠지 및 캡슐, 구강 청결제 및 구강 세정제, 젤, 액상 현탁액, 헤어 린스, 헤어 젤, 샴푸, 및 또한 좌약과 같이 직장으로 투여될 수 있는 제제, 뿐만 아니라 정맥내 주입, 주사, 국소 또는 경구 투여에 적합한 용액은 부형제와 함께 약 0.01 내지 99%, 일 구현예에서는 약 0.25 내지 75%의 활성 화합물(들)을 함유한다.

[0100] 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물의 유익한 효과를 경험할 수 있는 모든 환자에게 투여될 수 있다. 이러한 환자들 중 가장 대표적인 환자는 포유류, 예를 들어, 인간이지만, 본 발명이 이에 국한되는 것은 아니다. 다른 환자로는 수의학적 동물(소, 양, 돼지, 말, 개, 및 고양이 등)이 포함된다.

[0101] 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적 조성물은 의도된 목적을 달성하는 모든 수단에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 투여는 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 경피, 협측, 척추강내, 두개내, 비강내 또는 국소 경로를 통해 이루어질 수 있다. 대안적으로 또는 동시에 투여는 경구 경로를 통해 이루어질 수 있다. 투여되는 투여량은 수용자의 연령, 건강, 및 체중, 동시에 진행되는 치료의 종류(존재하는 경우), 치료 빈도, 및 원하는 효과의 특성에 따라 달라질 것이다.

[0102] 본 발명의 약제학적 제제는, 예를 들어, 통상적인 혼합, 과립화, 당의정 제조(dragee-making), 용해, 또는 동결건조 공정에 의해 그 자체로 공지된 방식으로 제조된다. 따라서, 경구용 약제학적 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 합하고, 선택적으로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 원하거나 필요한 경우, 적절한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물을 가공하여 정제를 얻음으로써 얻어질 수 있다.

[0103] 적합한 부형제로는 특히, 당류, 예를 들어, 락토오스 또는 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨, 셀룰로스 제제 및/또는 인산칼슘, 예를 들어 인산삼칼슘 또는 인산수소칼슘과 같은 충전제, 및 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐 피롤리돈을 사용한 전분 페이스트와 같은 결합제가 있다. 원하는 경우, 상기 언급된 전분, 및 또한 카복시메틸-전분, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천(agar) 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들어, 알긴산나트륨과 같은 붕해제가 첨가될 수 있다. 보조제는 주로 유동 조절제와 윤활제로, 예를 들어, 실리카, 활석, 스테아르산 또는 이의 염, 예를 들어, 스테아르산마그네슘 또는 스테아르산칼슘 및/또는 폴리에틸렌 글리콜이 있다. 당의정 코어에는, 원하는 경우, 위액에 저항성이 있는 적절한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위해, 농축된 당류 용액이 사용될 수 있으며, 상기 용액에는 선택적으로 아라비아검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물이 포함될 수 있다. 위액에 대한 저항성이 있는 코팅을 생성하기 위해, 아세틸셀룰로스 프탈레이트나 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스 프탈레이트와 같은 적합한 셀룰로오스 제제의 용액이 사용된다. 예를 들어, 식별을 위해 또는 활성 화합물의 용량 조합을 특징짓기 위해 정제 또는 당의정 코팅에는 염료나 안료가 첨가될 수 있다.

[0104] 경구로 사용될 수 있는 다른 약제학적 제제로는 젤라틴으로 제조된 푸시-핏 캡슐(push-fit capsule), 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예를 들어, 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의 밀봉된 캡슐이 포함된다. 푸시-핏 캡슐은 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 활석이나 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제, 및 선택적으로 안정제와 혼합될 수 있는 과립 형태의 활성 화합물을 포함할 수 있다. 연질 캡슐에서 활성 화합물은 일 구현예에서 지방 오일이나 유동 파라핀(liquid paraffin)과 같은 적절한 액체에 용해되거나 현탁된다. 또한, 안정제가 첨가될 수 있다.

[0105] 직장에 사용될 수 있는 가능한 약제학적 제제로는, 예를 들어, 하나 이상의 활성 화합물과 좌약 기제(suppository base)의 조합물로 이루어진 좌약이 포함된다. 적합한 좌약 기제로는, 예를 들어, 천연 또는 합성 트리글리세라이드 또는 파라핀 탄화수소가 있다. 또한, 활성 화합물과 기제의 조합물로 이루어진 젤라틴 직장 캡슐을 사용하는 것도 가능하다. 가능한 기제 재료로는, 예를 들어, 액상 트리글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 파라핀 탄화수소가 포함된다.

[0106] 비경구 투여에 적합한 제형으로는 수용성 형태의 활성 화합물 수용액, 예를 들어, 수용성 염 및 알칼리성 용액

이 포함된다. 또한, 활성 화합물의 현탁액을 적절한 유성 주사 현탁액으로 투여할 수도 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클로는 지방유, 예를 들어, 참기름, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들어, 에틸 올레에이트, 트리글리세라이드, 또는 폴리에틸렌 글리콜-400이 포함된다. 수성 주사 현탁액에는 현탁액의 점도를 증가시키는 물질이 포함될 수 있으며, 예를 들어, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 덱스트란이 포함된다. 선택적으로 현탁액에는 안정제가 포함될 수도 있다.

[0107] 본 발명의 국소 조성물은 일 구현예에서 적절한 담체를 선택하여 오일, 크림, 로션, 및 연고 등으로 제형화된다. 적합한 담체로는 식물성 또는 미네랄 오일, 백색 바세린(백색 연질 파라핀), 분지형 지방 또는 오일, 동물성 지방 및 고분자량 알코올(C_{12} 초과의 탄소수)이 포함된다. 담체는 활성 성분을 용해시킬 수 있는 담체일 수 있다. 원하는 경우, 색상이나 향기를 부여하는 제제뿐만 아니라 유화제, 안정제, 습윤제 및 항산화제가 또한 포함될 수 있다. 또한, 이러한 국소 제형에는 경피 침투 촉진제가 사용될 수도 있다. 이러한 촉진제의 예는 미국 특허 제3,989,816호 및 제4,444,762호에서 찾아볼 수 있으며, 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함되어 있다. 연고는 아몬드 오일과 같은 식물성 오일에 활성 성분을 녹인 용액을 따뜻한 연질 파라핀과 혼합한 후 혼합물을 냉각시켜 제형화될 수 있다.

[0108] 이러한 연고의 대표적인 예로는 중량 기준으로 약 30%의 아몬드 오일과 약 70%의 백색 연질 파라핀을 포함하는 연고가 있다. 로션은 프로필렌 글리콜이나 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적절한 고분자량 알코올에 활성 성분을 녹여 편리하게 제조될 수 있다.

[0109] 당업자라면 앞서 설명한 내용이 본 발명의 특정 바람직한 구현예를 상세하게 설명한 것일 뿐이라는 점을 쉽게 알 수 있을 것이다. 위에 기술된 조성물 및 방법에 대한 다양한 수정(modification) 및 변경(alteration)은 당해 기술 분야에서 이용 가능한 전문지식을 사용하여 쉽게 달성할 수 있으며, 이는 본 발명의 범위 내에 있다.

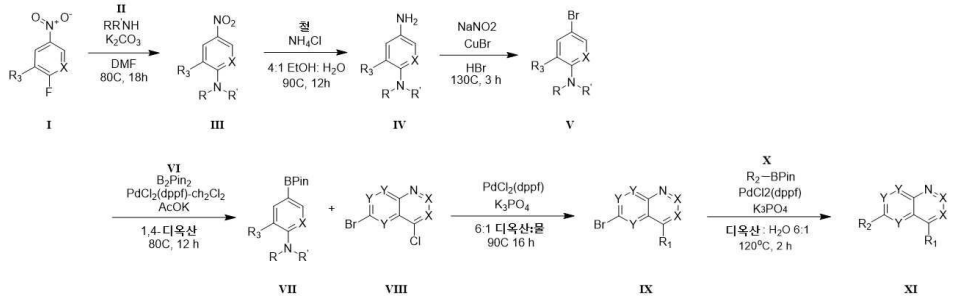
[0110] **실시예**

[0111] 다음의 실시예는 본 발명의 화합물, 조성물, 및 방법을 예시하는 것으로서, 이에 한정되는 것은 아니다. 임상 치료에서 일반적으로 발생하는 다양한 조건 및 파라미터에 대한 기타 적절한 수정 및 적응(adaptation)은 당업자에게 자명한 것으로, 이는 본 발명의 사상 및 범위 내에 있다.

[0112] **실시예 Ⅰ.**

[0113] 이 실시예는 본 발명의 화합물에 대한 합성 및 특성화 정보를 제공한다.

[0114] **화학식 Ⅰ**

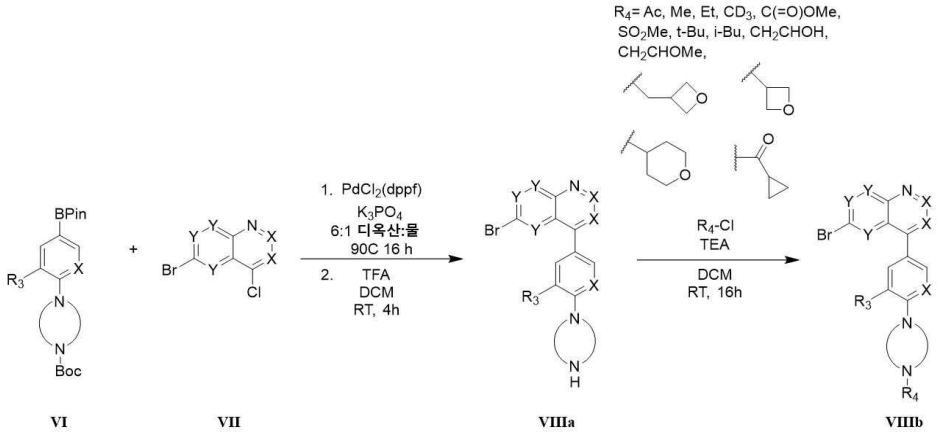


반응식 1

[0115]

[0116] 반응식 1은 상업적으로 입수가능한 니트로벤젠과 니트로피리딘(I)으로부터 일반 생성물(XI)의 합성을 설명한다. 반응식의 첫 번째 단계는 상업적으로 입수가능한 아민(II)을 사용한 S_NAr 반응으로 화합물 (III)을 제공하는 것이다. 치환된 니트로벤젠은 베캄프(Bechamp) 방식 반응으로 환원되어 아닐린(IV)을 생성할 수 있다. 아닐린은 이후 샌드마이어(Sandmeyer) 반응을 통해 (헤테로)아릴 브로마이드(V)로 전환된다. (헤테로)아릴 브로마이드(V)는 미야우라 보릴화(Miyaura borylation)에 사용되어 피나콜 보론산 에스테르(VII)를 생성한다. 보론산 에스테르는 스즈키 반응에서 폴리할로겐화된 헤테로사이클(VIII)과 결합하여 R_1 치환된 헤테로사이클(IX)을 생성하고, 이는 추가 스즈키(Suzuki) 반응에서 반응하여 R_2,R_1 치환된 헤테로사이클(XI)을 생성한다.

[0117] 일부 구현예에서, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 반응식 2에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다.

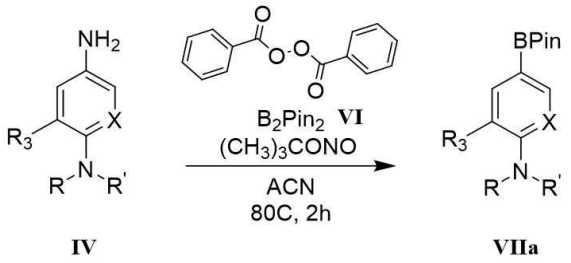


반응식 2

[0118]

[0119] 반응식 2는 상업적으로 입수가능하거나 쉽게 제조되는 (헤테로)아릴 피나콜 보로네이트(VI)와 폴리할로겐화된 바이사이클릭 헤테로아릴을 사용하여 스즈키 반응으로 제조한 다음 산 매개된 탈보호 과정를 거쳐 추가로 작용화하여 일반 중간체(VIIIb)를 생성할 수 있는 고급 중간체(advance intermediate)(VIIIb)의 합성을 설명한다.

[0120] 일부 구현예에서, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 반응식 3에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다.

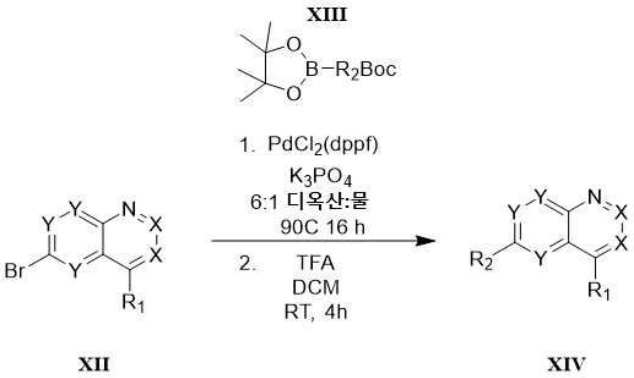


반응식 3

[0121]

[0122] 반응식 3은 아닐린(IV)을 사용한 샌드마이어-유형 보릴화를 통해 보론산 피나콜 에스테르(VIIa)를 제조하는 과정을 설명한다.

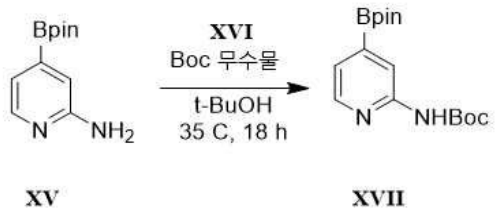
[0123] 일부 구현예에서, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 반응식 4에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다.



반응식 4

[0124]

[0125] 반응식 4는 스즈키 커플링을 통한 생성물(XIV)의 합성과 그 후 산 매개된 탈보호 과정을 설명하고 있다.



XV XVII

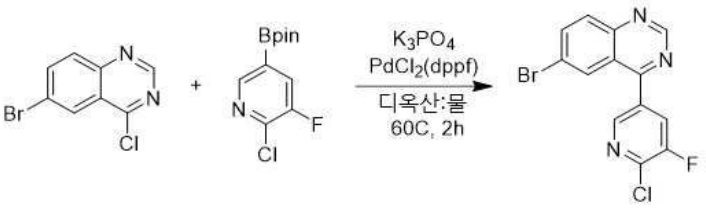
반응식 5

[0126]

[0127] 중간체 3급-부틸 (4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카바메이트(XVII)의 제조는 반응식 5에 도시되어 있다.

[0128] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(XV)(206 mg, 1당량, .937 mmol)을 아르곤 분위기 하에 t-BuOH(4.5 mL)에서 교반하였다. 10분 후 t-BuOH 6.5 mL 중의 디-3급-부틸 데카보네이트(XVI)(225 mg, 221 μL, 1.1당량, 1.03 mmol)를 반응 플라스크에 서서히 첨가하였다. 플라스크를 아르곤 하에 10분 더 두었다. 그 다음 반응물을 35℃의 오일욕에 18시간 동안 두었다. 반응이 완료되면 반응물을 냉각시키고, 진공 하에 용매를 제거했다. 조 물질을 물에서 5분 동안 교반한 다음 여과를 통해 수집하여 3급-부틸 (4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카바메이트(XVII)(300 mg, 937 μmol, 99%)를 흰색 고형물로 생성했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.20 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.24 (s, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 153.22, 152.67, 147.91, 123.13, 117.53, 84.80, 80.05, 28.49, 25.11.

[0129] 중간체 6-브로모-4-(6-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)퀴나졸린(XX)의 제조는 아래 반응식 6에 도시되어 있다.



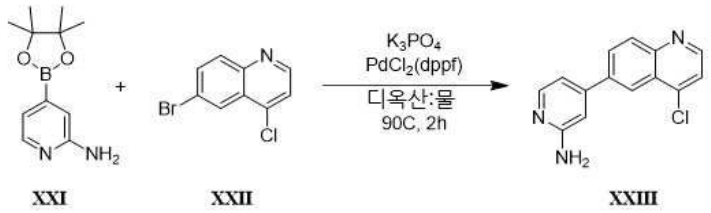
XVIII XIX XX

반응식 6

[0130]

[0131] 100-mL-둥근 병에 든 6-브로모-4-클로로퀴나졸린(XVIII)(284 mg, 2당량, 1.17 mmol), 2-클로로-3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(XIX)(150 mg, 1당량, 583 μmol), 및 인산 삼칼륨(185 mg, 1.5당량, 874 μmol) 및 PdCl2(dppf)(46 mg, 0.1당량, 58.3 μmol)를 1,4-디옥산(20 mL) 및 물(3.3 mL)에 녹인 혼합물을 아르곤 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(40 ml)로 희석하고, 포화된 중탄산나트륨(10 ml)과 식염수(10 ml)로 세척했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 상태에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(40g 실리카겔, EtOAc/Hex = 0-100% 용리액)로 정제하여 생성물인 6-브로모-4-(6-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)퀴나졸린(XX)(152 mg, 449 μmol, 77%)을 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 162.52, 155.04, 149.55, 146.03, 138.59, 134.18, 131.04, 128.97, 127.18, 124.29, 122.29.

[0132] 중간체 4-(4-클로로퀴놀린-6-일)피리딘-2-아민(**XXIII**)의 제조는 아래 반응식 **7**에 도시되어 있다.

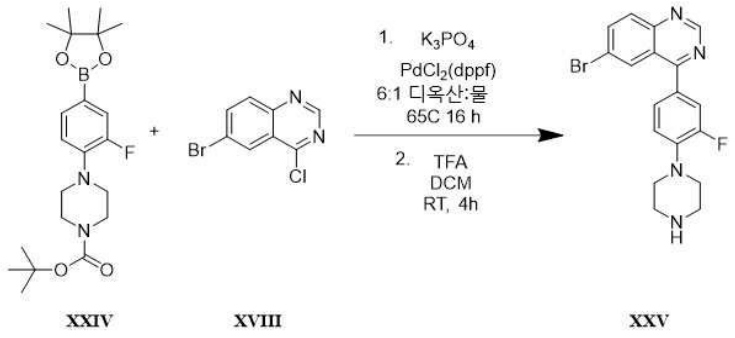


반응식 7

[0133]

[0134] 6-브로모-4-클로로퀴놀린(**XXI**)(485 mg, 1당량, 2.000 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(**XXI**)(440 mg, 1당량, 2.000 mmol), 인산칼륨(637 mg, 1.5당량, 3.000 mmol), 및 PdCl2(dppf)(158 mg, 0.1당량, 200.0 μmol)를 1,4-디옥산(0.8 mL) 및 물(0.1 mL)에 녹인 혼합물을 아르곤 분위기 하에 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(10 ml)로 희석하고, 물(5 ml)로 세척했다. 수용액을 에틸 아세테이트(10 ml)로 세척했다. 합한 유기층을 식염수(10 ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 상태에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(24g, 에틸 아세테이트/MeOH = 0 10 10%)로 정제하여 4-(4-클로로퀴놀린-6-일)피리딘-2-아민(**XXIII**)(381 mg, 1.49 mmol, 75%)을 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 256. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.58 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.98 (brs, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 159.11, 150.35, 149.12, 149.03, 148.81, 142.92, 138.02, 130.60, 129.28, 126.53, 122.26, 121.80, 112.84, 106.70.

[0135] 중간체 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(**XXV**)의 제조는 아래 반응식 **8**에 도시되어 있다.



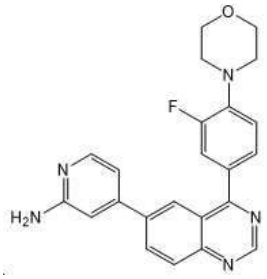
반응식 8

[0136]

[0137] 바이알에 6-브로모-4-클로로퀴나졸린(**XVIII**)(2.10 g, 1당량, 8.61 mmol), 3급-부틸 4-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트(**XXIV**)(3.50 g, 1당량, 8.61 mmol), PdCl2dppf(315 mg, .05당량, 431 μmol), K3PO4(5.49 g, 3당량, 25.8 mmol)를 넣고 10분 동안 퍼지하였다. 바이알에 디옥산(72 mL), 물(12 mL)(6:1)을 넣고 추가로 10분 동안 퍼지하였다. 반응물을 65℃의 오일욕에 16시간 동안 두었다. 반응이 완료되면, 반응물을 냉각시키고, DCM(19 mL)으로 희석하고, 바이알에 2,2,2-트리플루오로아세트산(7.28 g, 4.890 mL, 20당량, 63.85 mmol)을 넣었다. 상기 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 4시간 교반 후, 상기 혼합물을 DCM에 붓고, 물로 세척하여 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(**XXV**)(1.56 g, 1당량, 3.193 mmol) 고형물을 황색 고형물로 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 388. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.18 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.07 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.84 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.03 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 167.13, 159.24, 156.49, 154.87, 154.32, 151.19, 149.06, 148.71, 138.37, 132.74, 129.65,

126.87, 124.97, 123.38, 122.99, 118.84, 117.93, 112.59, 106.76, 50.40, 45.96

[0138] **실시예 1.1: 4-(4-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(1)의 제조**

[0139] 

[0140] **단계 A. 4-(4-브로모-2-플루오로페닐)모르폴린의 제조.**

[0141] 3-플루오로-4-모르폴리노아닐린(5g, 30 mmol)과 48% HBr(50 ml)의 혼합물을 0℃에서 교반하고, 상기 용액에 물(50 ml)에 녹인 $NaNO_2$(5g, 80 mmol)를 적가하고 30분 더 교반하였다. 상기 반응 용액에 CuBr(8g, 50 mmol)을 가하고, 생성된 혼합물을 130℃에서 3시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 상기 용액에 NaOH(5.0 N, 50 ml)를 가하고 에틸 아세테이트(150 ml)로 추출했다. 상기 용액을 셀라이트(Celite)로 여과하여 녹색을 띠는 구리염을 제거했다. 여액 내의 유기층은 분리 깔때기를 통해 추가로 수집되었다. 수용액은 에틸 아세테이트(60 ml)로 세척했다. 합한 유기층을 식염수(10 ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 상태에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔(액체, 80g, 헥산 중 0-60% 에틸 아세테이트 용리액)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 259.

[0142] **단계 B. 4-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린의 제조.**

[0143] 1,4-디옥산(50 ml)에 녹인 4-(4-브로모-2-플루오로페닐)모르폴린(5 g, 1당량, 0.02 mol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(8 g, 1.7당량, 0.03 mol), 아세트산칼륨(6 g, 3당량, 0.06 mol), 및 PdCl2(dppf)(1 g, 0.1당량, 2 mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 120℃에서 2.5시간 동안 가열하였다. (참고: 생성물과 출발 물질은 TLC 플레이트 분석에 의해 극성이 유사하며, 헥산 중의 20% 에틸 아세테이트는 0.3 Rf 값을 나타내며, 요오드 지시약은 다르게 염색된 색상을 보여준다). 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(100 ml)로 희석한 후, 물(50 ml)로 세척했다. 수용액을 에틸 아세테이트(80 ml)로 세척하고, 합한 유기층을 셀라이트로 여과했다(물과 혼합된 암적색으로 인해). 유기층을 수집하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 상태에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다 (참고: 약한 진공 시스템으로 인해 잔류물에는 KOAc로부터 생성된 HOAc를 다량 함유하고 있었다). 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(80g, 헥산 중 0 내지 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 4-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린(6g, 20 mmol)을 흰색 고형물로 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 307.

[0144] **단계 C. 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)모르폴린의 제조.**

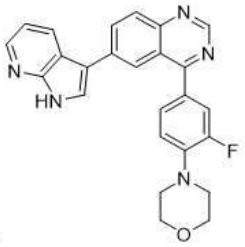
[0145] 6-브로모-4-클로로퀴나졸린(595 mg, 1.5당량, 2.44 mmol), 4-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린(500 mg, 1당량, 1.63 mmol), $PdCl_2$(dppf)(128 mg, 0.1당량, 163 μmol), 및 인산삼칼륨(518 mg, 1.50당량, 2.44 mmol)을 1,4-디옥산(6 mL) 및 물(1 mL)에 녹인 혼합물을 아르곤 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 용액을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(20 ml)로 희석하고, 물(5 ml) 및 식염수(5 ml)로 세척했다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 상태에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(12g, DCM 중 0-10% MeOH 용리액)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 그러나 TLC 플레이트 분석에 따르면 해당 분획은 순수하지 않았다. 따라서, 합한 분획을 증발시킨 후 MeOH(5-10 ml)로 추가로 세척하고, 여과하여 순수한 생성물을 수집했다. 이 과정을 한 번 더 반복하여 나머지 생성물을 수집했다. 생성물을 합하여 황색 고형물 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)모르폴린(338 mg, 871 μmol, 53 %)을 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 389.

[0146] **단계 D. 4-(4-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민 (1)의 제조.**

[0147] A mixture of 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)모르폴린(115 mg, 1당량, 296 μmol), 3급-부틸(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카바메이트(104 mg, 1.1당량, 326 μmol), 인산

칼륨(94 mg, 1.5당량, 444 μmol), 및 $PdCl_2$(dppf)(23 mg, 0.1당량, 29.6 μmol)를 1,4-디옥산(6 mL) 및 물 (1 mL)에 녹인 혼합물 용액을 아르곤 분위기 하에 110℃에서 2시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 ml)로 희석하고, 물(10 ml)로 세척했다. 수성 층을 에틸 아세테이트(20 ml)로 세척했다. 합한 유기층을 식염수(20 ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 상태에서 증발시켜 갈색 고형물을 얻었다. 조 생성물을 DCM(2 ml)에 용해시키고, 실리카겔(24g, DCM 중 0-10% MeOH 용리액)에 로딩하여 원하는 생성물인 3급-부틸 (4-(4-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-일)카바메이트(96 mg, 0.19 mmol, 65%)를 얻었고, 이를 그대로 사용하여 DCM(3 mL)에 녹인 2,2,2-트리플루오로아세트산(1.5 g, 1.0 mL, 75 당량, 13 mmol)과 함께 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 ml)로 희석하고, 1N NaOH(20 ml), 및 식염수(20 ml)로 세척했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 상태에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 상기 플라스크에 TFA(0.24 mL):DCM(.71 mL), (1:3 v/v)을 가하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응물을 DCM으로 희석하고, 1N NaOH(물 100 mL 중 NaOH 4.5 g)로 염기성화하고, H_2O, 식염수로 세척하고, 유기층을 Na2SO4로 건조시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후 정제된 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 0-5%)로 정제하여 4-(4-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민을 황색 고형물로 얻었다(46.3 mg, 63% 수율, 98% 순도). Mp 184-186℃. LCMS $[M+H]^+$ = 402. ^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.39 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.57 (dt, *J* = 5.2, 2.1 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 3H), 3.98 - 3.81 (m, 4H), 3.26 (m, 4H). ^{13}CNMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.96, 158.63, 156.20, 154.23, 151.36, 149.63, 147.36, 141.95, 137.94, 132.47, 130.67, 129.90, 126.78, 124.98, 122.94, 118.49, 118.16, 112.54, 107.05, 66.87, 50.49.

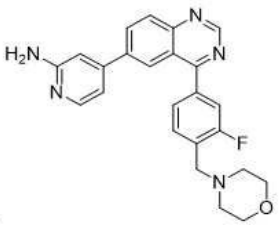
[0148] **실시예 1.2: 4-(4-(6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)모르폴린(2)의 제조.**

[0149] 

[0150] **단계 A. 4-(4-(6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)모르폴린(2)의 제조.**

[0151] 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. MP = 264-270℃. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.85 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.69 - 7.57 (m, 3H), 7.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 4H), 3.30 - 3.19 (m, 4H). 13C NMR (201 MHz, CDC13) δ 172.77, 167.13, 155.82, 155.51, 154.59, 151.58, 142.10, 137.15, 136.62, 133.56, 130.40, 130.27, 128.11, 127.31, 126.79, 123.07, 118.51, 118.18, 118.06, 115.28, 101.15, 66.86, 50.45.

[0152] **실시예 1.3: 4-(4-(3-플루오로-4-(모르폴리노메틸)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(3)의 제조.**

[0153] 

[0154] **단계 A. 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로벤질)모르폴린의 제조.**

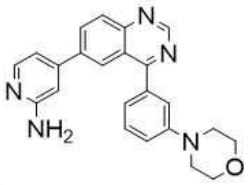
[0155] 3-플루오로-4-(4-모르폴리닐메틸)페닐보론산 피나콜 에스테르로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 C**에 기재

된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 (s, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (dd, *J* = 10.7, 1.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.67 - 2.51 (m, 4H).

[0156] **단계 B. 4-(4-(3-플루오로-4-(모르폴리노메틸)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(3)의 제조.**

[0157] 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로벤질)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 밝은 갈색 고형물로 단리하였다. MP = 110-116℃. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 2H), 8.16 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.57 (dd, *J* = 10.2, 1.4 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.78 (q, *J* = 5.9, 5.2 Hz, 4H), 3.74 (s, 2H), 2.65 - 2.51 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 167.07, 162.59, 160.13, 159.00, 154.96, 151.23, 148.85, 138.60, 137.80, 132.86, 131.84, 129.91, 127.00, 125.59, 124.59, 122.96, 116.95, 112.82, 106.70, 66.94, 55.47, 53.52.

[0158] **실시예 1.4: 4-(4-(3-모르폴리노페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(4)의 제조.**



[0159]

[0160] **단계 A. 4-(3-브로모페닐)모르폴린의 제조.**

[0161] 3-모르폴리노아닐린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 6.64 (ddd, *J* = 8.4, 2.5, 0.9 Hz, 0H), 6.51 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 4H), 3.00 - 2.90 (m, 4H).

[0162] **단계 B. 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린의 제조.**

[0163] 4-(3-브로모-페닐)-모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 주황색 오일로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 6.91 (ddd, *J* = 8.2, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 4H), 3.10 - 2.97 (m, 4H), 2.94 (s, 1H), 1.19 - 1.06 (m, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 150.58, 129.55, 128.55, 126.66, 121.94, 118.92, 83.28, 66.80, 49.46, 24.65.

[0164] **단계 C. 4-(3-(6-브로모퀴나졸린-4-일)페닐)모르폴린의 제조.**

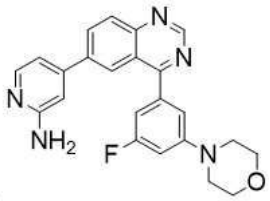
[0165] 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 372. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 4H), 3.30 - 3.22 (m, 4H).

[0166] **단계 D. 4-(4-(3-모르폴리노페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(4)의 제조.**

[0167] 4-(3-(6-브로모퀴나졸린-4-일)페닐)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색/주황색 고형물로 단리하였다. MP = 100-105℃. LCMS $[M+H]^+$ = 384. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 9.37 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 4H), 3.28 - 3.21 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 169.25, 158.80, 155.81, 155.05, 151.79, 151.15, 149.18,

148.34, 137.98, 137.81, 132.53, 129.71, 129.38, 125.30, 123.30, 121.46, 117.36, 116.53, 112.68, 106.66, 66.83, 49.02.

[0168] **실시예 1.5: 4-(4-(3-플루오로-5-모르폴리노페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(5)의 제조.**



[0169]

[0170] **단계 A. 4-(3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린의 제조.**

[0171] 4-(3-브로모-5-플루오로페닐)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 흰색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 (s, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.66 (dt, *J* = 12.1, 2.5 Hz, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 4H), 3.18 (dd, *J* = 6.0, 3.8 Hz, 4H), 1.32 (s, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.46, 162.51, 152.49, 117.04, 111.94, 105.32, 84.06, 66.75, 48.99, 24.86.

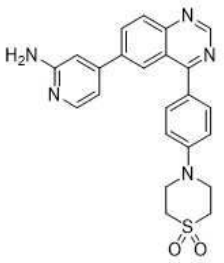
[0172] **단계 B. 4-(3-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-5-플루오로페닐)모르폴린의 제조.**

[0173] 4-(3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 388. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.59 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.11 (dt, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 4H), 3.52 - 3.46 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.87, 164.61, 162.66, 154.64, 153.10, 149.69, 138.64, 137.55, 130.72, 128.91, 124.01, 121.90, 112.04, 107.67, 103.94, 66.57, 48.58.

[0174] **단계 C. 4-(4-(3-플루오로-5-모르폴리노페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(5)의 제조.**

[0175] 4-(3-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-5-플루오로페닐)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. MP = 130-135℃. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.55 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 1H), 7.05 (dd, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.96 (dt, *J* = 11.9, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.43 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 168.11, 164.56, 162.61, 158.94, 154.90, 153.28, 153.19, 151.11, 148.92, 139.13, 139.06, 138.40, 132.82, 129.80, 124.76, 123.09, 112.65, 111.99, 111.97, 107.77, 106.61, 103.83, 66.60, 48.50.

[0176] **실시예 1.6: 4-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)페닐)티오모르폴린 1,1-디옥사이드(6)의 제조.**



[0177]

[0178] **단계 A. 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2 일)페닐)티오모르폴린 1,1-디옥사이드의 제조.**

[0179] 4-(4-브로모페닐)티오모르폴린 1,1-디옥사이드로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 흰색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.00 - 3.76 (m, 4H), 3.18 - 2.98 (m, 4H), 1.31 (s, 12H), 1.24 (d, *J* = 3.1 Hz, 8H), 1.21 (s,

4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 149.15, 136.76, 114.50, 83.67, 83.11, 75.08, 50.35, 46.79, 24.85, 24.55.

[0180] **단계 B. 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)페닐)티오모르폴린 1,1-디옥사이드의 제조.**

[0181] 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)티오모르폴린 1,1-디옥사이드로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.12 - 3.95 (m, 4H), 3.23 - 3.12 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.70, 154.44, 149.93, 148.63, 137.23, 131.80, 130.59, 129.15, 128.08, 124.34, 121.68, 115.19, 50.63, 46.48.

[0182] **단계 C. 4-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)페닐)티오모르폴린 1,1-디옥사이드(6)의 제조.**

[0183] 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)페닐)티오모르폴린 1,1-디옥사이드로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 9.1, 7.3 Hz, 1H), 8.32 - 8.01 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.72 (dt, *J* = 8.9, 6.9 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.08 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.98-3.91 (m, 4H), 3.24 - 3.05 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 167.47, 166.86, 160.82, 155.24, 154.62, 149.41, 145.48, 140.28, 138.39, 133.86, 132.82, 132.21, 128.66, 122.02, 116.18, 115.37, 112.88, 110.60, 108.94, 106.01, 50.13, 46.81.

[0184] **실시예 1.7: 4-(4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(7)의 제조.**



[0185]

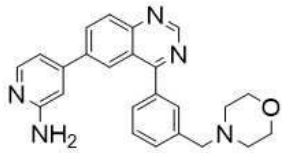
[0186] **단계 A. 6-브로모-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린의 제조.**

[0187] 1-메틸-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ δ 9.46 (s, 1H), 8.52 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 3.59 - 3.54 (m, 4H), 2.81 - 2.76 (m, 4H), 2.55 (s, 3H).

[0188] **단계 B. 4-(4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(7)의 제조.**

[0189] 6-브로모-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 397. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.07 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.42 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.68 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 168.16, 155.11, 152.42, 151.31, 137.68, 132.18, 131.59, 129.63, 127.32, 125.44, 123.12, 115.12, 114.99, 112.76, 110.84, 54.70, 47.70, 45.88

[0190] **실시예 1.8: 4-(4-(3-(모르폴리노메틸)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(8)의 제조.**



[0191]

[0192] **단계 A. 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)모르폴린의 제조.**

[0193] 4-(3-브로모벤질)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 주황색 오일로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (dd, *J* = 4.9, 2.6 Hz, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 3.62 (q, *J* = 6.8, 5.7 Hz, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.38 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 1.30 (d, *J* = 3.4 Hz, 13H), 1.25 (s, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 136.16, 135.82, 133.86, 132.43, 127.72, 83.75, 66.63, 63.15, 53.32, 24.61.

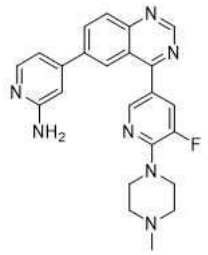
[0194] **단계 B. 4-(3-(6-브로모퀴나졸린-4-일)벤질)모르폴린의 제조.**

[0195] 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 갈색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 386. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 3.73 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.59 - 2.42 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 167.44, 154.86, 149.81, 138.52, 137.25, 136.55, 131.22, 130.77, 130.59, 129.19, 128.91, 128.85, 124.18, 121.59, 66.90, 63.01, 53.59.

[0196] **단계 C. 4-(4-(3-(모르폴리노메틸)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(8)의 제조.**

[0197] 4-(3-(6-브로모퀴나졸린-4-일)벤질)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황갈색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.12 - 8.09 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.68 (m, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 6.86 (dd, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.70 - 3.65 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.46 (s, 1H), 2.51 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 168.77, 158.88, 155.04, 151.16, 149.18, 148.42, 138.40, 138.19, 136.95, 132.63, 131.21, 130.69, 129.79, 128.93, 128.84, 125.13, 123.26, 112.63, 106.60, 66.86, 63.09, 53.54.

[0198] **실시예 1.9: 4-(4-(5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(9)의 제조.**



[0199]

[0200] **단계 A. 6-브로모-4-(5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)퀴나졸린의 제조.**

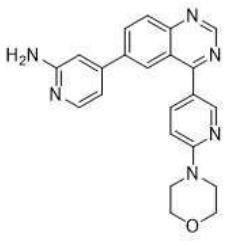
[0201] 6-브로모-4-(6-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)퀴나졸린(**XX**)(223 mg, 1당량, 659 μmol), 1-메틸피페라진(198 mg, 0.2 mL, 3당량, 1.98 mmol), 및 탄산칼륨(182 mg, 2당량, 1.32 mmol)을 THF(10 ml)에 녹인 혼합물을 80℃에서 48시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(20 ml)로 희석하고, 식염수(20 ml)로 세척했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 상태에서 증발시켜 6-브로모-4-(5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)퀴나졸린(175 mg, 435 μmol, 66%)을 추가 정제 없이 얻었다.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 14.6, 1.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 4H), 2.43 - 2.38 (m, 4H), 2.17 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 163.21, 155.06, 150.04, 149.78, 147.57, 144.73, 137.84, 131.40, 129.16, 125.00, 123.72, 121.45, 95.47, 55.16, 47.32, 46.27.

[0202] **단계 B. 4-(4-(5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(9)의 제조.**

[0203] 6-브로모-4-(5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)퀴나졸린(85 mg, 1당량, 0.21 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(56 mg, 1.2당량, 0.25 mmol), 인산칼륨(67 mg, 1.5당량, 0.32 mmol), 및 PdCl2(dppf)(17 mg, 0.1당량, 21 μmol)를 1,4-디옥산(0.8 mL) 및 물(0.1 mL)에 녹인 혼합물을 아르곤 분위기 하에 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(10 ml)로 희석하고, 물(5 ml)로 세척했다. 수용액을 에틸 아세테이트(10 ml)로 세척했다. 합한 유기층을 식염수(10 ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 상태에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 pre-HPLC(5-95% ACN)로 정제하여 4-(4-(5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(**9**) (38 mg, 91 μmol, 43%)을 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.59 - 3.54 (m, 4H), 2.42 - 2.36 (m, 4H), 2.17 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 164.40, 161.05, 155.08, 150.88, 149.98, 149.63, 149.25, 147.46, 144.84, 138.71, 133.33, 129.74, 125.27, 124.73, 124.40, 122.88, 110.79, 106.08, 55.17, 47.31, 46.48

[0204] **실시예 1.10: 4-(4-(6-모르폴리노피리딘-3-일)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(10).**



[0205]

[0206] **단계 A. 4-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)모르폴린의 제조.**

[0207] 4-(5-브로모피리딘-2-일)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 흰색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.88 - 3.68 (m, 4H), 3.61 - 3.46 (m, 4H), 1.26 (s, 6H), 1.18 (s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 160.48, 154.95, 143.66, 113.75, 105.68, 83.40, 66.82, 45.20, 24.55.

[0208] **단계 B. 4-(5-(6-브로모퀴나졸린-4-일)피리딘-2-일)모르폴린의 제조.**

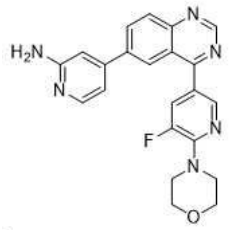
[0209] 4-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 1H), 7.95 (s, 2H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 4H), 3.75 - 3.65 (m, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 164.84, 159.41, 154.85, 149.85, 149.509, 139.37, 137.20, 130.73, 128.68, 123.95, 121.97, 121.53, 106.57, 66.62, 45.27.

[0210] **단계 C. 4-(4-(6-모르폴리노피리딘-3-일)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(10)의 제조.**

[0211] 4-(5-(6-브로모퀴나졸린-4-일)피리딘-2-일)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.79 (d, J = 14.0 Hz,2H), 3.99 - 3.77 (m, 6H), 3.79 - 3.64 (m, 6

H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 163.57, 154.90, 149.92, 148.09, 144.49, 137.60, 130.58, 128.32, 124.62, 124.45, 124.25, 123.89, 121.99, 67.24, 47.47.

[0212] **실시예 1.11: 4-(4-(5-플루오로-6-모르폴리노피리딘-3-일)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(11).**

[0213] 

[0214] **단계 A. 4-(3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)모르폴린의 제조.**

[0215] 4-(5-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 흰색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (dt, *J* = 20.8, 10.4 Hz, 1H), 3.90 - 3.69 (m, 4H), 3.67 - 3.48 (m, 4H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 149.45, 148.26, 128.44, 83.79, 83.53, 67.02, 47.92, 25.02, 24.86.

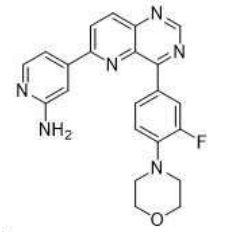
[0216] **단계 B. 4-(5-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-3-플루오로피리딘-2-일)모르폴린의 제조.**

[0217] 4-(3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.79 (d, *J* = 14.0 Hz,2H), 3.99 - 3.77 (m, 6H), 3.79 - 3.64 (m, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 163.57, 154.90, 149.92, 148.09, 144.49, 137.60, 130.58, 128.32, 124.62, 124.45, 124.25, 123.89, 121.99, 67.24, 47.47.

[0218] **단계 C. 4-(4-(5-플루오로-6-모르폴리노피리딘-3-일)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(11)의 제조.**

[0219] 4-(3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.79 (d, *J* = 14.0 Hz,2H), 3.99 - 3.77 (m, 6H), 3.79 - 3.64 (m, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 163.57, 154.90, 149.92, 148.09, 144.49, 137.60, 130.58, 128.32, 124.62, 124.45, 124.25, 123.89, 121.99, 67.24, 47.47.

[0220] **실시예 1.12: 4-(4-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)피리딘-2-아민(12).**

[0221] 

[0222] **단계 A. 4-(4-(6-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-플루오로페닐)모르폴린의 제조.**

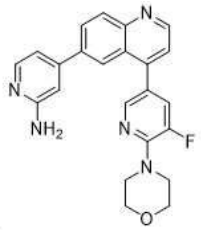
[0223] 4-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.51 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 14.9, 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.21 - 3.91 (m, 4H), 3.55 - 3.27 (m, 4H). ^{13}C

NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 163.19, 163.05, 155.54, 151.26, 146.76, 142.75, 140.18, 138.35, 137.37, 129.94, 128.84, 119.57, 117.79, 66.84, 50.31.

[0224] **단계 B. 4-(4-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)피리딘-2-아민(12)의 제조.**

[0225] 4-(4-(6-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-플루오로페닐)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 2H), 8.45 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 15.5, 1.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 11.4, 6.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.15 (s, 2H), 3.81 - 3.65 (m, 4H), 3.21 - 3.13 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 163.53, 161.27, 159.15, 156.88, 155.69, 149.41, 149.11, 147.43, 146.10, 142.57, 138.61, 138.20, 129.61, 119.48, 118.65, 118.11, 110.14, 106.21, 66.75, 50.82.

[0226] **실시예 1.13: 4-(4-(5-플루오로-6-모르폴리노피리딘-3-일)퀴놀린-6-일)피리딘-2-아민(13).**

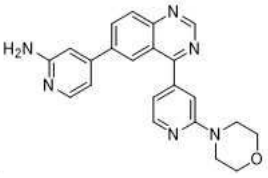


[0227]

[0228] **단계 A. 4-(4-(5-플루오로-6-모르폴리노피리딘-3-일)퀴놀린-6-일)피리딘-2-아민(13)의 제조.**

[0229] 4-(4-클로로퀴놀린-6-일)피리딘-2-아민(**XXII**)(80 mg, 1당량, 312.9 μmol), 4-(3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)모르폴린(96 mg, 1당량, 312.9 μmol), 인산칼륨(100 mg, 1.5당량, 469.3 μmol), 및 PdCl2(dppf)(25 mg, 0.1당량, 31.29 μmol)를 1,4-디옥산(0.8 mL) 및 물(0.1 mL)에 녹인 혼합물을 아르곤 분위기 하에 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(10 ml)로 희석하고, 물(5 ml)로 세척했다. 수용액을 에틸 아세테이트(10 ml)로 세척했다. 합한 유기층을 식염수(10 ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 상태에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트 중 0-10% MeOH)로 정제하여 4-(4-(5-플루오로-6-모르폴리노피리딘-3-일)퀴놀린-6-일)피리딘-2-아민을 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 402. ^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 - 8.08 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 7.6, 3.7 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.26 (m, 2H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.99 (d, J = 36.4 Hz, 2H), 3.88 - 3.72 (m, 4H), 3.56 (dd, J = 5.6, 3.8 Hz, 4H). ^{13}CNMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 171.12, 158.99, 150.49, 149.83, 149.41, 148.71, 148.21, 147.86, 144.08, 142.93, 137.38, 130.82, 128.53, 126.55, 124.34, 123.30, 121.97, 112.64, 106.92, 66.87, 47.76.

[0230] **실시예 1.14: 4-(4-(2-모르폴리노피리딘-4-일)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(14).**



[0231]

[0232] **단계 A. 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)피리딘-2-일)모르폴린의 제조.**

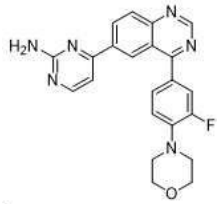
[0233] 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 36.6, 3.8 Hz, 1H), 8.26 - 8.15 (m, 1H), 7.96 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 13.0, 8.0 Hz, 4H), 3.57 (dd, J = 17.2, 12.5 Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ

166.15, 159.79, 154.81, 149.71, 148.37, 145.61, 137.70, 130.86, 128.55, 123.82, 122.04, 113.85, 106.96, 66.69, 45.46.

[0234] **단계 B. 4-(4-(2-모르폴리노피리딘-4-일)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(14)의 제조.**

[0235] 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)피리딘-2-일)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 4H), 3.63 - 3.53 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 167.95, 159.81, 155.93, 155.16, 152.97, 151.33, 148.45, 145.84, 138.39, 135.88, 133.29, 130.26, 126.02, 122.64, 114.26, 111.30, 110.68, 107.89, 66.40, 45.50

[0236] **실시예 1.15: 4-(4-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)퀴나졸린-6-일)피리미딘-2-아민(15).**

[0237] 

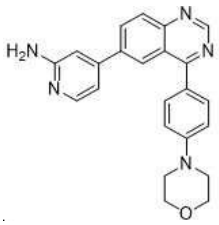
[0238] **단계 A. 4-(2-플루오로-4-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)페닐)모르폴린의 제조.**

[0239] 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)모르폴린(250 mg, 1당량, 644 μmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(278 mg, 1.7당량, 1.09 mmol), 아세트산칼륨(190 mg, 3당량, 1.93 mmol), 및 $PdCl_2$(dppf)(51 mg, 0.1당량, 64.4 μmol)를 1,4-디옥산(10 mL)에 녹인 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 식염수로 세척했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 상태에서 증발시켜 조 생성물인 4-(2-플루오로-4-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)페닐)모르폴린(137 mg, 315 μmol, 49%)을 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 15.9, 11.2 Hz, 4H), 3.32 - 3.16 (m, 4H), 1.23 (s, 6H), 1.20 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 167.25, 156.18, 154.98, 154.21, 152.46, 141.83, 138.79, 134.59, 131.02, 130.96, 127.73, 127.02, 122.27, 118.49, 84.47, 82.85, 75.05, 66.90, 50.54, 50.51, 24.87, 24.57.

[0240] **단계 B. 4-(4-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)퀴나졸린-6-일)피리미딘-2-아민(15)의 제조.**

[0241] 4-(2-플루오로-4-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린-4-일)페닐)모르폴린(50 mg, 1당량, 0.11 mmol), 4-브로모피리미딘-2-아민(26 mg, 1.3당량, 0.15 mmol), 삼인산 칼륨(41 mg, 1.7당량, 0.20 mmol), 및 $PdCl_2$(dppf)(9.0 mg, 0.1당량, 11 μmol)를 1,4-디옥산/물(6/1, 5 ml)에 녹인 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 식염수로 세척했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 상태에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 추가로 정제하여 원하는 생성물인 4-(4-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)퀴나졸린-6-일)피리미딘-2-아민(24.5 mg, 60.9 μmol, 53%)을 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 403. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 18.6, 12.6 Hz, 2H), 7.18 - 7.00 (m, 2H), 5.31 (d, J = 32.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 4H), 3.28 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 167.35, 164.27, 162.77, 158.33, 156.21, 155.46, 154.24, 152.41, 141.95, 136.21, 131.94, 130.66, 129.66, 126.94, 126.04, 122.70, 118.45, 118.09, 107.87, 66.87, 50.49.

[0242] **실시예 1.16: 4-(4-(4-모르폴리노페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(16).**

[0243] 

[0244] **단계 A. 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린의 제조.**

[0245] 4-(4-브로모페닐)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 흰색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 390. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 - 7.67 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.84 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.24 - 3.16 (m, 4H), 1.30 (s, 12H).

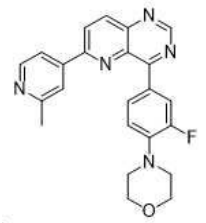
[0246] **단계 B. 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)페닐)모르폴린의 제조.**

[0247] 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 370. ^{1}H NMR (500MHz CD_2Cl_3): δ 9.47 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 4H), 3.49 (dd, *J* = 6.0, 3.8 Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.85, 154.81, 152.73, 149.84, 136.90, 131.49, 130.59, 129.37, 127.09, 124.05, 121.15, 114.73, 77.32, 77.27, 77.07, 76.82, 66.69, 48.17.

[0248] **단계 C. 4-(4-(4-모르폴리노페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(16)의 제조.**

[0249] 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)페닐)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. MP = 190-200℃. LCMS $[M+H]^+$ = 384. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.48 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.48 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 168.13, 158.94, 155.09, 152.67, 151.30, 149.28, 148.52, 137.71, 132.21, 131.58, 129.63, 127.55, 125.40, 123.10, 114.75, 112.71, 106.65, 77.29, 77.04, 76.78, 66.72, 48.20.

[0250] **실시예 1.17: 4-(2-플루오로-4-(6-(2-메틸피리딘-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)페닐)모르폴린(17).**

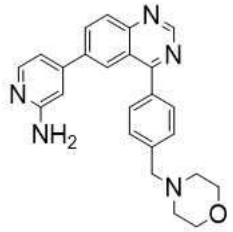
[0251] 

[0252] **단계 A. 4-(2-플루오로-4-(6-(2-메틸피리딘-4-일)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)페닐)모르폴린(17)의 제조.**

[0253] 4-(4-(6-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-플루오로페닐)모르폴린과 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘으로부터 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. Mp 218-219℃. LCMS $[M+H]^+$ = 402. ^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.54 - 8.38 (m, 3H), 8.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.07 (td, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 5.7, 3.5 Hz, 4H), 3.27 (dd, *J* = 5.7, 3.7 Hz, 4H), 2.72 (s, 3H). ^{13}CNMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.25, 159.33, 155.72, 155.49, 155.31, 153.54, 149.67, 147.24, 145.93, 142.64, 138.38, 129.39, 128.76, 125.01, 121.38, 120.22, 120.03, 118.88,

117.57, 66.87, 50.35, 24.50.

[0254] **실시예 1.18: 4-(4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(18).**



[0255]

[0256] **단계 A. 4-(4-브로모벤질)모르폴린의 제조.**

[0257] 4-(모르폴리노메틸)아닐린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 크림색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 - 7.22 (m, 2H), 6.81 - 6.77 (m, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.58 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 145.58, 130.49, 127.12, 114.91, 66.96, 53.58.

[0258] **단계 B. 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)모르폴린의 제조.**

[0259] 4-(4-브로모벤질)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 흰색 고형물로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 4.7 Hz, 5H), 3.41 (s, 2H), 2.34 (d, *J* = 9.7 Hz, 4H), 1.23 (s, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 140.65, 134.78, 131.37, 130.88, 128.67, 83.61, 66.82, 63.33, 53.51, 24.89.

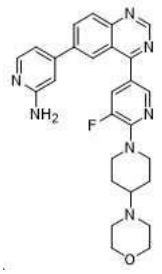
[0260] **단계 C. 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)벤질)모르폴린의 제조.**

[0261] 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 383.85. ^{1}H NMR (500MHz CD_2Cl_3): δ δ 9.38 (s, 1H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 3.77 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.71 (s, 2H), 2.59 (s, 4H). ^{13}C NMR δ 165.86, 162.61, 154.82, 149.93, 137.49, 130.91, 128.70, 125.55, 123.92, 121.94, 116.99, 116.76, 77.35, 77.03, 76.71, 75.01, 66.92, 55.40, 53.48, 24.87.

[0262] **단계 D. 4-(4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(18)의 제조.**

[0263] 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)벤질)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황갈색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 398. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.17 (t, *J* = 8.3 Hz, 3H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.75 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 159.06, 152.33, 148.98, 148.95, 143.75, 142.36, 141.53, 140.66, 140.63, 135.53, 129.97, 129.75, 128.36, 127.56, 127.53, 112.87, 106.61, 67.02, 63.08, 53.69.

[0264] **실시예 1.19: 4-(4-(5-플루오로-6-(4-모르폴리노피페리딘-1-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민 (19).**



[0265]

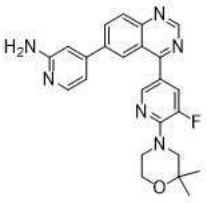
[0266] **단계 A. 4-(1-(5-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-3-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일)모르폴린의 제조.**

[0267] 6-브로모-4-(6-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)퀴나졸린(XX)으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. ^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (s, 1H), 8.41 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 14.1, 2.0 Hz, 1H), 4.45 (dq, J = 11.8, 2.9, 2.5 Hz, 2H), 3.77 (brs, 4H), 3.01 (td, J = 12.9, 2.3 Hz, 2H), 2.65 (brs, 4H), 2.55 (brs, 1H), 2.02 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 1.67 (dd, J = 12.6, 4.0 Hz, 2H). ^{13}CNMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 163.21, 154.85, 149.98, 147.94, 144.41, 137.32, 130.86, 128.48, 128.45, 124.39, 123.86, 121.80, 62.39, 49.66, 46.66, 44.84, 34.42, 28.13.

[0268] **단계 B. 4-(4-(5-플루오로-6-(4-모르폴리노피페리딘-1-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(19)의 제조.**

[0269] 4-(1-(5-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-3-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일)모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. Mp 202-204℃. LCMS $[M+H]^+$ = 486. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (s, 1H), 8.44 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 2H), 8.05 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 14.1, 1.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.41 (dq, *J* = 11.9, 2.3 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.98 (td, *J* = 12.9, 2.3 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.46 (ddd, *J* = 11.2, 7.3, 3.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.61 (qd, *J* = 12.2, 3.9 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.41, 159.12, 154.96, 151.25, 150.18, 150.04, 148.93, 147.99, 144.50, 144.46, 138.56, 132.72, 129.80, 124.47, 124.34, 124.13, 122.90, 112.75, 106.58, 67.15, 62.16, 60.37, 49.80, 46.72, 28.36.

[0270] **실시예 1.20: 4-(4-(6-(2,2-디메틸모르폴리노)-5-플루오로피리딘-3-일)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(20).**



[0271]

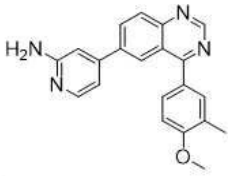
[0272] **단계 A. 4-(5-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-2,2-디메틸모르폴린의 제조.**

[0273] 6-브로모-4-(6-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)퀴나졸린(XX)으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 416.9. ^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.89 (p, *J* = 2.9 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 4.4 Hz, 3H), 3.52 (s, 2H), 1.31 (d, *J* = 2.7 Hz, 6H). ^{13}CNMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 163.16, 154.87, 150.49, 144.43, 137.36, 130.90, 128.42, 124.49, 124.32, 123.86, 121.83, 71.50, 60.92, 56.48, 56.43, 46.97, 46.92, 24.42.

[0274] **단계 B. 4-(4-(6-(2,2-디메틸모르폴리노)-5-플루오로피리딘-3-일)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민 (20)의 제조.**

[0275] 4-(5-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-2,2-디메틸모르폴린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. MP 175-177℃. ^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.58 - 9.13 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 - 8.01 (m, 3H), 7.82 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 44.4 Hz, 2H), 5.19 (d, *J* = 78.6 Hz, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 3.68 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 1.31 (d, *J* = 2.7 Hz, 6H). ^{13}CNMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.46, 155.15, 151.43, 150.52, 149.96, 149.77, 147.91, 144.52, 138.09, 132.67, 130.04, 124.57, 124.45, 124.25, 122.92, 71.49, 60.92, 56.53, 56.47, 47.01, 46.97, 24.89, 24.42.

[0276] **실시예 1.21: 4-(4-(4-메톡시-3-메틸페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민 (21).**



[0277]

[0278] **단계 A. 2-(4-메톡시-3-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란의 제조.**

[0279] 4-브로모-1-메톡시-2-메틸벤젠으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 갈색 오일로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 249. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.21 (s, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 160.44, 137.15, 134.34, 125.88, 109.24, 83.50, 55.17, 24.89, 16.03.

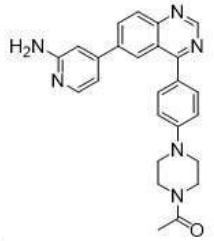
[0280] **단계 B. 6-브로모-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)퀴나졸린의 제조.**

[0281] 2-(4-메톡시-3-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 흰색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 328. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.55 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 4.16 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 167.32, 159.88, 154.74, 149.76, 137.04, 132.18, 130.58, 129.45, 129.31, 128.40, 127.68, 124.19, 121.30, 109.87, 55.57, 16.38.

[0282] **단계 C. 4-(4-(4-메톡시-3-메틸페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(21)의 제조.**

[0283] 6-브로모-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 회색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 342. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 2H), 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 159.9, 159.88, 154.74, 151.98, 149.76, 148.50, 137.04, 132.18, 130.58, 129.45, 129.31, 128.40, 127.68, 124.19, 121.30, 109.87, 107.52, 106.89, 56.05, 16.53.

[0284] **실시예 1.22: 1-(4-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온(22).**



[0285]

[0286] **단계 A. 1-(4-(4-브로모페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온의 제조.**

[0287] 1-(4-브로모페닐)피페라진(0.50 g, 1당량, 2.07 mmol) 및 트리에틸아민(0.56 g, 0.77 mL, 2.7당량, 5.5 mmol)을 DCM(7.2 mL)에 가했다. 반응물을 0℃로 냉각시킨 후, 아세틸 클로라이드(0.33 g, 0.29 mL, 2.0당량, 4.2 mmol)를 서서히 가했다. 완전히 가해지면, 반응물을 25℃로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응물을 식염수 용액으로 켄칭하고, DCM으로 희석했다. 유기상을 식염수 및 물로 추가로 세척한 다음, 황산나트륨을 사용하여 건조시켰다. 상기 혼합물을 감압하에 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하였다. 1-(4-(4-브로모페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온(405 mg, 1.43 mmol, 69%)을 흰색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 282. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 - 7.21 (m, 2H), 6.71 - 6.66 (m, 2H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 4H), 2.03 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 168.98, 149.90, 132.04, 118.24, 112.79, 49.54, 49.20, 46.05, 41.16, 21.37.

[0288] **단계 B. 1-(4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온의 제조.**

[0289] 1-(4-(4-브로모페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황갈색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 331. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 3.26 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.31 (s, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 169.11, 152.82, 136.24, 122.18, 114.94, 83.52, 45.99, 41.12, 24.86, 21.41.

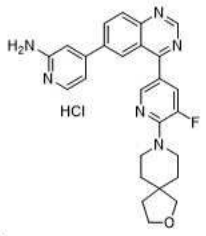
[0290] **단계 C. 6-브로모-4-(4-(4-(프로프-1-엔-2-일)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린의 제조.**

[0291] 1-(4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 410. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.47 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.52 (dt, *J* = 17.9, 5.0 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 169.12, 166.80, 154.82, 152.25, 149.86, 136.97, 131.53, 130.64, 129.31, 127.43, 124.05, 121.23, 115.45, 48.20, 45.93, 41.09, 21.24.

[0292] **단계 D. 1-(4-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온(22).**

[0293] 1-(4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. MP = 120-130℃. LCMS $[M+H]^+$ = 425. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.48 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 - 8.22 (m, 3H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 4H), 2.32 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 169.09, 168.01, 159.04, 155.06, 152.19, 151.28, 149.09, 148.86, 137.90, 132.29, 131.61, 129.64, 127.93, 125.27, 123.09, 115.45, 112.73, 106.49, 48.24, 45.95, 41.10, 21.37.

[0294] **실시예 1.23: 4-(4-(5-플루오로-6-(2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민 염산염(23).**



[0295]

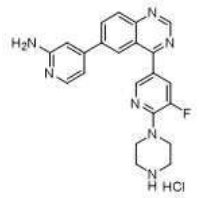
[0296] **단계 A. 8-(5-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸의 제조.**

[0297] 6-브로모-4-(6-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)퀴나졸린 (**XX**)으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 416.9.

[0298] **단계 B. 4-(4-(5-플루오로-6-(2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민 염산염(23)의 제조.**

[0299] 8-(5-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(90 mg, 1당량, 0.20 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(54 mg, 1.2당량, 0.24 mmol), 인산칼륨(65 mg, 1.5당량, 0.30 mmol), 및 $PdCl_2$(dppf)(16 mg, 0.1당량, 20 μmol)을 1,4-디옥산(0.8 mL) 및 물(0.1 mL)에 녹인 혼합물을 아르곤 분위기 하에 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척했다. 수용액은 에틸 아세테이트로 세척했다. 합한 유기층을 식염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 상태에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다.
조 생성물을 실리카겔 플래시 컬럼(에틸 아세테이트 중 0-10% MeOH 용리액)으로 정제하여 유리 염기 생성물을 수집한 다음, DCM(3 ml)에 용해하고, HCl 가스로 퍼지하여 4-(4-(5-플루오로-6-(2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민 염산염(**23**)(56 mg, 56%)을 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 457. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14.16 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.78 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.71 (dt, J = 13.6, 5.2 Hz, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 1.79 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.65 (t, J = 5.6 Hz, 4H). ^{13}CNMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 164.95, 155.61, 154.77, 153.27, 151.37, 147.47, 145.11, 136.85, 135.71, 133.13, 129.90, 126.46, 125.32, 123.81, 122.58, 114.99, 111.47, 111.18, 77.48, 66.93, 45.44, 42.11, 37.19, 34.89.

[0300] **실시예 1.24: 4-(4-(5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민 염산염(24).**

[0301] 

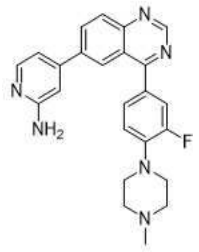
[0302] **단계 A. 6-브로모-4-(5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)퀴나졸린 염산염의 제조.**

[0303] 6-브로모-4-(6-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)퀴나졸린(**XX**)으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리한 다음, DCM(3 ml)에 용해하고, HCl 가스로 퍼지하였다. LCMS $[M-HCl+1]^+$ 388. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (s, 2H), 9.37 (s, 1H), 8.57 - 8.46 (m, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 8.11 - 8.02 (, 2H), 3.87 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.25 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 163.35, 155.08, 149.62, 147.80, 144.58, 138.04, 131.11, 128.93, 125.59, 125.42, 123.97, 121.78, 49.04, 44.25, 42.83.

[0304] **단계 B. 4-(4-(5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민 염산염(24)의 제조.**

[0305] 6-브로모-4-(5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)퀴나졸린 염산염으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 주황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M-HCl+1]^+$ 402. ^{1}HNMR (500 MHz, d_4-MeOH) δ 9.35 (s, 1H), 8.60 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 13.7, 1.9 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (dd, *J* = 6.4, 1.7 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.45 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H). ^{13}CNMR (126 MHz, d_4-MeOH) δ 165.04, 156.03, 154.88, 152.83, 151.30, 150.18, 149.20, 148.13, 144.34, 138.84, 136.60, 132.74, 129.32, 125.98, 125.38, 125.05, 124.88, 122.73, 111.30, 109.77, 44.05, 43.11.

[0306] **실시예 1.25: 4-(4-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(25).**



[0307]

[0308] **단계 A. 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-4-메틸피페라진의 제조.**

[0309] 3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 갈색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 274. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (s, 2H), 6.88 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.71 - 2.64 (m, 4H), 2.43 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.32, 154.33, 139.41, 127.41, 120.00, 119.51, 113.45, 55.01, 50.28, 46.07.

[0310] **단계 B. 1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-메틸피페라진의 제조.**

[0311] 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-4-메틸피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 갈색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 321. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (dd, J = 33.9, 10.7 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 2.94 (dt, J = 46.3, 4.8 Hz, 4H), 2.44 - 2.36 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.12 (s, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.13, 154.15, 131.36, 127.45, 121.83, 118.01, 83.74, 55.03, 50.05, 46.05, 24.75.

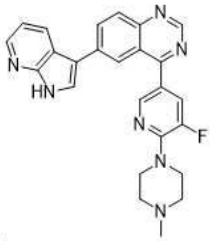
[0312] **단계 C. 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린의 제조.**

[0313] 1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-메틸피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황갈색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 402. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.10 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.31 (t, J = 4.7 Hz, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 4H), 2.42 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.69, 154.82, 149.98, 137.17, 130.81, 128.92, 126.66, 126.64, 123.92, 121.57, 118.84, 118.81, 117.98, 117.80, 54.97, 54.89, 49.72, 45.87.

[0314] **단계 D. 4-(4-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(25)의 제조.**

[0315] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황갈색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 415. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 3H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.15 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.47 (dt, J = 12.9, 6.4 Hz, 4H), 2.92 (s, 4H), 2.58 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.87, 158.97, 156.19, 154.98, 154.22, 151.32, 148.94, 141.60, 138.31, 132.55, 129.82, 126.75, 124.81, 122.96, 118.92, 118.02, 112.77, 106.51, 54.81, 49.46, 45.64.

[0316] **실시예 1.26: 4-(5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)퀴나졸린(26).**



[0317]

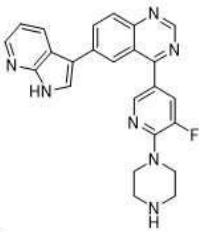
[0318] **단계 A. 4-(5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴나졸린의 제조.**

[0319] 6-브로모-4-(5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.15, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 450.

[0320] **단계 B. 4-(5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)퀴나졸린(26)의 제조.**

[0321] 6-브로모-4-(5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.15, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. MP 263-265 C. LCMS $[M+H]^+$ = 443.

[0322] **실시예 1.27: 4-(5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)퀴나졸린(27).**

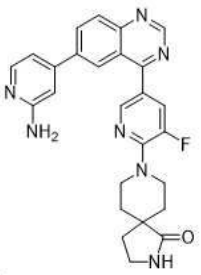


[0323]

[0324] **단계 A. 4-(5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)퀴나졸린(27)의 제조.**

[0325] 6-브로모-4-(5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)퀴나졸린 염산염과 3급-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 425. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.64 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.38 - 8.31 (m, 2H), 8.28 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.24 - 8.08 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.23 (d, J = 5.1 Hz, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 163.18, 154.07, 149.69, 149.64, 144.57, 143.81, 135.65, 134.08, 129.41, 127.57, 126.26, 123.41, 121.62, 117.56, 116.90, 113.52, 45.23, 43.54.

[0326] **실시예 1.28: 8-(5-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온(30).**



[0327]

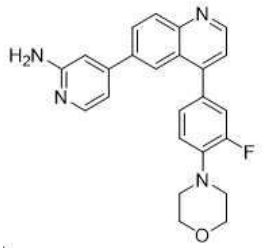
[0328] **단계 A. 8-(5-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온의 제조.**

[0329] 6-브로모-4-(6-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)퀴나졸린(**XX**)으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 457. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.47 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 14.6, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.19 (dt, *J* = 13.5, 4.0 Hz, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 4H), 2.07 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.81 (ddd, *J* = 13.2, 11.5, 4.1 Hz, 2H), 1.49 (dt, *J* = 13.6, 3.2 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 180.25, 163.29, 155.11, 149.97, 149.61, 147.39, 144.84, 137.83, 131.13, 128.97, 125.07, 124.90, 123.72,121.59, 44.22, 42.30, 38.41, 32.01, 31.71.

[0330] **단계 B. 8-(5-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온(30)의 제조.**

[0331] 8-(5-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 470. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.55 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.08 - 7.93 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 6.89 (dd, *J* = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.20 (dt, *J* = 13.5, 4.1 Hz, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 4H), 2.07 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 180.28, 164.32, 160.93, 155.07, 150.94, 149.97, 149.23, 147.49, 147.47, 144.96,138.66, 133.29, 129.72, 125.19, 124.31, 122.79, 110.77, 106.00, 44.22, 44.17, 42.30, 38.42, 32.04, 31.70.

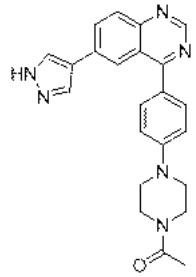
[0332] **실시예 1.29: 4-(4-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)퀴놀린-6-일)피리딘-2-아민(32).**

[0333] 

[0334] **단계 A. 4-(4-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)퀴놀린-6-일)피리딘-2-아민(32)의 제조.**

[0335] 4-(4-클로로퀴놀린-6-일)피리딘-2-아민(**XXIII**)으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.13, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 회색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 400. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.82 - 3.78 (m, 5H), 3.15 (dd, *J* = 4.2, 2.2 Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 159.83, 153.99, 150.00, 148.11, 147.55, 147.08, 145.67, 139.31, 136.30, 130.28, 129.82, 127.52, 125.63, 125.21, 122.21, 121.51, 118.56, 116.60, 109.63, 104.73, 65.56, 49.64.

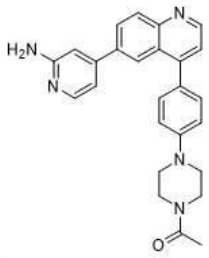
[0336] **실시예 1.30: 1-(4-(4-(6-(1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-4-일)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온(37).**

[0337] 

[0338] **단계 A. 1-(4-(4-(6-(1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-4-일)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온(37)의 제조.**

[0339] 1-(4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온과 3급-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-카복실레이트로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 399. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (dd, *J* = 7.0, 4.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 4H), 3.17 (dd, *J* = 9.7, 5.7 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 169.22, 167.45, 153.46, 152.28, 149.57, 132.53, 132.14, 131.76, 131.55, 129.01, 127.70, 123.36, 122.45, 115.46, 115.38, 48.35, 48.08, 45.96, 41.14, 21.37.

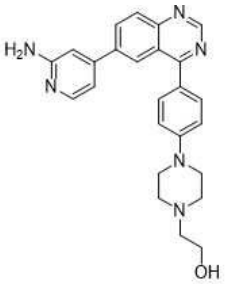
[0340] **실시예 1.31: 1-(4-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴놀린-4-일)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온(38).**

[0341] 

[0342] **단계 A. 1-(4-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴놀린-4-일)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온(38)의 제조.**

[0343] 4-(4-클로로퀴놀린-6-일)피리딘-2-아민(**XXIII**)과 1-(4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.13, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 회색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 424. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (dd, *J* = 13.5, 4.5 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.77 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (dt, *J* = 17.5, 8.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.61 (m, 5H), 3.38 - 3.15 (m, 4H), 2.17 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 169.14, 158.09, 151.03, 150.77, 148.95, 148.77, 145.87, 136.07, 130.78, 130.66, 128.92, 127.92, 126.91, 124.52, 121.89, 116.12, 112.71, 107.45, 75.98, 46.12, 41.27, 21.37.

[0344] **실시예 1.32: 2-(4-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올(41).**

[0345] 

[0346] **단계 A. 2-(4-(4-브로모페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올의 제조.**

[0347] 1-(4-브로모페닐)피페라진과 에틸렌 브로모하이드린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.22, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 흰색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 284. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 - 7.31 (m, 2H), 6.81 - 6.75 (m, 2H), 3.69 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 4H), 2.87 (s, 1H), 2.72 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.65 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 150.12, 131.93, 117.76, 112.10, 59.41, 57.68, 52.76, 48.93.

[0348] **단계 B. 1-(4-브로모페닐)-4-(2-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)피페라진의 제조.**

[0349] 2-(4-(4-브로모페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올(200 mg, 1당량, 701 μmol), 이미다졸(91 mg, 88.1 μL, 1.9당량, 1.33 mmol), 및 DCM(3.5 mL)을 바이알에 넣고, 10분 동안 교반하였다. 3급-부틸디메틸클로로실란(159 mg, 175 μL, 1.5당량, 1.05 mmol)을 계속 첨가하고, 25℃에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응물을 DCM으로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 반응물을 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 1-(4-브로모페닐)-4-(2-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)피페라진(280 mg, 701 μmol, 99 %)을 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 400. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 - 7.22 (m, 2H), 6.73 - 6.66 (m, 2H), 3.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.12 - 3.06 (m, 4H), 2.62 (dd, *J* = 6.2, 4.1 Hz, 4H), 2.52 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 150.33, 131.84, 116.67, 111.71, 61.31, 60.48, 53.64, 48.90, 25.96, 18.30.

[0350] **단계 C. 1-(2-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진의 제조.**

[0351] 1-(4-브로모페닐)-4-(2-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 흰색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 446. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 - 7.64 (m, 2H), 6.86 - 6.83 (m, 2H), 3.78 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 4H), 2.74 - 2.64 (m, 4H), 2.57 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.20 (s, 12H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 153.30, 136.11, 129.09, 114.34, 83.37, 61.09, 60.42, 53.53, 47.86, 25.93, 24.85, 24.60, 18.27.

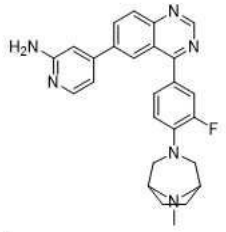
[0352] **단계 D. 6-브로모-4-(4-(4-(2-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린의 제조.**

[0353] 1-(2-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 528. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.46 (s, 1H), 8.53 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 3H), 2.80 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.07 (d, *J* = 2.6 Hz, 9H), 0.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 154.93, 152.68, 149.95, 136.83, 131.47, 130.63, 129.46, 126.17, 124.11, 122.09, 121.05, 114.91, 61.29, 60.49, 53.56, 47.86, 29.71, 25.95, 18.31.

[0354] **단계 E. 2-(4-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올(41)의 제조.**

[0355] 5 mL MWV에 6-브로모-4-(4-(4-(2-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(30 mg, 1당량, 57 μmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(14 mg, 1.1당량, 63 μmol), PdCl2(dppf)(5 mg, 0.1당량, 5.7 μmol), 및 인산 삼칼륨(18 mg, 1.5당량, 85 μmol)을 넣고, 바이알에 뚜껑을 덮은 다음, 10분 동안 탈기한 다음, 탈기된 1,4-디옥산 (0.19 mL):물(32 μL), (6:1 v/v) 용매를 주입하고, 10분 동안 더 탈기하고, 110℃의 오일욕에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 25℃에서 THF(.45mL)에서 교반하고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(14 mg, 1당량, 52 μmol)를 가했다. 상기 용액을 1.5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응물을 1N NaOH로 염기성화하고, DCM으로 희석했다. 유기물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올(**41**)을 황색 고형물로 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 427. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.8, 3.9 Hz, 2H), 8.09 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 2H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 6.92 (dd, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.73 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.80 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.71 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H).

[0356] **실시예 1.33: 4-(4-(3-플루오로-4-((1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(43).**



[0357]

[0358] **단계 A. 3급-부틸 (1R,5S)-3-(2-플루오로-4-니트로페닐)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조.**

[0359] 1,2-디플루오로-4-니트로벤젠(1.1 g, 0.78 mL, 1당량, 7.1 mmol), 3급-부틸 (1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.5 g, 1당량, 7.1 mmol)를 DMF(9.0 mL) 중에서 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하고, 감압 하에 농축시켜 3급-부틸 (1R,5S)-3-(2-플루오로-4-니트로페닐)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.839 g, 5.234 mmol, 74 %)를 황색 고형물로 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 351. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.14 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 3H), 1.42 (d, J = 8.1 Hz, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 152.33, 150.41, 145.02, 138.73, 120.58, 117.63, 111.67, 78.37, 60.90, 49.95, 27.47.

[0360] **단계 B. 3-(4-아미노-2-플루오로페닐)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조.**

[0361] 3급-부틸 3-(2-플루오로-4-니트로페닐)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.84 g, 1당량, 5.234 mmol)를 물(8.8 mL):에탄올(35 mL)에 넣고, 10분 동안 교반하였다. 반응 플라스크에 철(877 mg, 3당량, 15.70 mmol)과 암모니아 염산염(560 mg, 2당량, 10.47 mmol)을 넣고, 90℃의 오일욕에 12시간 동안 두었다. 반응이 완료되면, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트로 여과했다. 유기물을 수집하고, 감압 하에 농축시켜 고형물을 얻었다. 상기 고형물을 물로 희석하고, 여과하여 3급-부틸 3-(4-아미노-2-플루오로페닐)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.508 g, 4.692 mmol, 90%)를 밝은 자주색 고형물로 얻었고, 이를 다음 반응에 그대로 사용하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 322.

[0362] **단계 C. 3급-부틸 (1R,5S)-3-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조.**

[0363] 3급-부틸 (1R,5S)-3-(4-아미노-2-플루오로페닐)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.00 g, 1당량, 3.11 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(869 mg, 1.1당량, 3.42 mmol), 벤조산 과산화무수물(benzoic peroxyanhydride)(15 mg, .02당량, 62.2 μmol), 및 3급-부틸 아질산염(481 mg, 1.5당량, 4.67 mmol)을 ACN(10 mL)가 들어있는 바이알에 넣었다. 반응물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 반응물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/Hex 0-10%)로 정제하여 3급-부틸 (1R,5S)-3-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(364 mg, 842 μmol, 27%)를 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 433. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 13.8, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 9.5, 6.9 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.26 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (s, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155.76, 153.63, 142.24, 131.37, 121.85, 118.20, 83.78, 79.64, 54.99, 49.9, 28.50, 27.73, 25.03.

[0364] **단계 D. 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로페닐)-6-브로모퀴나졸린의 제조.**

[0365] 바이알에 6-브로모-4-클로로퀴나졸린(194 mg, 1당량, 796 μmol), 3급-부틸 (1R,5S)-3-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(344 mg, 1당량, 796 μmol), PdCl2dppf(29 mg, .05당량, 39.8 μmol), 및 K3PO4(507 mg, 3당량, 2.39 mmol)를 넣고 10분 동안 퍼지했다. 상기 바이알에 디옥산 (8 mL), 물(1 mL)(6:1)을 넣고, 10분 더 퍼지했다. 반응물을 90℃의 오일욕에 16시간 동안 두었다. 반응이 완료되면, 반응물을 냉각시키고, 5 mL 마이크로파 바이알에 DCM(2.5 m

L)과 2,2,2-트리플루오로아세트산(888 mg, 597 μL, 20당량, 7.79 mmol)을 바이알에 넣었다. 상기 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 그 후, 상기 혼합물을 DCM에 붓고, 물로 세척하여 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로페닐)-6-브로모퀴나졸린 고형물을 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 414. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.54 (s, 1H), 8.55 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 3.65 (dd, *J* = 11.5, 2.7 Hz, 2H), 3.33 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.29 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.10 (dt, *J* = 7.3, 2.8 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.77, 154.82, 153.94, 149.95, 142.10, 137.14, 130.76, 128.99, 126.70, 123.92, 121.52, 118.52, 118.01, 117.83, 56.27, 54.69, 28.69.

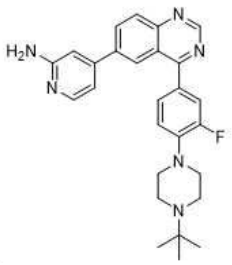
[0366] **단계 E. 6-브로모-4-(3-플루오로-4-((1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)퀴나졸린의 제조.**

[0367] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로페닐)-6-브로모퀴나졸린(132 mg, 1당량, 319 μmol), 포름알데히드(14 mg, 13.2 μL, 1.5당량, 479 μmol), 아세트산(38 mg, 36.6 μL, 2당량, 639 μmol)을 바이알에 있는 DCM(3 mL)에 가했다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기층을 감압 하에 농축시켜 6-브로모-4-(3-플루오로-4-((1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)퀴나졸린(80 mg, 0.19 mmol, 59%)을 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 428. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.52 (s, 1H), 8.51 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 7.4, 4.1 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.68, 154.80, 149.94, 141.45, 137.19, 130.76, 129.67, 128.94, 126.71, 123.91, 121.58, 118.80, 117.98, 117.80, 61.50, 54.34, 40.06, 25.03.

[0368] **단계 F. 4-(4-(3-플루오로-4-((1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(43)의 제조.**

[0369] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-((1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 갈색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 441. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 2H), 8.09 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.36 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.15 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.05 (dd, *J* = 8.8, 4.3 Hz, 2H), 1.94 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 167.04, 159.02, 155.01, 153.84, 151.32, 149.12, 149.00, 138.24, 132.50, 129.75, 126.77, 124.98, 123.86, 122.98, 118.50, 118.09, 117.91, 112.87, 106.48, 61.28, 55.61, 41.06, 25.25.

[0370] **실시예 1.34: 4-(4-(4-(4-(3급-부틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(45).**

[0371] 

[0372] **단계 A. 1-(3급-부틸)-4-(2-플루오로-4-니트로페닐)피페라진의 제조.**

[0373] 1-(3급-부틸)피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.43, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 281. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.87 (dd, *J* = 13.3, 2.6 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.35 - 3.26 (m, 4H), 2.74 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 1.10 (s, 9H). ^{13}C

NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 154.31, 151.83, 145.79, 121.13, 117.01, 112.47, 50.29, 45.71, 25.91.

[0374] **단계 B. 4-(4-(3급-부틸)피페라진-1-일)-3-플루오로아닐린의 제조.**

[0375] 1-(3급-부틸)-4-(2-플루오로-4-니트로페닐)피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.43, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 자주색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 251. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.80 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.79 (s, 4H), 1.13 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 157.98, 155.54, 142.62, 120.38, 110.77, 103.82, 51.75, 46.04, 25.88.

[0376] **단계 C. 1-(3급-부틸)-4-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진의 제조.**

[0377] 4-(4-(3급-부틸)피페라진-1-일)-3-플루오로아닐린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.43, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 363. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 3.31 - 3.30 (m, 4H), 2.97 (s, 5H), 1.28 (s, 9H), 1.22 (s, 12H).

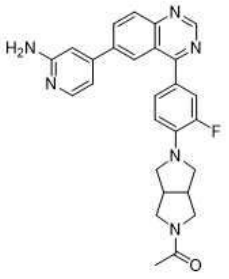
[0378] **단계 D. 6-브로모-4-(4-(4-(3급-부틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페닐)퀴나졸린의 제조.**

[0379] 1-(3급-부틸)-4-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 442. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 4H), 2.96 (m, 4H), 1.25 (s, 9H).

[0380] **단계 E. 4-(4-(4-(4-(3급-부틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(45)의 제조.**

[0381] 6-브로모-4-(4-(4-(3급-부틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 457. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 2H), 8.10 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 2.95 (m, 4H), 1.23 (s, 9H).

[0382] **실시예 1.35: 1-(5-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)에탄-1-온(46).**



[0383]

[0384] **단계 A. 3급-부틸 (3aR,6aS)-5-(2-플루오로-4-니트로페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트의 제조.**

[0385] 3급-부틸 (3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.43, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 351. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 6.52 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.81 (tt, *J* = 7.2, 2.9 Hz, 2H), 3.65 (dd, *J* = 11.4, 6.9 Hz, 2H), 3.49 (dt, *J* = 11.0, 3.4 Hz, 2H), 3.30 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.99 (dp, *J* = 8.0, 2.9 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 154.55, 150.39, 147.96, 142.03, 136.90,

121.87, 113.04, 79.85, 54.00, 49.89, 41.21, 28.56.

[0386] **단계 B. 3급-부틸 5-(4-아미노-2-플루오로페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트의 제조.**

[0387] 3급-부틸 (3aR,6aS)-5-(2-플루오로-4-니트로페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.43, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 자주색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 321.

[0388] **단계 C. 3급-부틸 5-(4-아미노-2-플루오로페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트의 제조.**

[0389] 3급-부틸 5-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.43, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 433. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.72 - 6.64 (m, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.56 (ddd, *J* = 9.0, 7.0, 1.9 Hz, 2H), 3.39 - 3.30 (m, 2H), 3.28 (dq, *J* = 10.0, 2.1 Hz, 2H), 2.93 (h, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 9H), 1.22 (s, 12H).

[0390] **단계 D. 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)페닐)퀴나졸린의 제조.**

[0391] 3급-부틸 5-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.43, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 412. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.36 - 8.33 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 6.88 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.44 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 3.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.99 - 2.94 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 0.91 - 0.78 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 156.21, 154.91, 150.06, 137.14, 130.81, 129.17, 126.99, 124.11, 124.01, 123.52, 121.49, 118.10, 117.22, 116.45, 55.64, 53.58, 42.74.

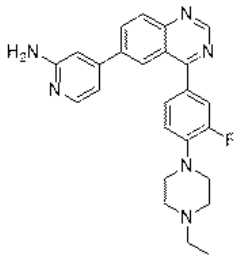
[0392] **단계 E. 1-(5-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2 플루오로페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)에탄-1-온의 제조.**

[0393] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.22, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 456. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 3H), 7.56 (dd, *J* = 14.7, 2.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 6.77 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 4H), 3.53 (ddd, *J* = 13.1, 6.9, 3.7 Hz, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 3H), 3.12 (dt, *J* = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 3.03 (dtd, *J* = 10.4, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H).

[0394] **단계 F. 1-(5-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)에탄-1-온(46)의 제조.**

[0395] 1-(5-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)에탄-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 469. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 2H), 8.09 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 4H), 3.53 (ddd, *J* = 13.1, 6.9, 3.7 Hz, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 3H), 3.12 (dt, *J* = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 3.03 (dtd, *J* = 10.4, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H).

[0396] **실시예 1.36: 4-(4-(4-(4-에틸피페라진-1-일)-3-플루오로페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민 (36).**



[0397]

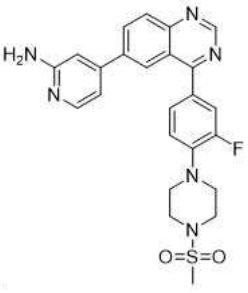
[0398] **단계 A. 6-브로모-4-(4-(4-에틸피페라진-1-일)-3-플루오로페닐)퀴나졸린의 제조.**

[0399] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(**XXV**)(218 mg, 1당량, 563 μmol) 및 탄산칼륨(156 mg, 2당량, 1.13 mmol)을 아세톤(5.6 mL)에 넣고, 아르곤 하에 10분 동안 교반하였다. 요오드에탄(97 mg, 49.8 μL, 1.1당량, 619 μmol)을 가하고, 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응물을 감압 하에 농축시킨 후 DCM에 용해시켰다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 수집한 유기층을 감압 하에 농축시키고 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 0-10%)로 정제하여 6-브로모-4-(4-(4-에틸피페라진-1-일)-3-플루오로페닐)퀴나졸린(25 mg, 60 μmol, 11 %)을 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 414. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H), 8.32 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.32 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.72 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.76, 156.18, 154.83, 154.21, 149.97, 142.10, 137.19, 130.80, 130.00, 128.97, 126.67, 123.94, 121.58, 118.76, 117.87, 52.54, 49.95, 29.71, 11.83.

[0400] **단계 B. 4-(4-(4-(4-에틸피페라진-1-일)-3-플루오로페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(36)의 제조.**

[0401] 6-브로모-4-(4-(4-에틸피페라진-1-일)-3-플루오로페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 갈색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 429. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.22 (t, *J* = 4.8 Hz, 5H), 2.58 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 160.95, 155.08, 151.03, 149.31, 147.49, 144.34, 141.92, 138.55, 133.18, 129.78, 127.65, 124.49, 122.71, 119.35, 118.17, 117.94, 114.25, 110.69, 105.93, 52.72, 52.05, 50.06, 12.33.

[0402] **실시예 1.37: 4-(4-(3-플루오로-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(47).**



[0403]

[0404] **단계 A. 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린의 제조.**

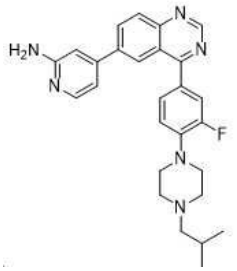
[0405] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(**XXV**)(60 mg, 1당량, 0.15 mmol), K2CO3(43 mg, 2당량, 0.31 mmol), 및 메탄설포닐 클로라이드(18 mg, 1당량, 0.15 mmol)를 DMF(1.5 mL)가 들어있는 바이알에 넣었다. 반응물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기층을 감압 하에 제거하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH 0-5%)로 정제하여 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(45 mg, 97 μmol, 62%)을 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 466.^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.27 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.3

Hz, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 6.1, 3.7 Hz, 4H), 3.33 (dd, *J* = 6.4, 3.5 Hz, 4H), 2.84 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.51, 156.29, 154.81, 154.32, 149.97, 141.26, 137.32, 130.88, 128.79, 126.70, 123.89, 121.74, 119.19, 117.93, 49.87, 45.91, 34.47.

[0406] **단계 B. 4-(4-(3-플루오로-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(47)의 제조.**

[0407] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 478. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.48 (dd, *J* = 6.4, 3.3 Hz, 4H), 3.40 - 3.32 (m, 4H), 2.88 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 166.75, 156.55, 155.02, 154.09, 151.36, 149.31, 148.05, 141.26, 138.23, 132.62, 131.62, 129.92, 128.27, 126.79, 124.80, 122.91, 119.24, 118.00, 112.72, 49.89, 45.91, 34.54.

[0408] **실시예 1.38: 4-(4-(3-플루오로-4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(48).**

[0409] 

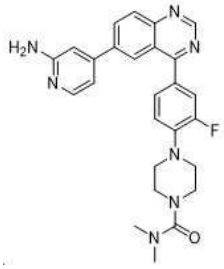
[0410] **단계 A. 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린의 제조.**

[0411] THF(3.0 mL)에 녹인 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(**XXV**)(150 mg, 1당량, 387 μmol)을 DIPEA(200 mg, 270 μL, 4당량, 1.55 mmol) 및 이소부티르알데히드(140 mg, 0.18 mL, 5당량, 1.94 mmol)로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음 STAB(나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드)(328 mg, 4당량, 1.55 mmol)를 넣고, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 탄산수소나트륨(10%)과 에틸 아세테이트 수용액으로 희석했다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2번 추출했다. 합한 유기층을 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(MeOH:DCM 0-5%)로 정제하여 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(139 mg, 314 μmol, 81%)을 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 444. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 3.26 (s, 4H), 2.62 (s, 4H), 2.33 - 2.12 (m, 2H), 1.83 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

[0412] **단계 B. 4-(4-(3-플루오로-4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(48)의 제조.**

[0413] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 457 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 2H), 8.12 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.32 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.69 (q, *J* = 5.8 Hz, 4H), 2.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.88 (m, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

[0414] **실시예 1.39: 4-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)-N,N-디메틸피페라진-1-카복스아미드(49).**



[0415]

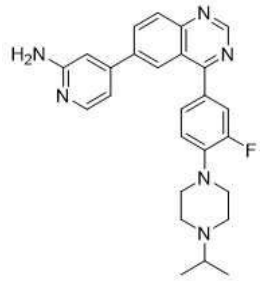
[0416] **단계 A. 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)-N,N-디메틸피페라진-1-카복스아미드의 제조.**

[0417] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(XXV)으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.22, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 459. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 4H), 3.20 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.84 (s, 6H).

[0418] **단계 B. 4-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)-N,N-디메틸피페라진-1-카복스아미드(49)의 제조.**

[0419] 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)-N,N-디메틸피페라진-1-카복스아미드로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 472. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 - 7.41 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.44 (s, 4H), 3.24 (s, 4H), 2.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

[0420] **실시예 1.40: 4-(4-(3-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(50).**



[0421]

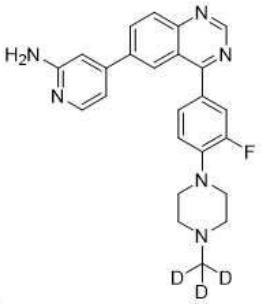
[0422] **단계 A. 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린의 제조.**

[0423] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(XXV)으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.47, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 430. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.32 - 8.28 (m, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.43 - 3.32 (m, 3H), 2.95 - 2.80 (m, 4H), 2.04 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.71, 156.18, 154.84, 154.21, 149.98, 141.93, 137.21, 130.82, 128.94, 126.66, 123.93, 121.60, 118.86, 117.80, 48.4, 40.0, 18.1.

[0424] **단계 B. 4-(4-(3-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(50)의 제조.**

[0425] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 442. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 1.41 (s, 7H).

[0426] **실시예 1.41: 4-(4-(3-플루오로-4-(4-(메틸-d3)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(51).**



[0427]

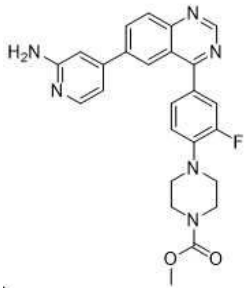
[0428] **단계 A. 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-(메틸-d3)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린의 제조.**

[0429] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(XXV)으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.47, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 403. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (s, 1H), 8.30 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.31 (t, *J* = 5.0 Hz, 5H), 2.71 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.71, 156.18, 154.84, 154.21, 149.98, 141.93, 137.21, 130.82, 128.94, 126.66, 123.93, 121.60, 118.86, 117.80, 54.86, 49.69.

[0430] **단계 B. 4-(4-(3-플루오로-4-(4-(메틸-d3)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(51)의 제조.**

[0431] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-(메틸-d3)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 418. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 2H), 8.09 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.66 - 4.52 (m, 2H), 3.32 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.72 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.93, 159.02, 156.18, 154.98, 154.2, 151.29, 148.97, 141.74, 138.33, 132.60, 130.64, 129.79, 126.74, 124.86, 122.97, 118.88, 118.10, 112.77, 106.52, 54.83, 49.69, 41.03.

[0432] **실시예 1.52: 메틸 4-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(52).**



[0433]

[0434] **단계 A. 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-(메틸-d3)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린의 제조.**

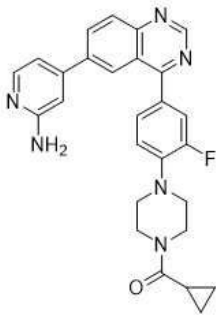
[0435] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(XXV)으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.47, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 446. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.97 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.19 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.71, 156.26, 155.90, 154.70, 154.29, 149.84, 141.96, 137.34, 130.75, 128.90, 126.70, 123.90, 121.73, 118.99, 117.92, 52.80, 50.07, 43.77.

[0436] **단계 B. 메틸 4-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(52)의 제**

조.

[0437] 메틸 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 458. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.48 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 - 8.19 (m, 3H), 7.72 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (m, 4H), 3.34 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.89, 158.91, 155.91, 154.97, 151.29, 149.13, 148.54, 141.77, 138.29, 132.62, 131.01, 129.83, 126.74, 124.84, 122.94, 119.02, 118.16, 112.72, 106.69, 52.80, 50.09, 43.83.

[0438] **실시예 1.42: (4-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)(사이클로프로필)메타논(53).**

[0439] 

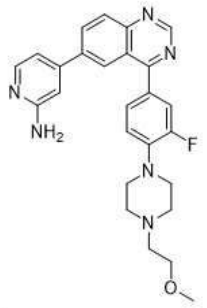
[0440] **단계 A. (4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)(사이클로프로필)메타논의 제조.**

[0441] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(XXV)으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.47, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 456. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.47 (s, 1H), 8.44 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 4H), 3.45 - 3.31 (m, 4H), 1.93 (tt, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 1.18 - 1.14 (m, 2H), 0.95 (dt, *J* = 7.9, 3.4 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 172.20, 165.67, 156.25, 154.74, 149.87, 141.69, 137.33, 130.76, 128.89, 126.73, 123.90, 121.73, 118.99, 118.11, 45.56, 42.06, 11.01, 7.61.

[0442] **단계 B. (4-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)(사이클로프로필)메타논(53)의 제조.**

[0443] 메틸 (4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)(사이클로프로필)메타논으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 469. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.90 (d, *J* = 16.2 Hz, 4H), 3.37 - 3.19 (m, 4H), 1.82 (tt, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 1.09 - 1.02 (m, 2H), 0.88 - 0.80 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 172.20, 166.94, 158.36, 156.52, 155.15, 154.06, 151.46, 150.11, 141.71, 137.69, 132.41, 131.02, 130.00, 128.37, 126.83, 125.07, 122.91, 119.04, 60.37, 11.00, 7.57.

[0444] **실시예 1.43: 4-(4-(3-플루오로-4-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(54).**



[0445]

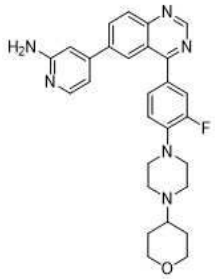
[0446] **단계 A. 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린.**

[0447] DMF(3 mL)에 녹인 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(**XXV**)(200 mg, (0940) 0.501 mmol)에, 탄산칼륨 (139 mg, 1.006 mmol), 요오드화칼륨(83 mg, 0.500 mmol) 및 2-브로모에틸 메틸 에테르(70 mg, 0.504 mmol)를 질소 분위기 하에 넣었다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 50 mL로 희석하고, 물로 2번 세척했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM)로 정제하여 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(125 mg, 281 μmol, 73%)을 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 446. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (s, 1H), 8.28 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.07 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.56 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.29 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.73 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.67 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H).

[0448] **단계 B. 4-(4-(3-플루오로-4-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(54)의 제조..**

[0449] 메틸 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 459. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.37 - 8.32 (m, 1H), 8.21 - 8.05 (m, 3H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 6.90 (dd, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.60 (td, *J* = 5.5, 1.5 Hz, 2H), 3.39 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 3.32 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.78 (dd, *J* = 6.4, 3.3 Hz, 4H), 2.71 (td, *J* = 5.5, 1.8 Hz, 2H).

[0450] **실시예 1.44: 4-(4-(3-플루오로-4-(4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(55)..**



[0451]

[0452] **단계 A. 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린.**

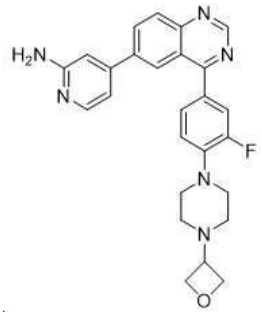
[0453] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(**XXV**)으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.48, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 472. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H), 8.32 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.1, 4.4 Hz, 2H), 3.42 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 2H), 3.30 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.81 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.66 - 2.46 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 1H), 1.65 (m, *J* = 12.1, 4.5 Hz, 2H).

[0454] **단계 B. 4-(4-(3-플루오로-4-(4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아**

민(55)의 제조..

[0455] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 471. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.08 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 2H), 3.79 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 3.26 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.05 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.74 (dt, *J* = 10.4, 5.0 Hz, 2H), 2.62 (dt, *J* = 10.7, 4.9 Hz, 2H), 2.07 (dtd, *J* = 12.1, 7.6, 4.4 Hz, 1H), 1.89 (dq, *J* = 12.3, 8.0 Hz, 1H).

[0456] **실시예 1.45: 4-(4-(3-플루오로-4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(56).**

[0457] 

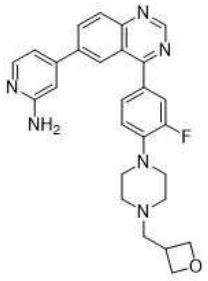
[0458] **단계 A. 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린.**

[0459] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(51 mg, 1당량, 0.13 mmol)을 DCE(.52 mL)에 용해시킨 후 STAB(42 mg, 1.5당량, 0.20 mmol), 옥센탄-3-온(14 mg, 13 μL, 1.5당량, 0.20 mmol), 및 아세트산(1.6 mg, 1.5 μL, .2당량, 26 μmol)을 넣었다. 생성된 현탁액을 25℃에서 16시간 동안 교반한 후 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 포화된 수성 $NaHCO_3$로 세척하고, EtOAc로 추출했다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(17 mg, 38 μmol, 29%)을 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 442. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.30 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 3.64 (s, 1H), 3.33 (m, 4H), 2.60 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.69, 156.20, 154.82, 154.23, 149.96, 137.25, 130.82, 128.92, 126.68, 123.93, 121.65, 118.85, 118.02, 117.84, 75.05, 59.25, 49.56.

[0460] **단계 B. 4-(4-(3-플루오로-4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(56)의 제조.**

[0461] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 456. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.10 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.74 - 4.60 (m, 4H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.30 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.55 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 167.00, 158.60, 156.20, 155.08, 154.23, 151.38, 149.55, 147.63, 141.89, 137.99, 132.50, 129.91, 126.77, 125.01, 122.96, 118.84, 117.93, 112.68, 106.99, 75.41, 59.22, 49.60.

[0462] **실시예 1.46: 4-(4-(3-플루오로-4-(4-(옥세탄-3-일메틸)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(64).**



[0463]

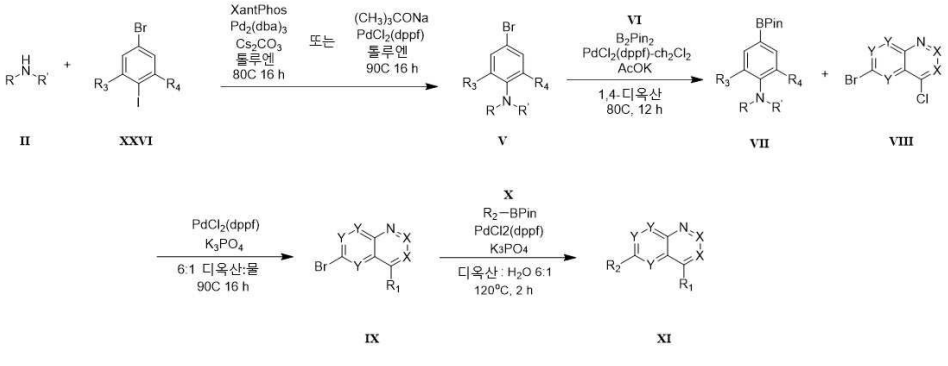
[0464] **단계 A. 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-(옥세탄-3-일메틸)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린.**

[0465] 마이크로파 바이알에 탄산칼륨(107 mg, 2당량, 775 μmol), 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(150 mg, 1당량, 387 μmol)을 넣고, MeCN(1.5 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 55℃로 가열하고, 15분 동안 교반하고, 시간이 경과한 후, 옥세탄-3-일메틸 4-메틸벤젠설포네이트(174 mg, 1.85당량, 717 μmol)를 넣었다. 첨가 후, 반응 혼합물을 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. 시간이 경과한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(75mL)로 희석하고, 물(3x50mL)로 세척했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 회전 증발을 통해 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM 0-5%)로 정제하여 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-(옥세탄-3-일메틸)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(129.3 mg, 282.7 μmol, 73%)을 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 458. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (s, 1H), 8.34 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.92 - 4.80 (m, 2H), 4.48 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.39 - 3.23 (m, 5H), 2.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 4H).

[0466] **단계 B. 4-(4-(3-플루오로-4-(4-(옥세탄-3-일메틸)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(64)의 제조.**

[0467] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 1.9, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 471. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.09 (m, 3H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.85 (dd, *J* = 7.8, 6.0 Hz, 2H), 4.47 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.50 (s, 4H), 3.37 - 3.22 (m, 5H), 2.83 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H).

[0468] **화학식 II**

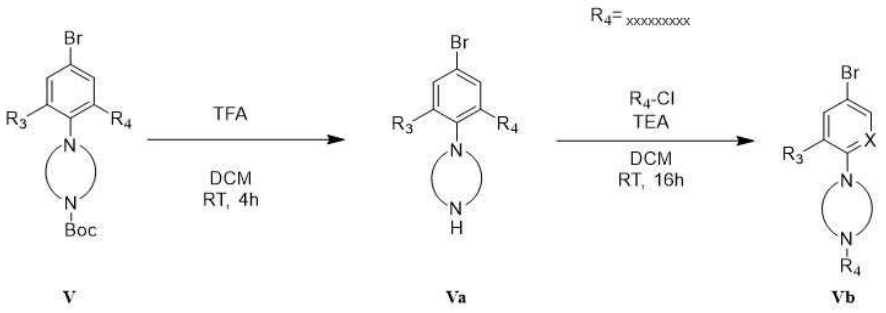


반응식 9

[0469]

[0470] 반응식 9는 (헤테로)아릴 브로마이드(V)를 제공하기 위해 상업적으로 입수가능한 아민(II)과 브로모-벤젠(XXVI)을 사용한 부흐발트 아미노화(Buchwald amination)를 통해 일반 생성물(XI)을 합성하는 방법을 설명한다. (헤테로)아릴 브로마이드(V)는 미야우라 보릴화에 사용되어 피나콜 보론산 에스테르(VII)를 생성한다. 보론산 에스테르는 스즈키 반응에서 폴리할로겐화된 헤테로사이클(VIII)과 결합하여 R_1 치환된 헤테로사이클(IX)을 생성하고, 이는 추가 스즈키 반응에서 반응하여 R_2,R_1 치환된 헤테로사이클(XI)을 생성한다.

[0471] 일부 구현예에서, 본 발명의 화학식 II의 화합물은 반응식 10에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다.

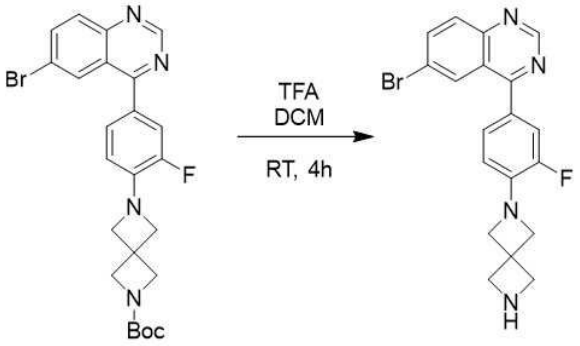


반응식 10

[0472]

[0473] 반응식 10은 상업적으로 입수가능하거나 쉽게 제조되는 브로모-(헤테로)아릴(V) 및 브로모-폴리할로겐화된 바이사이클릭 헤테로아릴을 사용하여 산 매개된 탈보호로 제조한(Va) 후, 이를 추가로 작용화하여 일반 중간체(Vb)를 생성할 수 있는 고급 중간체(Vb)의 합성을 설명한다.

[0474] 중간체 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)퀴나졸린(XXVIII)의 제조는 하기 반응식 11에 도시되어 있다.

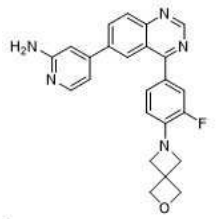


반응식 11

[0475]

[0476] 5 mL 마이크로파 바이알에, 3급-부틸 6-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트(XXVII)(469 mg, 1당량, 939 μmol), DCM(5.8 mL), 및 2,2,2-트리플루오로아세트산(2.14 g, 1.44 mL, 20당량, 18.8 mmol)을 바이알에 넣었다. 상기 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 그 후, 상기 혼합물을 DCM에 붓고, 물로 세척하여 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)퀴나졸린(XXVIII)(300 mg, 751 μmol, 80%) 고형물을 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 - 9.27 (m, 1H), 8.30 (ddt, *J* = 4.6, 2.7, 1.7 Hz, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 6.62 - 6.56 (m, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 4H), 4.17 - 4.10 (m, 4H), 1.88 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H).

[0477] **실시예 2.1: 4-(4-(3-플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(28).**

[0478] 

[0479] **단계 A. 6-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄.**

[0480] 아르곤의 불활성 분위기로 퍼지하고 유지된 100 mL RBF에, 24시간 4-브로모-2-플루오로-1-요오드벤젠(484 mg, 1당량, 1.61 mmol)을 톨루엔(9.5 mL)에 녹인 용액을 넣고, Pd2(dba)3(44 mg, 0.03당량, 48.3 μmol), 탄산세슘(1.31 g, 2.5당량, 4.02 mmol), 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(160 mg, 1.00당량, 1.61 mmol), 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸 크산텐(93 mg, .1당량, 161 μmol)을 추가했다. 생성된 용액을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 그 다음, 물 25 mL를 넣어 반응을 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 25 mL로 추출하고, 유기층을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 CombiFlash(0-15% EtOAc/Hex)를 사용하여 자동 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(0.22 g, 0.81 mmol, 50%)을 황색 고형물로 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 272.

[0481] **단계 B. 6-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄.**

[0482] 6-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(280 mg, 1당량, 1.03 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(392 mg, 1.5당량, 1.54 mmol), 촉매(17 mg, 0.02당량, 20.6 μmol), 및 아세트산칼륨(303 mg, 3.0당량, 3.09 mmol)을 40 mL MW 바이알에 넣고, 불활성 조건 하에 10분 동안 두었다. 상기 바이알에 1,4-디옥산(5 mL)을 넣고, 불활성 조건 하에 10분 더 교반하였다. 반응물을 80℃의 오일욕에 12시간 동안 두었다. 반응물이 냉각되면 내용물을 EtOAc로 희석하고, 식염수(1x20mL)와 물(1x20mL)로 세척했다. 유기층을 셀라이트로 여과하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 코튼 플러그(cotton plug)로 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 건조되어 로딩된 반응물을 컬럼 크로마토그래피(0-50% EtOAc/Hex)로 정제하여 6-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(276 mg, 865 μmol, 84.0%)을 주황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 320.

[0483] **단계 C. 6-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄.**

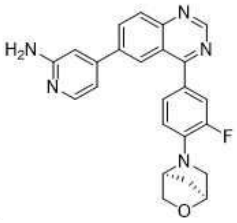
[0484] 바이알에 6-브로모-4-클로로퀴나졸린(73 mg, 1당량, 0.300 mmol), 6-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(105 mg, 1.1당량, 330 μmol), PdCl2dppf(22 mg, .1당량, 30.0 μmol), 및 K3PO4(127 mg, 2당량, 600 μmol)를 넣고, 10분 동안 퍼지했다. 상기 바이알에 디옥산 (2.58 mL), 물(430 μL)(6:1)을 넣고, 10분 더 퍼지했다. 반응물을 90℃의 오일욕에 16시간 동안 두었다. 반응이 완료되면, 반응물을 냉각시키고, EtOAc로 희석했다. 유기층을 식염수(20 mL) 및 물(20mL)로 세척했다. 회수한 유기층을 셀라이트로 여과한 다음, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공 상태에서 제거한 다음, 컬럼 크로마토그래피(0-10% DCM/MeOH)를 통해 분리하여 6-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(53 mg, 0.13 mmol, 44 %)을 황색 고형물로 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 399. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 6.61 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 4H), 4.29 (d, J = 2.1 Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.79, 154.74, 153.03, 151.10, 149.93, 140.74, 140.66, 137.04, 130.69, 129.04, 126.80, 121.94, 121.38, 117.53, 113.98, 113.95, 62.82, 39.82.

[0485] **단계 D. 4-(4-(3-플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(28).**

[0486] 5 mL MWV에 6-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(53 mg, 1당량, 0.13 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(32 mg, 1.1당량, 0.15 mmol), PdCl2(dppf)(10 mg, 0.1당량, 13 μmol), 및 인산 삼칼륨(42 mg, 1.5당량, 0.20 mmol)을 넣고, 바이알에 뚜껑을 덮은 다음, 10분 동안 탈기한 후, 탈기된 1,4-디옥산 (0.46 mL):물(77 μL) (6:1 v/v) 용매를 주입하고, 10분 동안 더 탈기한 후, 110℃의 오일욕에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 H2O와 EtOAc로 희석하고, 수성 층을 EtOAc로 3번 추출했다. 풀링된 EtOAc 추출물을 식염수로 2번 세척한 다음, EtOAc 층을 진공 상태에서

증발시키고, DCM으로 재농축시키고, 실리카겔에 건조 상태로 로딩한 다음, 12g 실리카겔 컬럼(DCM/MeOH 0-10%)에서 정제하여, 4-(4-(3-플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(39 mg, 94 μmol, 71 %)을 황색 고형물로 얻었다. $[M+H]^+$ = 414. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.14 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (dd, *J* = 22.3, 7.3 Hz, 1H), 6.59 - 6.51 (m, 1H), 4.86 (s, 4H), 4.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 4H), 2.71 (d, *J* = 109.7 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 167.11, 158.80, 155.04, 153.10, 151.28, 149.40, 148.10, 140.63, 138.86, 137.88, 132.36, 129.78, 127.01, 125.10, 122.94, 117.65, 114.00, 112.69, 106.80, 81.02, 62.83, 24.76.

[0487] **실시예 2.2: 4-(4-(4-((1S,4S)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-3-플루오로페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(29).**

[0488] 

[0489] **단계 A. 5-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄.**

[0490] 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 흰색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 271.

[0491] **단계 B. (1S,4S)-5-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄.**

[0492] 5-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 주황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 319.

[0493] **단계 C. (1S,4S)-5-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄.**

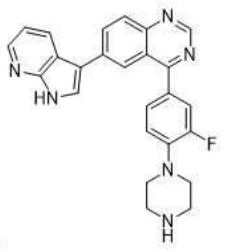
[0494] (1S,4S)-5-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 399. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.56 (dd, *J* = 14.5, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.91 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 3.74 (ddd, *J* = 9.9, 3.1, 1.6 Hz, 1H), 3.39 (dt, *J* = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.87, 154.31, 152.61, 150.68, 149.47, 138.24, 138.17, 137.23, 130.34, 129.20, 127.29, 125.28, 123.79, 121.52, 118.36, 115.54, 76.04, 72.57, 59.48, 36.74.

[0495] **단계 D. 4-(4-(4-((1S,4S)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-3-플루오로페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(29).**

[0496] (1S,4S)-5-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 414. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 2H), 4.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.39 (dd, *J* = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 2.67 - 2.33 (s, 2H), 2.04 (dd, *J* = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.99, 158.63, 155.09, 152.69, 151.45, 150.76, 149.66,

148.52, 147.55, 137.97, 137.66, 132.26, 129.78, 127.18, 125.23, 122.92, 117.07, 112.65, 107.00, 72.54, 59.48, 36.73, 29.71, 28.32.

[0497] **실시예 2.3: 4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)퀴나졸린(33).**

[0498] 

[0499] **단계 A. 3급-부틸 4-(4-브로모-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트.**

[0500] 3급-부틸 피페라진-1-카복실레이트로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 갈색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 360.

[0501] **단계 B. 3급-부틸 4-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트.**

[0502] 3급-부틸 4-(4-브로모-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.68 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.53 - 3.25 (m, 4H), 2.86 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 1.26 (s, 9H), 1.10 (s, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155.94, 154.68, 153.99, 142.43, 142.36, 131.41, 131.38, 128.96, 128.38, 121.99, 121.84, 118.22, 118.20, 83.82, 79.85, 50.18, 50.16, 28.43, 25.02.

[0503] **단계 C. 3급-부틸 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트.**

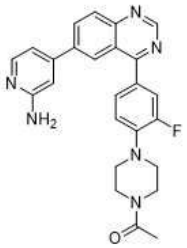
[0504] 3급-부틸 4-(4-브로모-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 489. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.47 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.11 (q, J = 2.3, 1.7 Hz, 2H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.33 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.64 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155.94, 154.68, 153.99, 142.43, 142.36, 131.41, 131.38, 128.96, 128.38, 121.99, 121.84, 118.22, 118.20, 83.82, 79.85, 50.18, 28.43, 25.02.

[0505] **단계 D. 4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)퀴나졸린(33).**

[0506] 3급-부틸 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(130 mg, 1당량, 267 μmol), 3급-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(110 mg, 1.2당량, 320 μmol), 인산칼륨(85 mg, 1.5당량, 400 μmol), 및 $PdCl_2$(dppf)(21 mg, 0.1당량, 26.7 μmol)를 1,4-디옥산 (0.8 mL) 및 물 (0.1 mL)에 녹인 혼합물을 아르곤 분위기 하에 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(10 ml)로 희석하고, 물(5 ml)로 세척했다. 수용액을 에틸 아세테이트(10 ml)로 세척했다. 합한 유기층을 식염수(10 ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 상태에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 플래시 컬럼(용리액, 헥산 중 에틸 아세테이트 = 0 내지 100%)을 통과시켜 중간체를 얻었다. 상기 중간체를 DCM(3 ml) 및 TFA(1 ml)에 추가로 용해시키고, 반응 용액을 실온에서 4시간 더 교반시켰다. 반응 용매를 제거하고, 조 생성물을 pre-HPLC(용리액 MeOH: 물 = 8-100%)로 정제하여 4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)퀴나졸린(36 mg, 85 μmol, 32 %)을 얻었다. Mp 242-244°C. LCMS $[M+H]^+$ = 425. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.25 (dt, J = 5.8, 2.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.80 - 7.63 (m, 2H), 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.10 (d, J = 4.3 Hz, 4H). ^{13}C NMR

(126 MHz, DMSO-d_6) δ 165.41, 155.77, 154.07, 149.73, 149.70, 143.82, 141.39, 135.41, 133.89, 131.28, 129.43, 127.50, 126.16, 123.21, 121.86, 119.56, 118.19, 118.01, 117.53, 116.94, 113.54, 48.90, 44.29.

[0507] **실시예 2.4: 1-(4-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온(34).**

[0508] 

[0509] **단계 A. 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)피페라진.**

[0510] 아르곤의 불활성 분위기로 퍼지하고 유지된 100 mL RBF에, 24시간 4-브로모-2-플루오로-1-요오드벤젠(912 mg, 1당량, 3.03 mmol)을 톨루엔(18 mL)에 녹인 용액을 넣고, Pd2(dba)3(83 mg, 0.03당량, 90.9 μmol), 탄산세슘(2.47 g, 2.5 eq, 7.58 mmol), 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸 크산텐(175 mg, .1당량, 303 μmol)을 추가했다. 생성된 용액을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 그 다음, 물 25 mL를 넣어 반응을 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 25 mL로 추출하고, 유기층을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 CombiFlash(0-15% EtOAc/Hex)를 사용하여 자동 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 4-(4-브로모-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(748 mg, 2.08 mmol, 69 %)를 밝은 황색 고형물로 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 359. 3급-부틸 4-(4-브로모-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(709 mg, 1당량, 1.97 mmol)와 DCM(20 mL) 을 교반하면서 바이알에 넣었다. 2,2,2-트리플루오로아세트산(15 g, 9.97 mL, 66당량, 130 mmol)을 넣고, 반응물이 배출되도록 하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응물을 1N NaOH로 염기성화하고, DCM(2x10mL)로 희석했다. 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 감압하에 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 0-10%)로 정제하여 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)피페라진(376 mg, 1.45 mmol, 74 %)을 황갈색 고형물로 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 259. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (s, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 3H), 6.81 (td, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 17.2 Hz, 8H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155.47, 137.74, 127.85, 120.64, 120.03, 115.74, 77.28, 77.02, 76.77, 47.42, 43.60.

[0511] **단계 B. 1-(4-(4-브로모-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온.**

[0512] 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)피페라진(0.350 g, 1당량, 1.35 mmol)과 트리에틸아민(396 mg, 546 μL, 2.9당량, 3.92 mmol)을 DCM(4.5 mL)에 가했다. 반응물을 0℃로 냉각시킨 다음, 아세틸 클로라이드(233 mg, 208 μL, 2.2당량, 2.97 mmol)를 서서히 가했다. 완전히 가해지면, 반응물을 25℃로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응물을 식염수 용액으로 켄칭하고, DCM으로 희석했다. 유기상을 식염수 및 물로 추가로 세척한 다음, 황산나트륨을 사용하여 건조시켰다. 상기 혼합물을 감압하에 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(0-5% DCM/MeOH)로 정제하여 1-(4-(4-브로모-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온(257 mg, 853 μmol, 63.2 %)을 황색 오일로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 302. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 - 7.21 (m, 2H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 2H), 3.13 - 3.09 (m, 2H), 3.09 - 3.03 (m, 2H), 2.19 (s, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 169.03, 154.38, 138.86, 127.56, 120.34, 119.70, 114.34, 50.71, 50.14, 46.31, 41.35, 21.28.

[0513] **단계 C. 1-(4-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온.**

[0514] 1-(4-(4-브로모-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 분홍색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 349. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 13.2, 1.4 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.31 (s, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 169.00, 155.96, 154.00, 141.81, 131.44, 122.02, 118.35, 83.91, 50.60, 50.01, 46.31, 41.34, 24.72,

21.35.

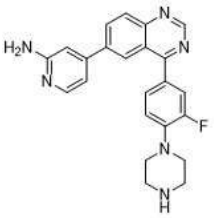
[0515] **단계 D. 1-(4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온.**

[0516] 1-(4-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 주황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 430. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.82 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.21 (dt, *J* = 21.9, 5.0 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 169.14, 165.60, 156.25, 154.78, 154.28, 149.93, 141.58, 137.29, 130.79, 128.84, 126.68, 123.89, 121.70, 119.01, 118.00, 50.50, 49.91, 46.36, 41.39, 21.38.

[0517] **단계 E. 1-(4-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온(34).**

[0518] 1-(4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 443. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.11 (td, *J* = 9.2, 3.7 Hz, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.22 (dt, *J* = 21.7, 5.1 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 169.12, 166.86, 158.69, 155.02, 154.30, 151.34, 149.38, 147.99, 138.18, 132.60, 131.23, 129.90, 126.77, 124.87, 122.94, 119.02, 118.11, 112.70, 106.86, 50.54, 49.91, 46.36, 41.39, 21.37.

[0519] **실시예 2.5: 4-(4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(35).**

[0520] 

[0521] **단계 A. 3급-부틸 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트.**

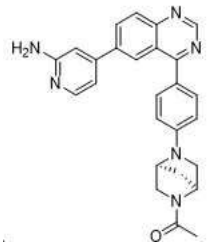
[0522] 3급-부틸 4-(4-브로모-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 488. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.63 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.17 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 1.48 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.73, 156.23, 154.69, 154.26, 149.81, 142.04, 137.31, 130.72, 130.39, 128.92, 126.71, 123.89, 121.71, 118.96, 117.98, 80.06, 50.15, 50.12, 28.45.

[0523] **단계 B. 4-(4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(35).**

[0524] 3급-부틸 4-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.3, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 401. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 2H), 8.11 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.28 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 6.2, 3.6 Hz, 4H), 3.12 (dd, *J* = 6.4, 3.4 Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.98, 159.03, 156.22, 154.96, 154.25, 151.27, 149.00, 142.41, 138.31, 132.58, 130.45, 129.77, 126.73, 124.87, 122.97, 118.78, 118.00, 112.80, 106.48, 51.22, 46.00,

29.70.

[0525] **실시예 2.6: 1-((1S,4S)-5-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에탄-1-온(39).**

[0526] 

[0527] **단계 A. (1S,4S)-2-(4-브로모페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄.**

[0528] 벤젠, 1-브로모-4-요오도-(400 mg, 1당량, 1.41 mmol) 및 (1S,4S)-2-boc-2,5-디아자바이사이클로(2,2,1)헵탄(140 mg, .5당량, 707 μmol)을 톨루엔(2.1 mL)에 현탁시키고, 반응 혼합물을 아르곤 흐름으로 탈기시켰다. 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트(543 mg, 610 μL, 4당량, 5.66 mmol)를 넣고, 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 고형물이 대부분 용해되고, 용액이 균질해질 때까지 초음파 처리하였다. 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 이염화물(52 mg, .05당량, 70.7 μmol)을 넣고, 반응 혼합물을 질소 하에 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 여액을 감압 하에 증발시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 0% 내지 50% 에틸 아세테이트 용리액 구배를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 (1S,4S)-5-(4-브로모페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트(366 mg, 1.04 mmol, 73%)를 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 353.

[0529] **단계 B. (1S,4S)-2-(4-브로모페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄.**

[0530] 3급-부틸 (1S,4S)-5-(4-브로모페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트(366 mg, 1당량, 1.04 mmol)를 DCM(10.5 mL)에 녹인 후, TFA(7.80 g, 5.27 mL, 66당량, 68.4 mmol)를 가하고, 아르곤 하에 10분 동안 교반하였다. 반응물을 25℃에 두고 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 1N NaOH로 염기성화하고, DCM으로 희석하여 (1S,4S)-2-(4-브로모페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄, 2,2,2-트리플루오로아세테이트 염(223 mg, 609 μmol, 59%)을 최종 생성물로 얻었다. $[M+H]^+$ = 252.

[0531] **단계 C. 1-((1S,4S)-5-(4-브로모페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에탄-1-온.**

[0532] (1S,4S)-2-(4-브로모페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.4, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 갈색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 294. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.43 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.45 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 13.0, 9.8 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 1.92 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 168.74, 145.23, 132.13, 114.44, 109.31, 58.78, 57.77, 56.92, 55.46, 36.98, 29.71.

[0533] **단계 D. 1-((1S,4S)-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에탄-1-온.**

[0534] 1-((1S,4S)-5-(4-브로모페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에탄-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 자주색 오일로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 343. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (dd, *J* = 11.7, 7.8 Hz, 2H), 6.54 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.99 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.42 (m, 2H), 3.58 (p, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.32 (s, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 148.68, 136.48, 132.15, 114.23, 111.70, 83.31, 57.42, 57.15, 56.46, 55.54, 37.16, 24.87.

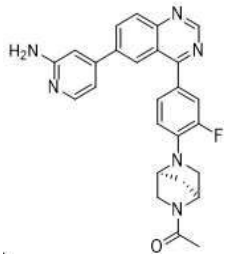
[0535] **단계 E. 1-((1S,4S)-5-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에탄-1-온.**

[0536] 1-((1S,4S)-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에탄-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 422. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (dt, *J* = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 2H), 6.86 (dd, *J* = 8.5, 6.2 Hz, 2H), 4.82 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.69 - 3.65 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).

[0537] **단계 F. 1-((1S,4S)-5-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에탄-1-온(39).**

[0538] 1-((1S,4S)-5-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에탄-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 436. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 7.62 (dt, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.01 (td, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.62 (q, *J* = 9.5 Hz, 2H), 3.27 (dd, *J* = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 2.03 (d, *J* = 13.6 Hz, 3H), 1.87 (s, 1H).

[0539] **실시예 2.7: 1-((1S,4S)-5-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에탄-1-온(40).**

[0540] 

[0541] **단계 A. (1S,4S)-2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄.**

[0542] (1S,4S)-2-boc-2,5-디아자바이사이클로(2,2,1)헵탄으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.4**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 271.

[0543] **단계 B. 1-((1S,4S)-5-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에탄-1-온.**

[0544] (1S,4S)-2-(4-브로모페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.4, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 갈색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 314. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.46 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 1.93 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 168.35, 151.51, 134.57, 127.52, 119.81, 116.51, 108.44, 59.39, 58.91, 58.04, 55.04, 37.18, 21.94.

[0545] **단계 C. 1-((1S,4S)-5-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에탄-1-온**

[0546] 1-((1S,4S)-5-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에탄-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 녹색 오일로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 361. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (dd, *J* = 11.7, 7.8 Hz, 2H), 6.54 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.99 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.42 (m, 2H), 3.58 (p, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.32 (s, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 168.87, 148.68, 136.48, 132.15, 129.52,

114.23, 111.70, 83.31, 57.42, 57.15, 56.46, 55.54, 37.16, 24.87.

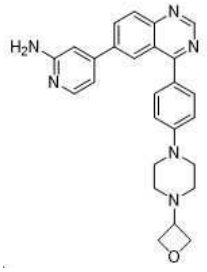
[0547] **단계 D. 1-((1S,4S)-5-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에탄-1-온.**

[0548] 1-((1S,4S)-5-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에탄-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 440. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (dt, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 14.8, 2.1 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 3.78 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.87 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 171.1, 167.08, 164.30, 154.06, 148.81, 143.97, 136.46, 130.12, 128.14, 126.80, 122.60, 120.12, 117.34, 117.17, 115.07, 57.24, 53.93, 51.97, 50.38, 35.35, 21.49.

[0549] **단계 E. 1-((1S,4S)-5-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에탄-1-온(40).**

[0550] 1-((1S,4S)-5-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에탄-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 455. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.67 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 1H), 3.79 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.62 (q, J = 9.5 Hz, 2H), 3.27 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 1.87 (s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 168.17, 166.49, 160.44, 155.15, 152.20, 151.20, 148.12, 138.03, 132.94, 129.75, 128.00, 125.63, 125.44, 124.81, 122.60, 115.99, 110.75, 106.31, 58.59, 55.01, 53.15, 51.55, 36.48, 21.95.

[0551] **실시예 2.8: 4-(4-(4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(42).**

[0552] 

[0553] **단계 A. (1-(4-브로모페닐)-4-(옥세탄-3-일)피페라진.**

[0554] 1-(옥세탄-3-일)피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.6, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 297. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 - 7.32 (m, 2H), 6.81 - 6.76 (m, 2H), 4.69 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.65 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.22 - 3.16 (m, 4H), 2.50 - 2.46 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 150.21, 131.92, 117.74, 112.07, 75.42, 59.19, 49.49, 48.73.

[0555] **단계 B. 1-(옥세탄-3-일)-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진.**

[0556] 1-(4-브로모페닐)-4-(옥세탄-3-일)피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 갈색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 345. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.73 - 4.67 (m, 2H), 4.65 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 5.0 Hz,

4H), 2.53 - 2.44 (m, 4H), 1.22 (s, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 153.17, 136.15, 129.17, 114.48, 83.79, 75.36, 59.21, 49.47, 47.81, 24.85.

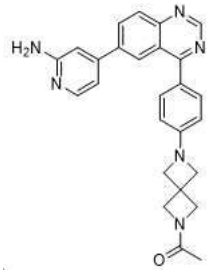
[0557] **단계 C. 6-브로모-4-(4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린.**

[0558] 1-(옥세탄-3-일)-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 427. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.74 (m, 4H), 3.49 (m, 4H), 2.73 - 2.60 (m, 3H).

[0559] **단계 D. 4-(4-(4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(42).**

[0560] 6-브로모-4-(4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 439. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (dd, *J* = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.54 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.45 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.46 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.39 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 167.72, 161.06, 155.25, 152.71, 151.17, 149.41, 147.65, 138.16, 132.87, 132.09, 129.76, 126.41, 124.92, 122.76, 114.77, 110.66, 105.90, 74.89, 58.99, 49.47, 47.25.

[0561] **실시예 2.9: 41-(6-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에탄-1-온(44).**

[0562] 

[0563] **단계 A. 3급-부틸 6-(4-브로모페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트.**

[0564] 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실산으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.6, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 353.

[0565] **단계 B. 2-(4-브로모페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄.**

[0566] 3급-부틸 6-(4-브로모페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.6, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 253.

[0567] **단계 C. 1-(6-(4-브로모페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에탄-1-온.**

[0568] 2-(4-브로모페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.4, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 갈색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 294. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.92 (s, 4H), 1.84 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 170.52, 149.91, 131.80, 113.45, 110.44, 62.18, 60.73, 57.92, 33.04.

[0569] **단계 D. 1-(6-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에탄-1-온.**

[0570] 1-(6-(4-브로모페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에탄-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 B**에

기재된 것과 유사한 방식으로 갈색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 343. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.00 (d, *J* = 10.9 Hz, 4H), 1.86 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 170.55, 152.96, 136.03, 129.07, 110.78, 83.37, 61.91, 58.04, 33.12, 29.70, 24.85.

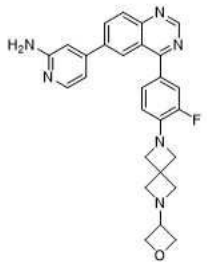
[0571] **단계 E. 1-(6-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에탄-1-온.**

[0572] 1-(6-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에탄-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 424. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 1.90 (s, 3H).

[0573] **단계 F. 41-(6-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에탄-1-온(44).**

[0574] 1-(6-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에탄-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 437. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (dd, *J* = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.08 (s, 4H), 4.02 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).

[0575] **실시예 2.10: 4-(4-(3-플루오로-4-(6-(옥세탄-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(57).**

[0576] 

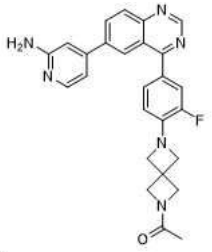
[0577] **단계 A. 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(6-(옥세탄-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)퀴나졸린.**

[0578] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)퀴나졸린(**XXVIII**)(50 mg, 1당량, 0.13 mmol)을 DCE(.52 mL)에 용해시킨 다음 STAB(40 mg, 1.5당량, 0.19 mmol), 옥센탄-3-온(14 mg, 12 µL, 1.5당량, 0.19 mmol), 및 아세트산(1.5 mg, 1.4 µL, .2당량, 25 µmol)을 넣었다. 생성된 현탁액을 25℃에서 16시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 포화된 수성 $NaHCO_3$로 세척하고, EtOAc로 추출했다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(6-(옥세탄-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)퀴나졸린(17 mg, 37 µmol, 30%)을 황색 고형물로 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 456. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 7.93 (dd, *J* = 4.0, 1.3 Hz, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 6.61 - 6.55 (m, 1H), 4.85 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 2H), 4.21 - 4.17 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.04 (s, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 154.71, 149.90, 137.12, 130.61, 129.11, 126.90, 123.91, 121.43, 117.43, 113.97, 74.51, 63.29, 60.28, 58.64, 29.70.

[0579] **단계 B. 4-(4-(3-플루오로-4-(6-(옥세탄-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(57).**

[0580] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(6-(옥세탄-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 468. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 8.08 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 6.89 (dd, *J* = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.59 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.49 (dd, *J* = 6.7, 5.1 Hz, 2H), 4.21 (d, *J* = 2.1 Hz, 4H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H).

[0581] **실시예 2.11: 1-(6-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에탄-1-온(58).**

[0582] 

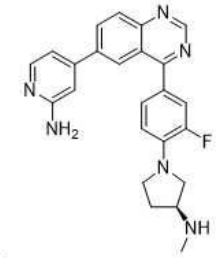
[0583] **단계 A. 1-(6-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에탄-1-온.**

[0584] 6-브로모-4-(3-플루오로-4-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)퀴나졸린(**XXVIII**)으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.4, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 442. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (s, 1H), 8.29 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.60 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 4H), 4.19 (s, 2H), 1.89 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 170.52, 165.76, 154.81, 153.11, 150.00, 140.57, 137.09, 130.78, 129.01, 126.86, 123.91, 121.44, 117.51, 114.07, 63.37, 57.82, 33.89, 18.87.

[0585] **단계 B. 1-(6-(4-(6-(2-아미노피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에탄-1-온(58).**

[0586] 1-(6-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에탄-1-온으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 455. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 2H), 8.10 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.63 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 4H), 4.23 (s, 2H), 1.90 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 170.66, 167.18, 158.98, 155.16, 151.52, 149.42, 148.89, 148.54, 138.13, 132.54, 129.94, 127.67, 127.06, 125.16, 123.08, 117.91, 117.74, 114.20, 112.87, 106.82, 63.48, 57.93, 41.16, 18.99.

[0587] **실시예 2.12: (S)-4-(4-(3-플루오로-4-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(60).**

[0588] 

[0589] **단계 A. 3급-부틸 (S)-(1-(4-브로모-2-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(메틸)카바메이트.**

[0590] (3S)-3-아미노-N-메틸피롤리딘으로부터, N-BOC 보호된 상태에서, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 A**에 기재된

것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 373. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 - 7.21 (m, 1H), 6.65 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.64 (dq, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 3.41 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.61 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155.72, 153.09, 136.07, 128.41, 127.31, 119.51, 116.55, 79.88, 51.86, 50.76, 48.63, 28.94, 28.48, 28.23.

[0591] **단계 B. 3급-부틸 (S)-(1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피롤리딘-3-일)(메틸)카바메이트.**

[0592] 3급-부틸 (S)-(1-(4-브로모-2-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(메틸)카바메이트로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 421. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 6.59 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.56 (tdd, *J* = 8.2, 6.4, 3.3 Hz, 1H), 3.50 (ddd, *J* = 10.5, 7.9, 2.5 Hz, 1H), 3.42 (ddd, *J* = 10.1, 6.6, 2.7 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 13.1, 5.2 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.00 (dq, *J* = 12.6, 8.4 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.23 (s, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155.74, 152.53, 139.15, 134.74, 131.58, 122.03, 114.73, 83.49, 79.87, 53.94, 51.59, 48.48, 28.92, 28.48, 28.33, 25.03.

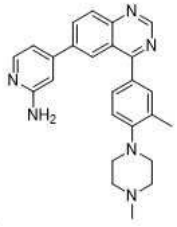
[0593] **단계 C. 3급-부틸 (S)-(1-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(메틸)카바메이트.**

[0594] 3급-부틸 (S)-(1-(4-브로모-2-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(메틸)카바메이트로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 502. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (s, 1H), 8.36 - 8.35 (m, 1H), 7.94 (t, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J* = 14.6, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.52 (ddd, *J* = 10.1, 7.0, 2.8 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 1.48 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 154.62, 137.28, 130.76, 130.55, 130.42, 129.88, 129.20, 129.18, 128.90, 127.23, 123.88, 121.35, 118.11, 115.08, 80.04, 54.66, 51.51, 48.55, 29.71, 29.02, 28.50.

[0595] **단계 D. (S)-4-(4-(3-플루오로-4-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(60).**

[0596] 3급-부틸 (S)-(1-(4-(6-브로모퀴나졸린-4-일)-2-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(메틸)카바메이트로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.3, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 황색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 414. ^{1}H NMR (500 MHz, CH_3OH+D_2O) δ 9.19 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 5.49 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.02 (s, 5H), 3.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 2.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H).

[0597] **실시예 2.13: 4-(4-(3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(61).**

[0598] 

[0599] **단계 A. 1-(4-브로모-2-메틸페닐)-4-메틸피페라진.**

[0600] 1-메틸피페라진과 4-브로모-1-요오도-2-메틸벤젠으로부터 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 갈색 오일로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 270. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.81 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.50 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

[0601] **단계 B. 1-메틸-4-(2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진.**

[0602] 1-(4-브로모-2-메틸페닐)-4-메틸피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 317.

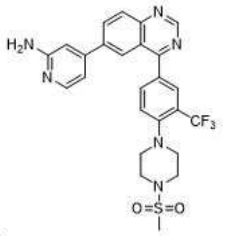
[0603] **단계 C. 6-브로모-4-(3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린.**

[0604] 1-메틸-4-(2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 397. ^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.14 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.73 (s, 4H), 2.47 (s, 3H).

[0605] **단계 D. 4-(4-(3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(61).**

[0606] 6-브로모-4-(3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 411. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.54 - 7.87 (m, 4H), 7.89 - 7.13 (m, 4H), 6.99 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.45 - 3.13 (m, 5H), 2.78 (s, 4H), 2.46 (s, 4H), 2.36 (s, 3H).

[0607] **실시예 2.14: 4-(4-(4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(63).**

[0608] 

[0609] **단계 A. 1-(4-브로모-2-(트리플루오로메틸)페닐)-4-(메틸설포닐)피페라진.**

[0610] 1-(메틸설포닐)피페라진, HCl with 4-브로모-1-요오도-2-(트리플루오로메틸)벤젠으로부터 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 387. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (s, 1H) 7.67 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 3.36 (t, 4H), 3.00 (t, 4H), 2.84 (s, 3H).

[0611] **단계 B. 1-(메틸설포닐)-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진.**

[0612] 1-(4-브로모-2-(트리플루오로메틸)페닐)-4-(메틸설포닐)피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 B**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 435. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 3.37 (t, 4H), 3.05 (t, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

[0613] **단계 C. 6-브로모-4-(4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴나졸린.**

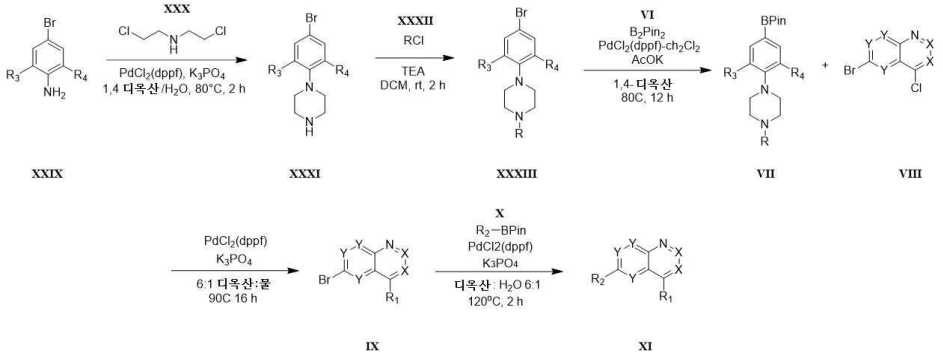
[0614] 1-(메틸설포닐)-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 크림색 고형물로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 515. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 3.42 (s, 4H), 3.16 (s, 4H), 2.86 (s, 3H).

[0615] **단계 D. 4-(4-(4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(63).**

[0616] 6-브로모-4-(4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 2.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 529.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

9.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.43 (t, 4H), 3.18 (t, 4H), 2.87 (s, 3H). ^{13}CNMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.7, 158.3, 158.2, 155.1, 153.2, 151.4, 149.8, 138.2, 134.5, 133.9, 132.8, 130.2, 124.6, 124.5, 122.9, 112.5, 107.5, 52.9, 46.3, 34.5, 24.9.

[0617] **화학식 III**

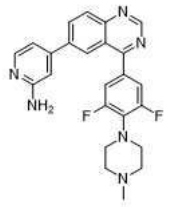


반응식 12

[0618]

[0619] 반응식 12는 치환된 아릴 브로마이드(XXXIII)에 대한 대체 합성을 설명한다. 아닐린(XXIX)은 비스(2-클로로에틸)아민(XXX)과의 이중 치환 반응을 통해 피페라진(XXXI)으로 변환된다. 그 다음 피페라진 유사체(XXXI)는 치환 반응을 통해 작용화되고, 그 후 (헤테로)아릴 브로마이드(XXXIII)는 미야우라 보릴화에 사용되어 피나콜 보론산 에스테르(VII)를 생성했다. 그 다음 보론산 에스테르는 스즈키 반응에서 폴리할로겐화된 헤테로사이클(VIII)과 결합하여 R_1 치환된 헤테로사이클(IX)을 생성하고, 이는 추가 스즈키 반응에서 반응하여 R_2,R_1 치환된 헤테로사이클(XI)을 생성하였다.

[0620] **실시예 3.1: 4-(4-(3,5-디플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(31).**



[0621]

[0622] **단계 A. 1-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)피페라진.**

[0623] 5 mL M.W. 바이알에 비스(2-클로로에틸)아민, HCl(1.96 g, 1.1당량, 11.0 mmol), 4-브로모-2,6-디플루오로아닐린(2.08 g, 1당량, 10.0 mmol), 및 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르(2.0 mL)를 넣었다. 반응 혼합물을 150℃로 밤새 가열하였다. 생성된 혼합물을 냉각시키고, 최소량의 MeOH(7 mL)에 용해시켰다. 생성물이 용액에서 석출될 때까지 에테르를 가하고(100 mL) 여과했다. 생성물을 더 많은 에테르로 세척한 다음, DCM/물로 추출하고, MgSO4로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 1-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)피페라진(400 mg, 14.4%)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 278.

[0624] **단계 B. 1-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-4-메틸피페라진.**

[0625] 1-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)피페라진 염산염(570.0 mg, 1당량, 1.818 mmol)과 수소화나트륨(0.17 g, 50% Wt, 2당량, 3.636 mmol)을 THF(10 ml)에 녹인 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 상기 용액에 요오드메탄(284 mg, 124 μL, 1.1당량, 2.000 mmol)을 가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.33 (s, 4H), 3.10 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 116.67, 116.45, 55.51, 50.74, 46.25, 39.84, 39.74.

[0626] **단계 C. 1-(2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-메틸피페라진.**

[0627] 1-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-4-메틸피페라진(400 mg, 1당량, 1.37 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(593 mg, 1.7당량, 2.34 mmol), 아세트산칼륨(405 mg, 3당량, 4.12 mmol), 및 PdCl2(dppf) (108 mg, 0.1당량, 137 μmol)를 DMF(4 mL)에 녹인 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 ml)로 희석하고, 식염수(10 ml x2)로 세척했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(용리액 에틸 아세테이트:헥산 = 0 내지 100%, 이어서 메탄올: 에틸 아세테이트 = 0 내지 20%)로 정제하여 1-(2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-메틸피페라진(270 mg, 798 μmol, 58.1 %)을 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 339.

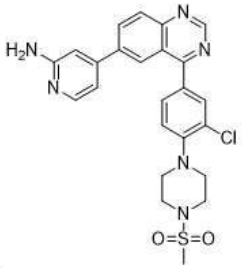
[0628] **단계 D. 6-브로모-4-(3,5-디플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린.**

[0629] 100-mL-둥근 병에, 6-브로모-4-클로로퀴나졸린(389 mg, 2당량, 1.60 mmol), 1-(2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-메틸피페라진(270 mg, 1당량, 798 μmol), 인산 삼칼륨(254 mg, 1.5당량, 1.20 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf)(63 mg, 0.1당량, 79.8 μmol)를 1,4-디옥산 (20 mL) 및 물 (3.3 mL)에 녹인 혼합물을 넣고, 아르곤 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(40 ml)로 희석하고, 포화된 중탄산나트륨(10 ml)과 식염수(10 ml)로 세척했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 상태에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(40g 실리카겔, 용리액 에틸 아세테이트/헥산 = 0 내지 100%)로 정제하여 생성물인 6-브로모-4-(3,5-디플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(192 mg, 458 μmol, 57%)을 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 8.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 41.8 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 164.68, 163.70, 158.26, 155.03, 149.72, 137.99, 131.21, 130.90, 129.91, 128.94, 123.72, 121.77, 114.79, 114.58, 55.36, 50.55, 45.97.

[0630] **단계 E. 4-(4-(3,5-디플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(31).**

[0631] 6-브로모-4-(3,5-디플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린(192 mg, 1당량, 458 μmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(111 mg, 1.1당량, 504 μmol), 인산칼륨(146 mg, 1.5당량, 687 μmol), 및 $PdCl_2$(dppf)(36 mg, 0.1당량, 45.8 μmol)를 1,4-디옥산(9 mL) 및 물 (1 mL)에 녹인 혼합물을 아르곤 분위기 하에 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척했다. 수용액은 에틸 아세테이트로 세척했다. 합한 유기층을 식염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 상태에서 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 0-10%)로 정제하여 4-(4-(3,5-디플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(109 mg, 252 μmol, 55%)을 얻었다. Mp 105-107°C. LCMS $[M+H]^+$ = 433. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 2H), 8.19 (d, J = 17.0 Hz, 3H), 8.04 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 165.69, 163.79, 160.90, 158.17, 155.98, 154.98, 150.96, 149.20, 147.43, 138.75, 133.43, 131.37, 129.80, 124.25, 122.64, 114.87, 110.72, 106.00, 55.28, 50.45, 45.83.

[0632] **실시예 3.2: 4-(4-(3-클로로-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(59).**

[0633] 

[0634] **단계 A. 1-(4-브로모-2-클로로페닐)피페라진.**

[0635] 브로모-2-클로로아닐린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 3.1, 단계 A**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$= 275.

[0636] **단계 B. 1-(4-브로모-2-클로로페닐)-4-(메틸설포닐)피페라진.**

[0637] 100 mL RBF에 1-(4-브로모-2-클로로페닐)피페라진(918 mg, 1당량, 3.33 mmol), TEA(674 mg, 929 μL, 2당량, 6.66 mmol), 및 DCM(15.0 mL)을 넣었다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 메탄설포닐 클로라이드(572 mg, 389 μL, 1.5당량, 5.00 mmol)를 가했다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 더 많은 DCM 및 H2O로 희석하고, 층을 분리한 후, 수성 층을 DCM으로 다시 세척했다. 그 다음, 합한 유기층을 식염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 크로마토그래피(헥산 중 35% EtoAc)로 정제하여 1-(4-브로모-2-클로로페닐)-4-(메틸설포닐)피페라진(407 mg, 1.15 mmol, 35 %)을 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 353. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.53 (d ,1H), 7.36 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 3.41 (t, 4H), 3.12 (t, 4H), 2.84 (s, 3H).

[0638] **단계 C. 1-(2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-(메틸설포닐)피페라진.**

[0639] 1-(4-브로모-2-클로로페닐)-4-(메틸설포닐)피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 3.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 401. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.81 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.42 (t, 4H), 3.19 (t, 4H), 2.84 (s, 3H) 1.33 (s, 12H).

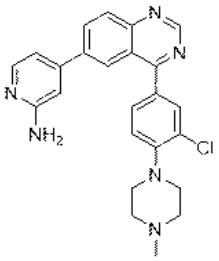
[0640] **단계 D. 6-브로모-4-(3-클로로-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린.**

[0641] 1-(2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-(메틸설포닐)피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 3.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 481. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 3.48 (t, 4H), 3.30 (t, 4H), 2.88 (s, 3H).

[0642] **단계 E. 4-(4-(3-클로로-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(59).**

[0643] 6-브로모-4-(3-클로로-4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 3.1, 단계 E**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 495. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21-8.12 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.61 (bs, 2H), 3.48 (t, 4H), 3.30 (t, 4H), 2.87 (s, 3H). ^{13}CNMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.7, 159.0, 154.9, 151.2, 150.3, 149.1, 148.9, 138.6, 132.9, 132.8, 132.4, 129.9, 129.6, 129.3, 124.6, 123.0, 120.7, 112.8, 106.5, 75.0, 50.7, 46.1, 34.5, 24.9.

[0644] **실시예 3.3: 4-(4-(3-클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(62).**



[0645]

[0646] **단계 A. 1-(4-브로모-2-클로로페닐)-4-메틸피페라진.**

[0647] 1-(4-브로모-2-클로로페닐)피페라진(1.28 g, 1당량, 4.6456 mmol), 수성 포름알데히드(209 mg, 192.0 μL, 1.5당량, 6.97 mmol) 용액(37%), 아세트산(558 mg, 531.9 μL, 2당량, 9.29 mmol)을 DCM(46.5 mL)에 녹인 용액을 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(3.94 g, 4당량, 18.58 mmol)로 25℃에서 1시간 동안 처리하였다. 반응물을 수성 $NaHCO_3$로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 실리카겔에서 정제하여 1-(4-브로모-2-클로로페닐)-4-메틸피페라진(722 mg, 2.49 mmol, 54%)을 얻었다. LCMS $[M+H]^+$ = 290. ^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.08 (s, 4H), 2.74 (s, 4H), 2.41 (s, 3H).

[0648] **단계 B. 1-(2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-메틸피페라진.**

[0649] 1-(4-브로모-2-클로로페닐)-4-메틸피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 3.1, 단계 C**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 337. ^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 4H), 2.89 (s, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.54 (s, 12H).

[0650] **단계 C. 6-브로모-4-(3-클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린.**

[0651] 1-(2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-메틸피페라진으로부터, 표제 화합물을 **실시예 3.1, 단계 D**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 418. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (s, 1H), 8.20 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.17 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.62 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H).

[0652] **단계 E. 4-(4-(3-클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린-6-일)피리딘-2-아민(62).**

[0653] 6-브로모-4-(3-클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)퀴나졸린으로부터, 표제 화합물을 **실시예 3.1, 단계 E**에 기재된 것과 유사한 방식으로 단리하였다. LCMS $[M+H]^+$ = 431. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 - 7.97 (m, 3H), 7.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.29 (s, 4H), 2.79 (s, 4H), 2.47 (s, 3H).

[0654] **참조에 의한 포함**

[0655] 본 명세서에 언급된 각 특허 문헌 및 과학 논문의 전체 개시내용은 모든 목적을 위해 참조로 포함된다.

[0656] **등가물**

[0657] 본 발명은 본 발명의 개념 또는 본질적인 특징을 벗어나지 않는 범위에서 다른 특정한 형태로 구현될 수 있다. 따라서, 전술한 구현예들은 본원에 기술된 발명을 한정하는 것이 아니라 모든 면에서 예시적인 것으로 간주되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아닌 첨부된 청구범위에 의해 표시되며, 청구항의 의미 및 동등성 범위 내에서 발생하는 모든 변경도 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.