(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0048078
(43) 공개일자 2025년04월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/14 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *C07D 471/08* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *C07D 487/08* (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 417/14 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7007532
(22) 출원일자(국제) 2023년08월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년03월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/072012
(87) 국제공개번호 WO 2024/036270
국제공개일자 2024년02월15일
(30) 우선권주장
63/371,191 2022년08월11일 미국(US)
63/483,876 2023년02월08일 미국(US)

(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스톤, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
콘다케스, 매튜 레오
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
시빌로, 리타 리
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 **KRAS 억제제**

(57) 요 약

본 발명은 KRAS 억제제를 제공한다. 본 화합물을 사용하여 암을 치료하는 방법도 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 471/08 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)
C07D 487/08 (2013.01)
C07D 487/10 (2013.01)

(72) 발명자
브론슨, 조앤 제벳
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
파커, 마이클 에프.
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
펑크, 브라이언 에드워드
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내

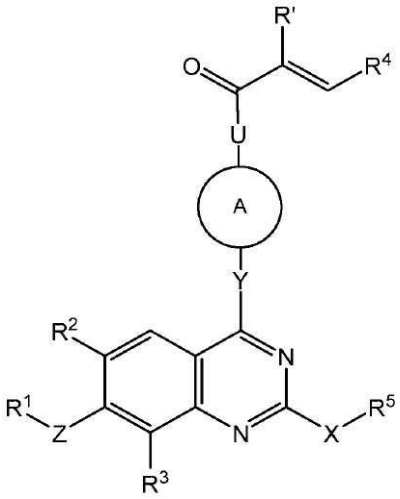
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염:

[화학식 I]



[여기서,

Z는 결합, O, NR^e 또는 CR^eR^f(여기서, R^e 및 R^f는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬임)이고;

R^1은 아릴 또는 헤테로아릴(여기서, 아릴 및 헤테로아릴은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4시클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 히드록시, 및 히드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체로 선택적으로 치환됨)이고;

R^2 및 R^3은 수소, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 시아노, 할로, 할로C_1-C_3알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_3알킬), $-C(O)N(C_1$-C_3알킬$)_2$, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택되고;

U는 결합, CH_2NH, 또는 NH이고;

Y는 결합, O, $NR^g(CR^eR^f)_m$, NR^f, 또는 CR^eR^f(여기서, m은 1, 2, 또는 3이고, R^e, R^f, 및 R^g는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬임)이고;

A는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 4원 내지 10원 단환식 또는 이환식 또는 삼환식 가교, 융합, 또는 스피로환식 포화, 불포화, 또는 부분 불포화 고리 시스템(여기서, 상기 고리 시스템은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_1-C_3알킬, 아미도C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 히드록시, 히드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨)이되; 단, Y가 결합인 경우, A는 적어도 하나의 질소 원자를 함유하고;

R'는 할로이고;

R^4는 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

X는 O 또는 NR^{16}(여기서, R^{16}은 수소 또는 C_1-C_3알킬임)이고;

R^5는 수소, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, 아릴, 아릴C_1-C_6알킬, 카르복시C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬, 디(C_1-C_3알킬)아미노C_2-C_6알킬, 할로C_1-C_6알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_6알킬, 히드록시C_1-C_6알킬, NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6알킬), $NR^aR^b$$C_1$-$C_6$알킬(여기서, 상기 아릴, 상기 아릴$C_1$-$C_6$알킬의 아릴 부분, 상기 C_3-C_6시클로알킬, 상기 C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬의 시클로알킬 부분, 상기 헤테로아릴, 상기 헤테로아릴C_1-C_6알킬의 헤테로아릴 부분, 상기 헤테로시클릴, 상기 헤테로시클릴C_1-C_6알킬의 헤테로시클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_1-C_3알킬, (C_1-C_6알킬)아미노, (C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 카르복시, 시아노, 디(C_1-C_6알킬)아미노, 디(C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_3알킬, 히드록시, 히드록시C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 기로 선택적으로 치환되고; 상기 헤테로시클릴 및 상기 헤테로시클릴C_1-C_3알킬의 헤테로시클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 할로, 및 할로C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 기로 추가로 선택적으로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는

R^5 및 R^{16}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 히드록시, 및 히드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 기로 선택적으로 치환된 복소환식 기를 형성하고;

R^a 및 R^b 중 하나는 수소 및 C_1-C_3알킬로부터 선택되고, 다른 하나는 수소, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시카르보닐, C_1-C_3알킬카르보닐, 아릴C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, 및 C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬로부터 선택됨].

청구항 2

제1항에 있어서, R^4는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 5원 또는 6원 방향족 고리인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, Y는 결합인, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, Y는 NH인, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 5

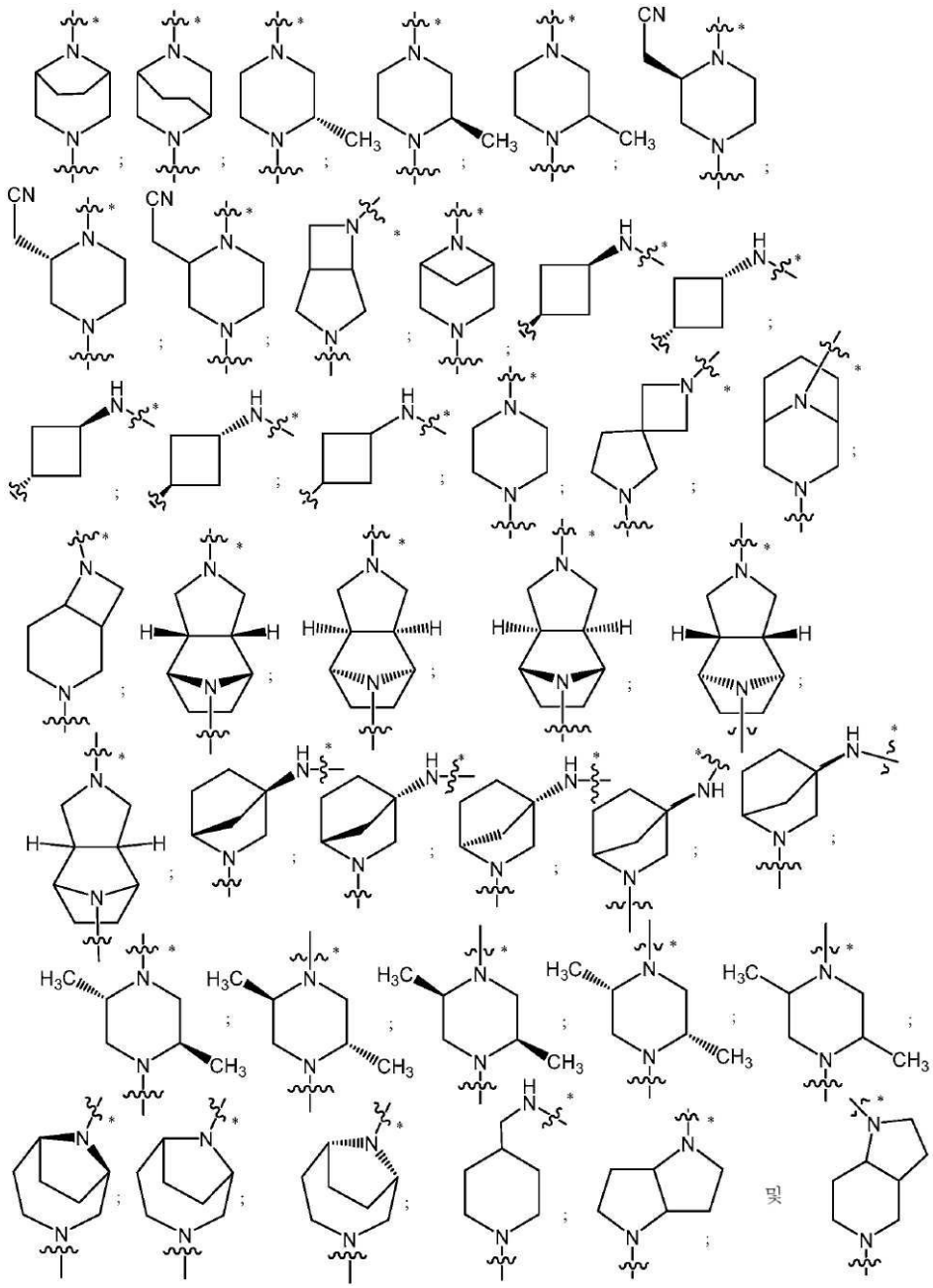
제1항 또는 제2항에 있어서, Y는 NCH_3인, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A는 1개 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 5원 내지 10원 단환식 또는 이환식 또는 삼환식 가교, 융합, 또는 스피로환식 포화 고리 시스템인, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제3항 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서, A-U는



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

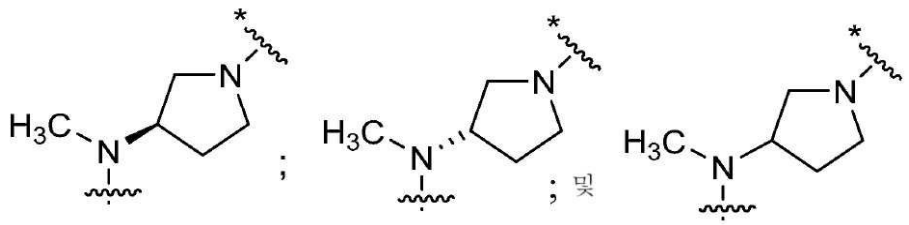
여기서,

~~* 는 카르보닐 기에 대한 부착점을 나타내고;

~~ 는 Y에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 8

제1항, 제2항, 제4항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Y-A-U는



로 이루어진 군으로부터 선택

되고;

여기서,

〰* 는 카르보닐 기에 대한 부착점을 나타내고;

〰 는 퀴나졸린 고리에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 할로인, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 할로인, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 11

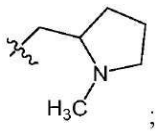
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 및 티아졸릴로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

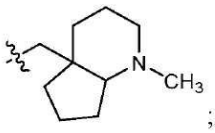
청구항 12

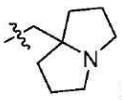
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, X는 O인, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

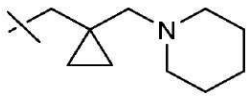
청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는



;


;


; 및


로 이루어진 군으로부터 선택되고;

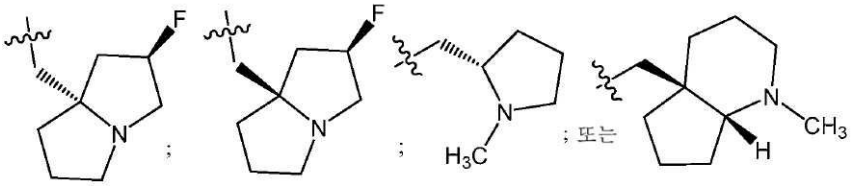
각각의 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_1-C_3알킬, 벤질, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 히드록시, 히드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 -(C_1-C_3알킬)-R^6이고, R^6은 3원 내지 5원 단환식 고리 시스템, 8원 또는 9원 이환식 융합 포화 고리 시스템, 또는 10원 삼환식 포화 고리 시스템이고, 각각의 고리 시스템은 1개의 질소 원자를 선택적으로 함유하고, 각각의 고리 시스템은 C_1-C_3알킬, 할로, 및 (4원 내지 6원 헤테로시클릴)C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 기로 선택적으로 치환되고; (4원 내지 6원 헤테로시클릴)C_1-C_3알킬의 헤테로시클릴 부분은 할로 기로 추가로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 15

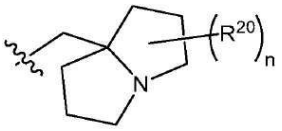
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는


; ; ; 또는 이고;

~~~ 는 X에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는


이고;

여기서,

n은 0, 1, 또는 2이고;

각각의 R^{20}은 할로이고;

~~~ 는 X에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 17

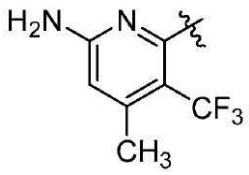
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 결합인, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 1개, 2개, 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 단환식 헤테로아릴 고리이고, 상기 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4시클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 히드록시, 및 히드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은


이고;

여기서, ~~~ 는 모 분자 모이어티에 대한 부착점을 나타내는, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4시클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 히드록시, 및 히드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체로 선택적으로 치환된 C_6-C_{10}아릴인, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 21

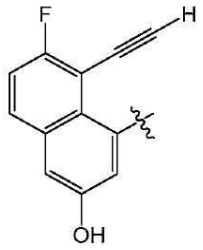
제1항 내지 제17항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 C_1-C_3알킬, C_2-C_4알키닐, 할로, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체로 치환된 나프틸인, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 22

제1항 내지 제17항, 제20항, 및 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 나프틸이고, 나프틸은 C_2-C_4알키닐, 할로, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 기로 치환되는, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 23

제1항 내지 제17항, 및 제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은



이고;

여기서, 〰 는 모 분자 모이어티에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

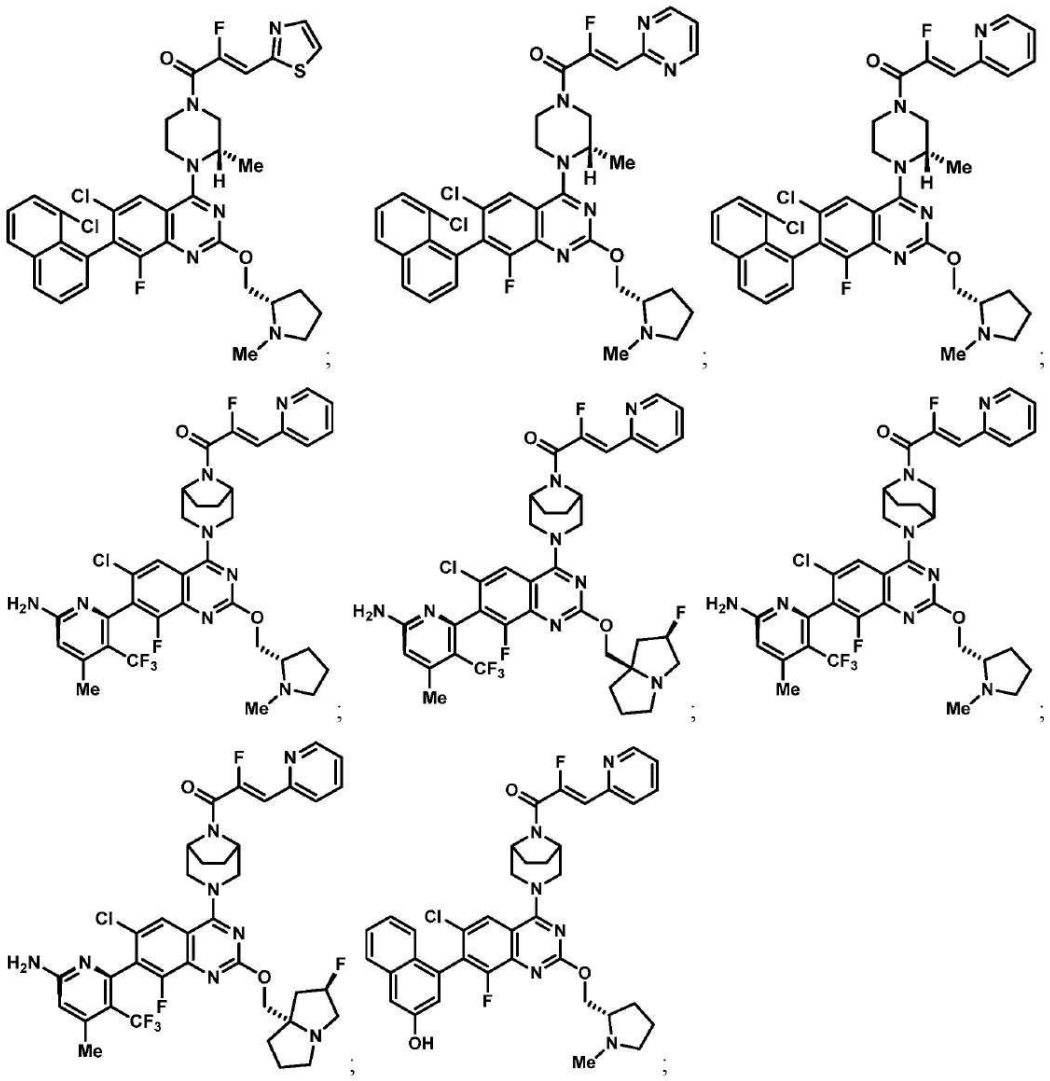
청구항 24

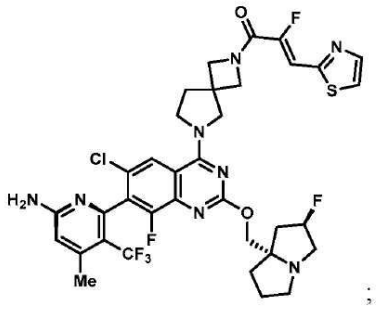
제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R'는 플루오로인, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

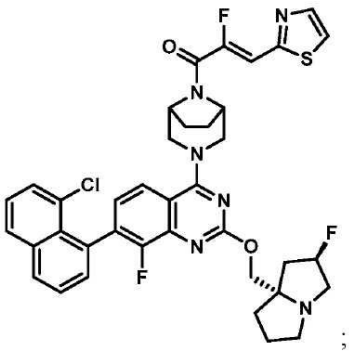
청구항 25

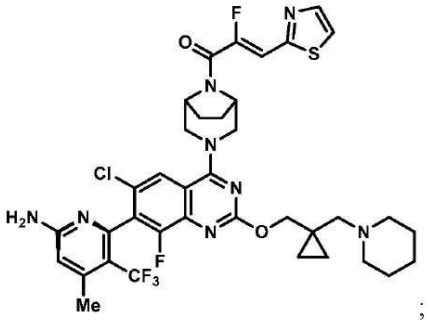
제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R'는 클로로인, 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

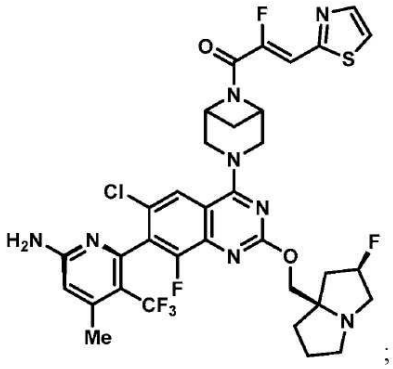
청구항 26

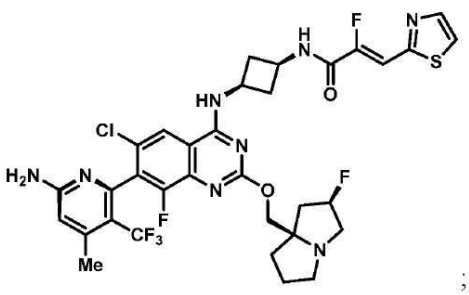


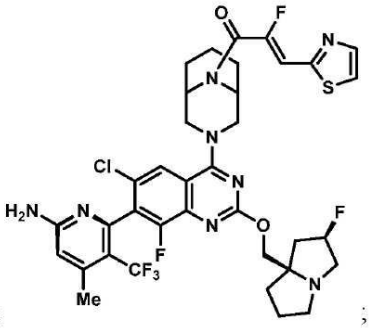

;

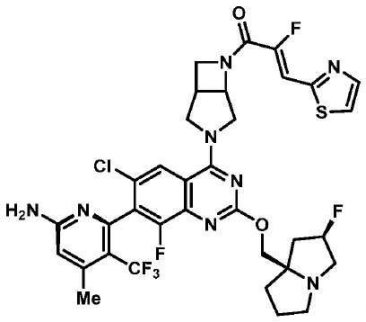

;


;

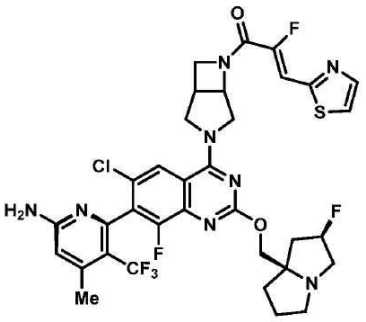

;


;

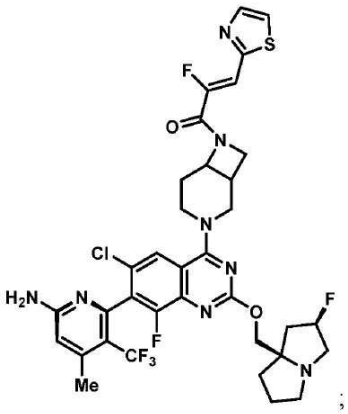

;



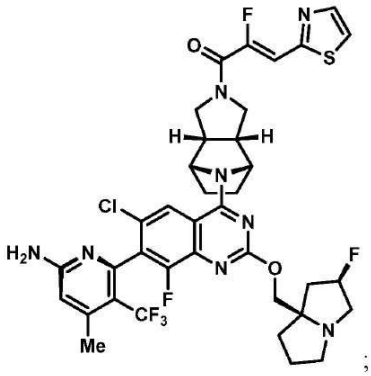
이성질체 1;



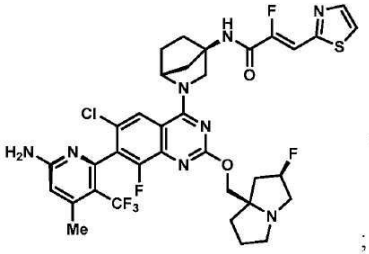
이성질체 2;



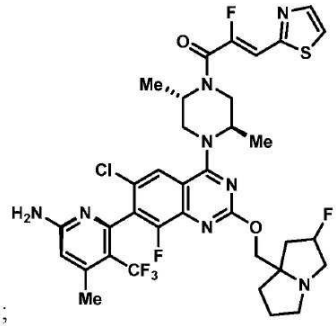
;



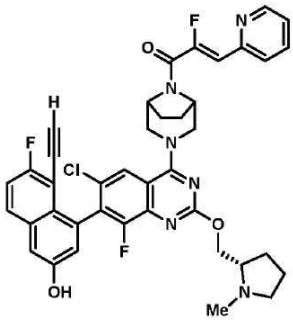
;



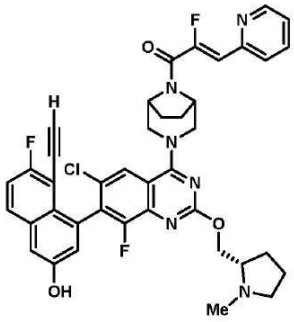
;



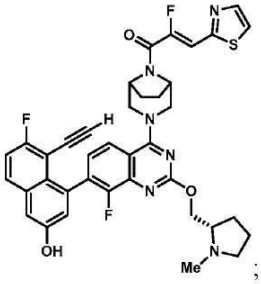
;



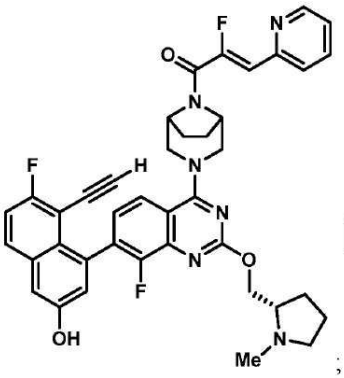
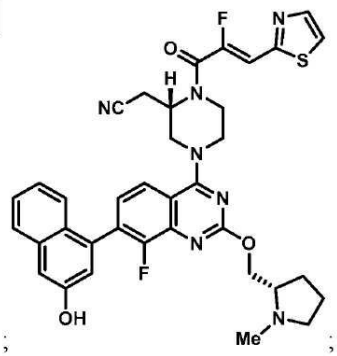
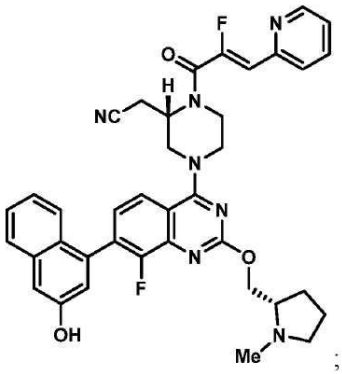
이성질체 1;

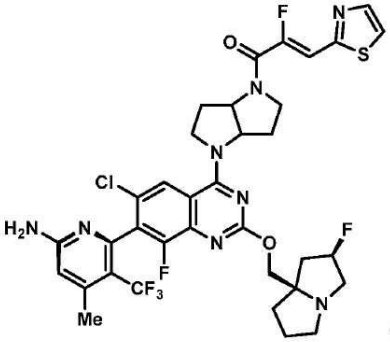
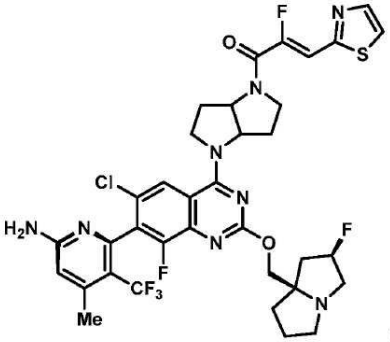


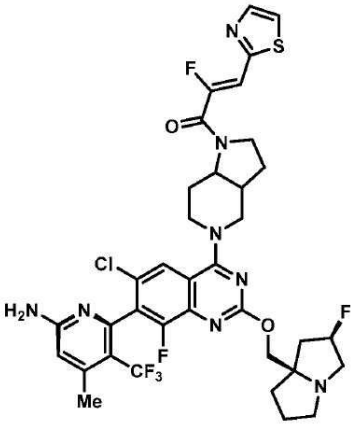
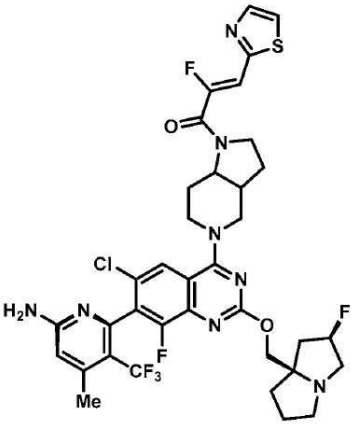
이성질체 2;

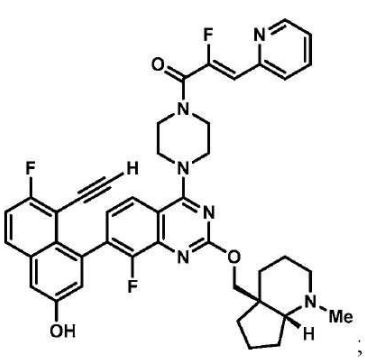
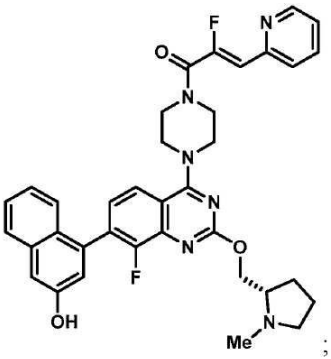
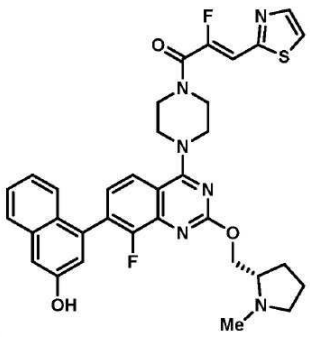
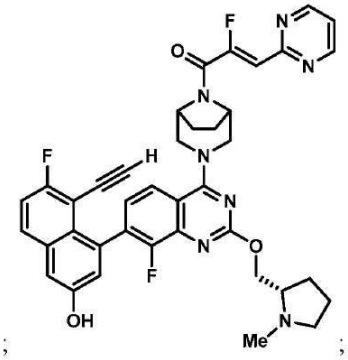
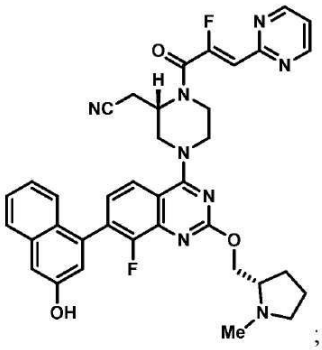
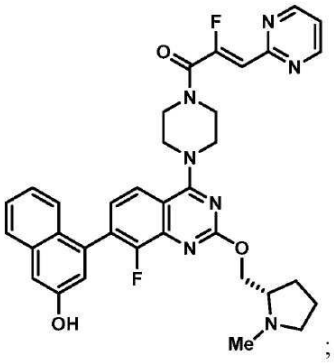
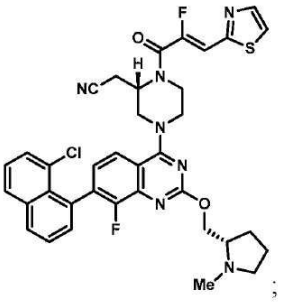
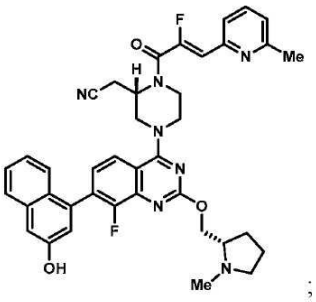
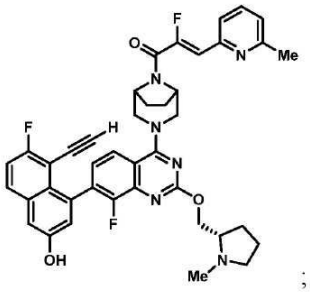
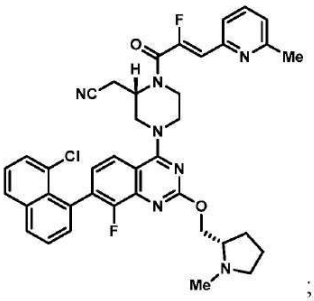
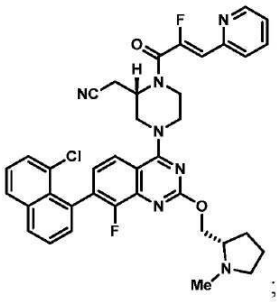
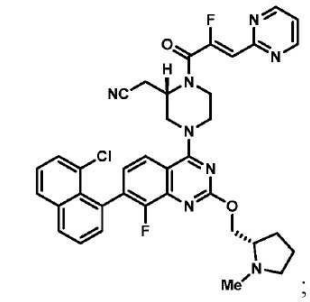


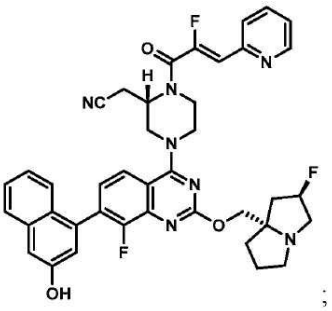
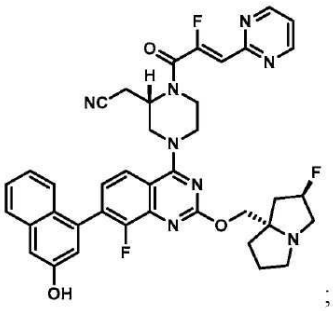
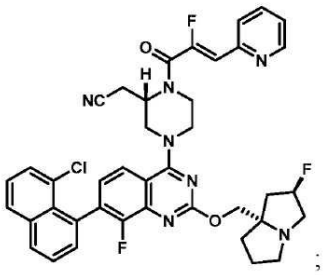
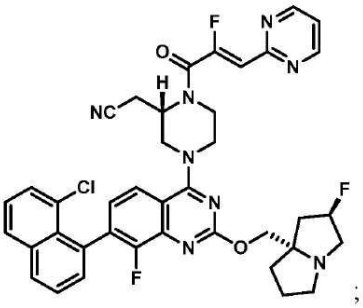
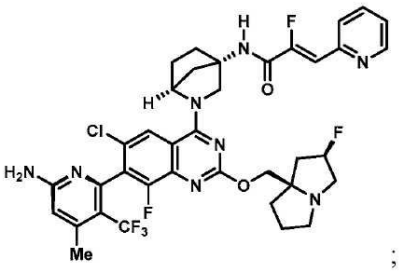
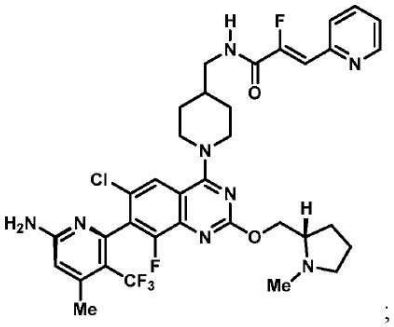
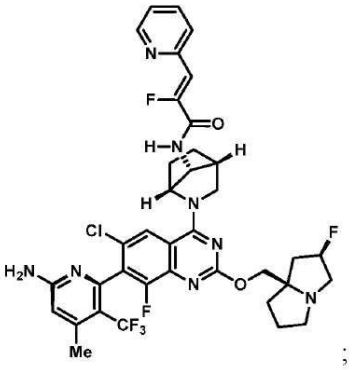
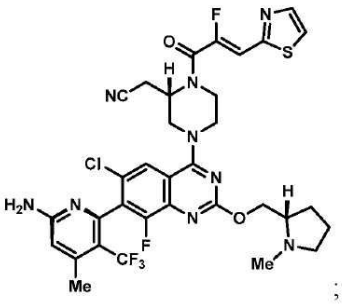
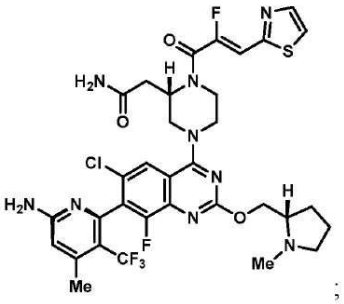
;

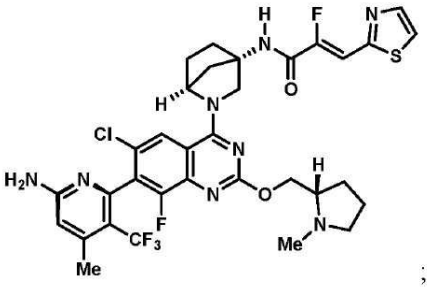

;

;

;

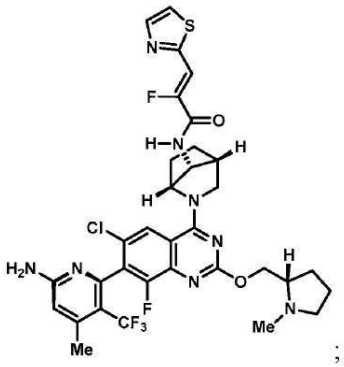

이성질체 1;

이성질체 2;

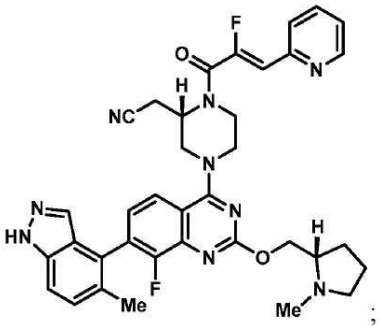

이성질체 1;

이성질체 2;

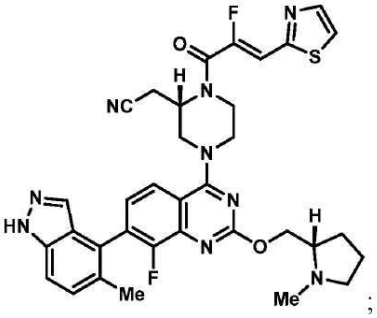

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

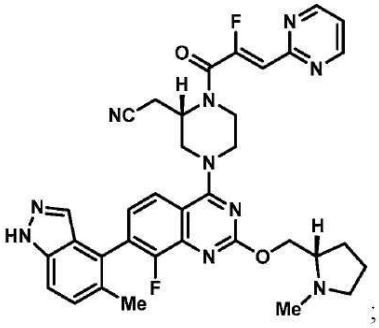

;

;

;

;

;

;

;

;

;

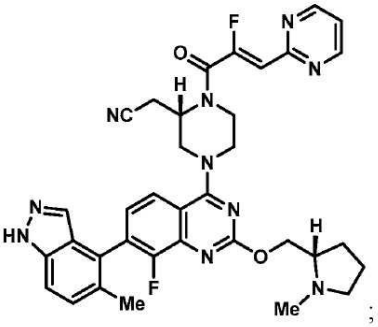

;

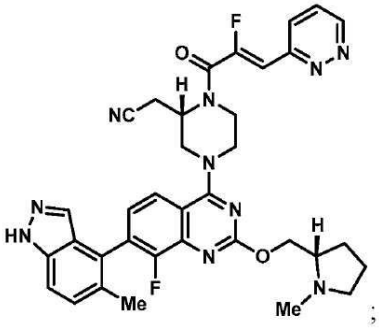

;

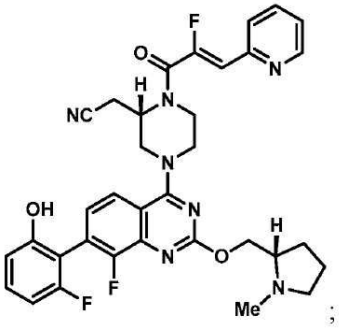

;

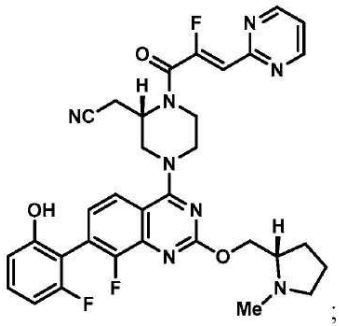
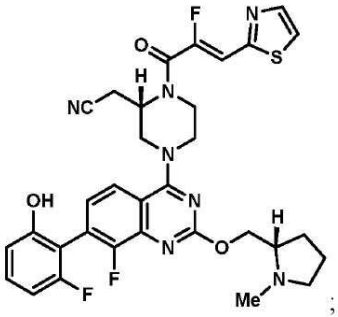
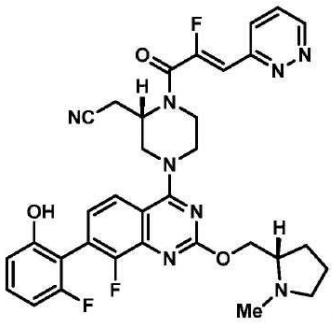
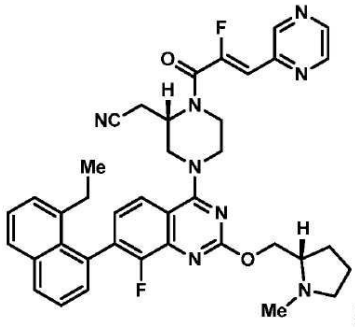
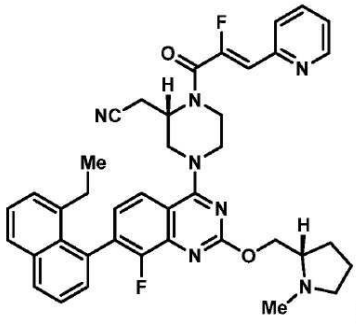
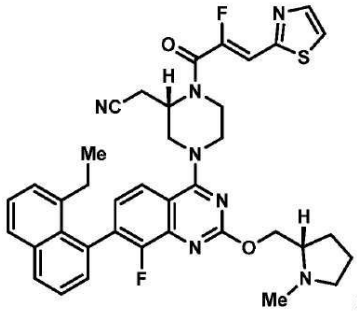
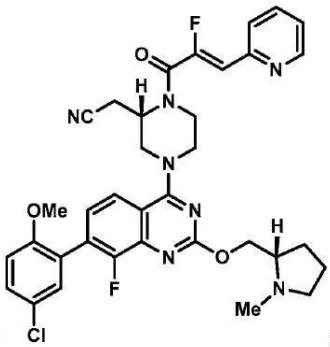
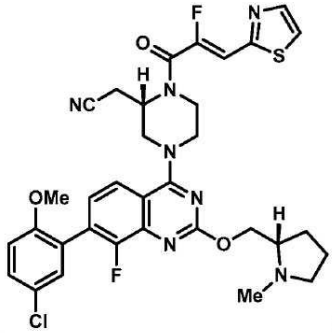
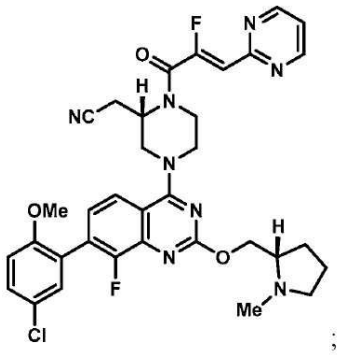
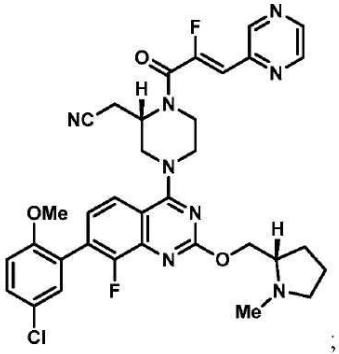
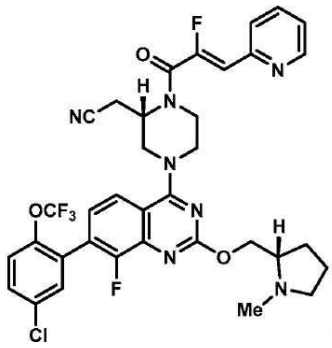

;

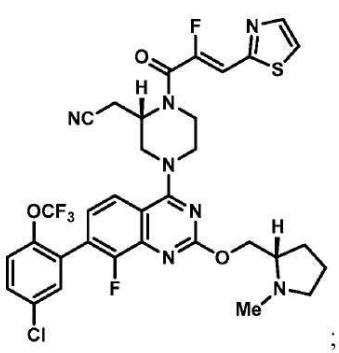
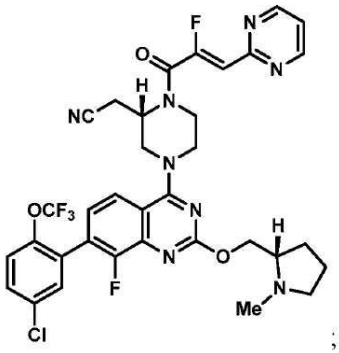
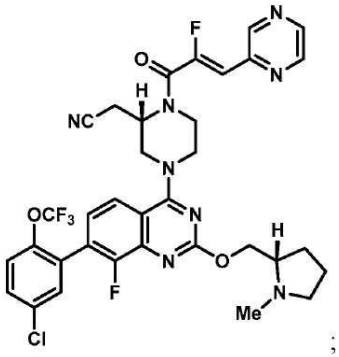
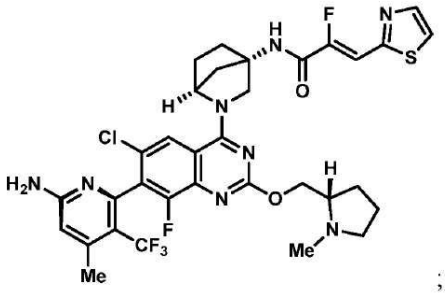
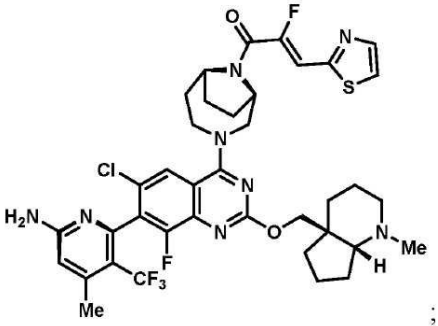
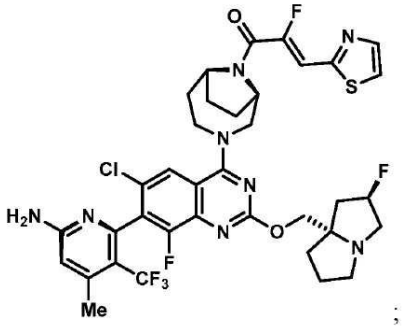
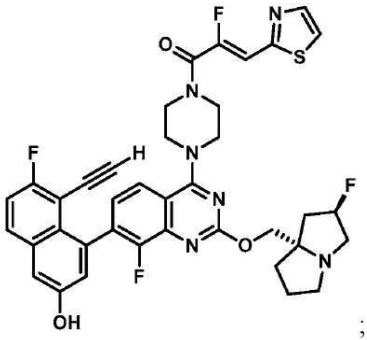
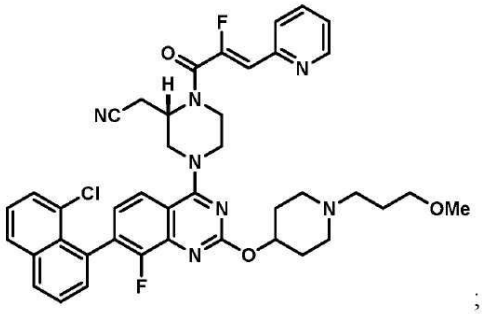
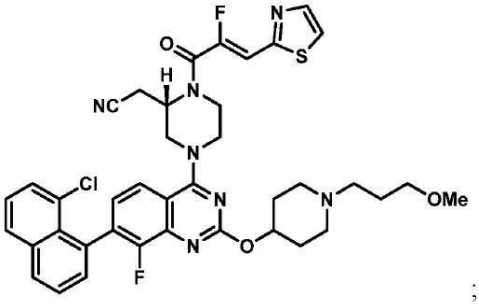

;


;


;

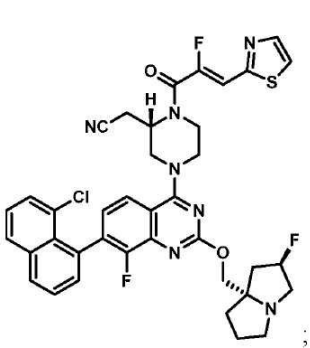
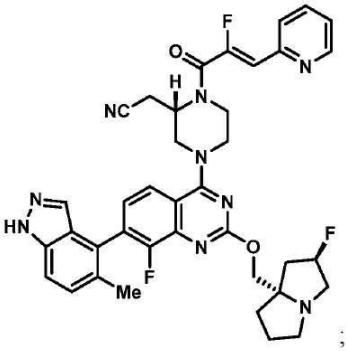
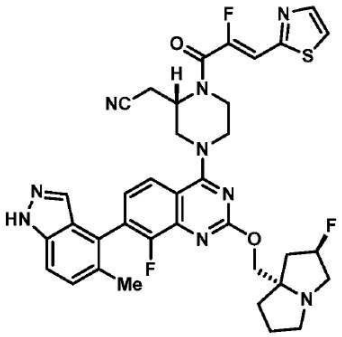
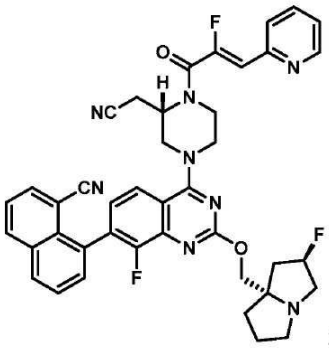
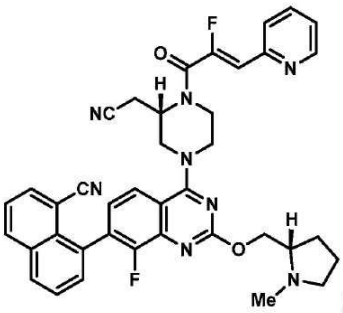
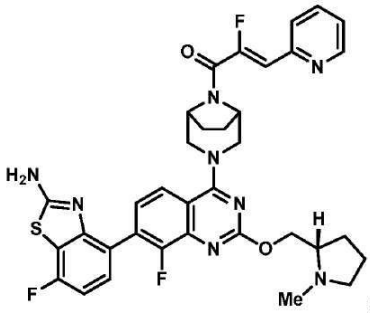
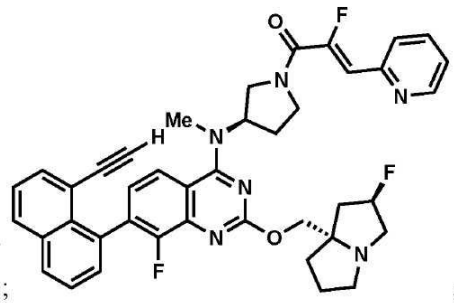
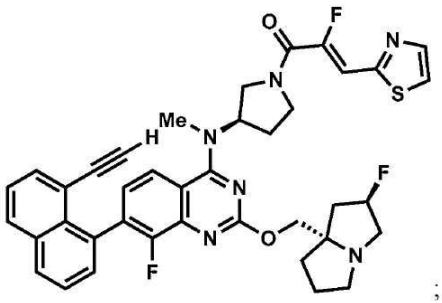
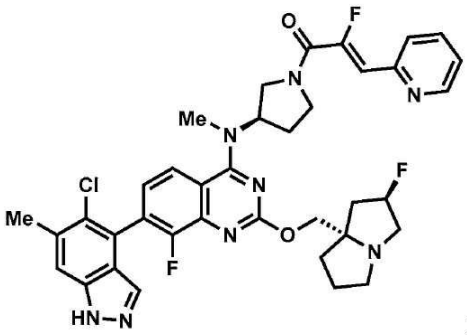

;

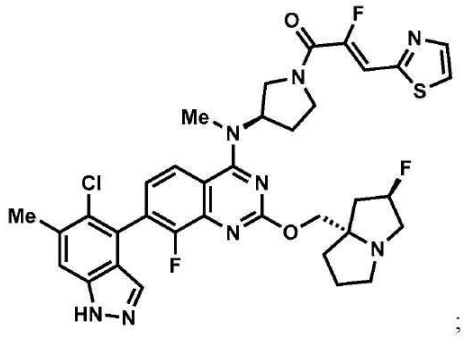

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

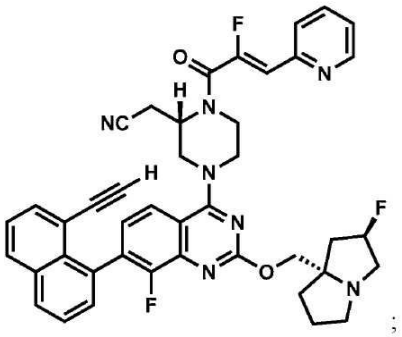

;

;

;

;

;

;

;

;

;

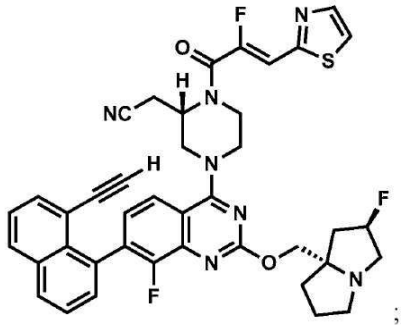
;

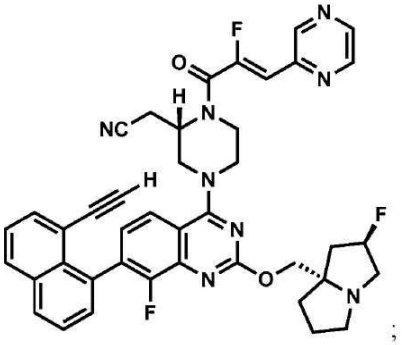
;

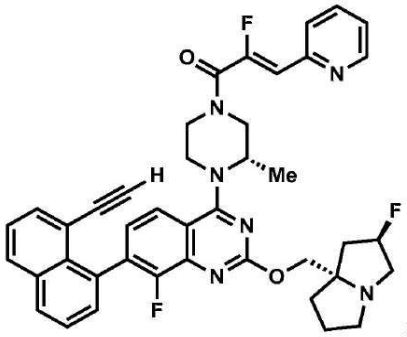

;

;

;

;

;

;

;

;

;

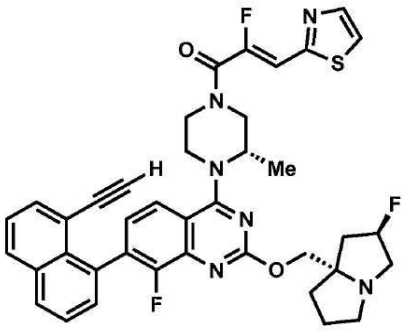

;


;


;


;


;및


로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 27

(Z)-1-((3S)-4-(6-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((3S)-4-(6-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((3S)-4-(6-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(5-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄-2-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-

(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(6-클로로-8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(6-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((1-(피페리딘-1-일메틸)시클로프로필)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,6-디아자바이시클로[3.1.1]헵탄-6-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-N-((1S,3s)-3-(((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)아미노)시클로부틸)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴아미드;

(Z)-1-(3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,9-디아자바이시클로[3.3.1]노난-9-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,6-디아자바이시클로[3.2.0]헵탄-6-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 (이성질체 1);

(Z)-1-(3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,6-디아자바이시클로[3.2.0]헵탄-6-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 (이성질체 2);

(Z)-1-(3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,7-디아자바이시클로[4.2.0]옥탄-7-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((3aR,4S,7R,7aS)-8-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)옥타히드로-2H-4,7-에피미노이소인돌-2-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-N-((1R,4R)-2-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴아미드;

(Z)-1-((2S,5R)-4-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(2Z)-1-{3-[6-클로로-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일}-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온 (이성질체 1);

(2Z)-1-{3-[6-클로로-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-

2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일}-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온 (이성질체 2);

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

(Z)-1-(4-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)헥사히드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 (이성질체 1);

(Z)-1-(4-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)헥사히드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 (이성질체 2);

(Z)-1-(5-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)옥타히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 (이성질체 1);

(Z)-1-(5-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)옥타히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 (이성질체 2);

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(S,Z)-2-플루오로-1-(4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(S,Z)-2-플루오로-1-(4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

(S,Z)-2-플루오로-1-(4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)프로프-

2-엔-1-온;

2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

(2Z)-N-[(1S,4S)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일]-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔아미드;

(2Z)-N-({1-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]피페리딘-4-일}메틸)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔아미드;

(2Z)-N-[(1R,4R,7R)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-7-일]-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔아미드

2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-1-[(2Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-에노일]피페라진-2-일]아세토니트릴

2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-1-[(2Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-에노일]피페라진-2-일]아세트아미드

(2Z)-N-[(1S,4S)-2-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일]-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔아미드;

(2Z)-N-[(1R,4R,7R)-2-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-7-일]-2-플루오로-3-(1,3-티아졸-2-일)프로프-2-엔아미드;

2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-

1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리다진-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리다진-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피페라진-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

(Z)-N-((1S,4S)-2-(7M-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴아미드;

(Z)-1-((1R,6S)-3-(7M-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,9-디아자바이시클로[4.2.1]노난-9-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((1R,6S)-3-(7M-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,9-디아자바이시클로[4.2.1]노난-9-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(S,Z)-2-(4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-(3-메톡시프로필)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

(S,Z)-2-(4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-(3-메톡시프로필)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((2S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((2S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

8-(4-((S)-3-(시아노메틸)-4-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-1-나프토니트릴;

8-(4-((S)-3-(시아노메틸)-4-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-1-나프토니트릴;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((3R)-3-((7-(5-클로로-6-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

(Z)-1-((3R)-3-((7-(5-클로로-6-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

2-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온; 및

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는, 제약 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는, 경구 투여 형태.

청구항 30

KRAS G12C, G12D, 및/또는 G12V 돌연변이를 발현하는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 31

KRAS G12C 돌연변이를 발현하는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 32

KRAS G12C 억제에 민감한 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 33

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 암은 폐암, 결장직장암, 췌장암, 유방암, 방광암, 자궁경부암, 난소암, 위암 또는 자궁암인, 방법.

청구항 34

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 암은 비소세포폐암인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2022년 8월 11일자로 출원된 미국 가출원 제63/371,191호 및 2023년 2월 8일자로 출원된 미국 가출원 제63/483,876호의 우선권 이익을 주장하며, 두 출원 모두 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 본 발명은 KRAS 억제제를 제공한다. 억제제를 사용하여 암을 치료하는 방법도 제공된다.

배 경 기 술

[0004] KRAS 종양유전자는 수많은 세포 신호전달 과정에 관여하는 GTPase의 RAS 패밀리의 구성원이다. KRAS 돌연변이는 췌장암의 무려 90%를 포함하여 모든 종양의 최대 30%에 존재하는 기능 획득 돌연변이이다. KRAS는 다중 티로신 키나아제로부터 수신된 상류 세포 신호를 하류 이펙터로 전달하여 세포 증식을 포함하는 매우 다양한 과정을 조절하기 위해 불활성(GDP-결합) 상태와 활성(GTP-결합) 상태 사이를 순환하는 분자 스위치 역할을 한다. KRAS 1차 아미노산 서열의 코돈 12 및 13에서 미스센스 돌연변이를 일으키는 단일 뉴클레오티드 치환은 폐 선암종에서 KRAS 유도 돌연변이의 약 40%를 차지하며, G12C 전환이 가장 일반적인 활성화 돌연변이이다. KRAS G12C 돌연변이는 폐 선암종의 약 13% 및 대장 선암종의 약 3%에서 발생되며, 유방, 방광, 자궁경부, 난소, 췌장 및 자궁의 암에도 존재한다.

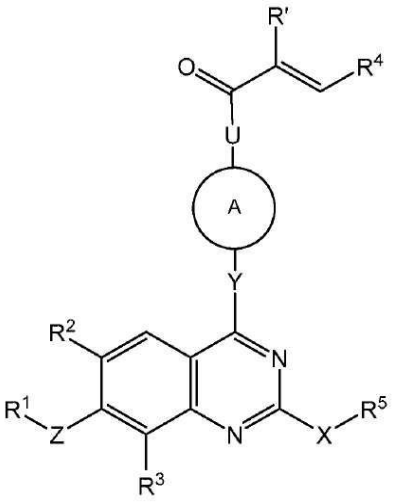
[0005] KRAS를 표적화하기 위한 여러 시도가 실패하기는 했지만, 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자와 같은 이펙터를 방해하고 KRAS G12C를 표적화하는 화합물을 포함하여, KRAS 활성을 억제하는 화합물은 매우 바람직하다. 명백히, KRAS의 억제제, 특히 KRAS G12C와 같은 활성화 KRAS의 돌연변이체의 억제제를 개발하기 위한 관심 및 노력이 계속되고 있는 상태이다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은, 다른 KRAS G12C 억제제와 달리, 본 발명의 화합물이 KRAS G12C 단백질의 활성 KRAS $G12C^{(ON)}$ 형태를 표적화한다는 발견에 부분적으로 기초한다. KRAS G12C의 $G12C^{ON}$ 형태를 억제함으로써, 청구된 화합물은 KRAS G12C 억제에 대한 암의 내성을 감소시키고/시키거나 임상에서 증가된 효력을 나타낼 것으로 예상된다. 이론에 구애됨이 없이, KRAS G12C의 $G12C^{ON}$ 형태에 대한 억제는 화학식 I에서 고리 A에 부착된 알케닐카르보닐 기의 결과일 수 있다.

[0007] 제1 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공한다:

[0008] [화학식 I]

[0009] 

[0010] [여기서,

[0011] Z는 결합, O, NR^e 또는 CR^eR^f(여기서, R^e 및 R^f는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬임)이고;

[0012] R^1은 아릴 또는 헤테로아릴(여기서, 아릴 및 헤테로아릴은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4시클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 히드록시, 및 히드록시 C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체로 선택적으로 치환됨)이고;

[0013] R^2 및 R^3은 수소, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 시아노, 할로, 할로C_1-C_3알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_3알킬), $-C(O)N(C_1$-C_3알킬$)_2$, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택되고;

[0014] U는 결합, CH_2NH, 또는 NH이고;

[0015] Y는 결합, O, $NR^g(CR^eR^f)_m$, NR^f, 또는 CR^eR^f(여기서, m은 1, 2, 또는 3이고, R^e, R^f, 및 R^g는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬임)이고;

[0016] A는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 4원 내지 10원 단환식 또는 이환식 또는 삼환식 가교, 융합, 또는 스피로환식 포화, 불포화, 또는 부분 불포화 고리 시스템(여기서, 상기 고리 시스템은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_1-C_3알킬, 아미도C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 히드록시, 히드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨)이되; 단, Y가 결합인 경우, A는 적어도 하나의 질소 원자를 함유하고;

[0017] R'는 할로이고;

[0018] R^4는 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0019] X는 O 또는 NR^{16}(여기서, R^{16}은 수소 또는 C_1-C_3알킬임)이고;

[0020] R^5는 수소, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, 아릴, 아릴C_1-C_6알킬, 카르복시C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬, 디(C_1-C_3알킬)아미노C_2-C_6알킬, 할로C_1-C_6알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_6알킬, 히드록시C_1-C_6알킬, NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6알킬), $NR^aR^b$$C_1$-$C_6$알킬(여기서, 상기 아릴, 상기 아릴$C_1$-$C_6$알킬의 아릴 부분, 상기 C_3-C_6시클로알킬, 상기 C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬의 시클로알킬 부분, 상기 헤테로아릴, 상기 헤테로아릴C_1-C_6알킬의 헤테로아릴 부분, 상기 헤테로시클릴, 상기 헤테로시클릴C_1-C_6알킬의 헤테로시클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_1-C_3알킬, (C_1-C_6알킬)아미노, (C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 카르복시, 시아노, 디(C_1-C_6알킬)아미노, 디(C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_3알킬, 히드록시, 히드록시C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 기로 선택적으로 치환되고; 상기 헤테로시클릴 및 상기 헤테로시클릴C_1-C_3알킬의 헤테로시클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 할로, 및 할로C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 기로 추가로 선택적으로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는

[0021] R^5 및 R^{16}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 히드록시, 및 히드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 기로 선택적으로 치환된 복소환식 기를 형성하고;

[0022] R^a 및 R^b 중 하나는 수소 및 C_1-C_3알킬로부터 선택되고, 다른 하나는 수소, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시카르보닐, C_1-C_3알킬카르보닐, 아릴C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, 및 C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬로부터 선택됨].

[0023] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, R^4는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 5원 또는 6원 방향족 고리이다.

[0024] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, Y는 결합이다.

[0025] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, Y는 NH이다.

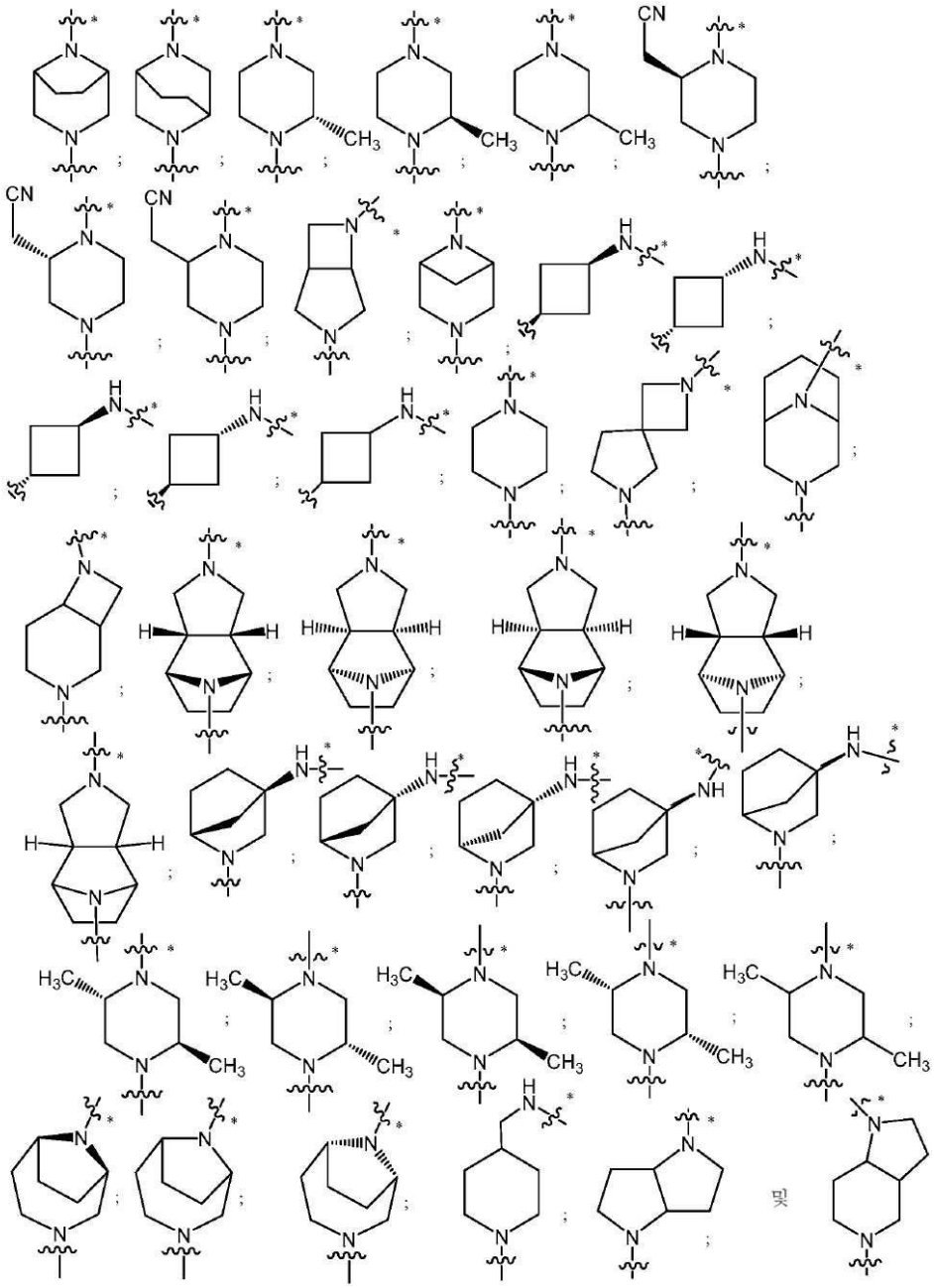
[0026] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, Y는 NCH_3이다.

[0027] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, A는 1개 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 6원 내지 10원 단환식 또는 이환식 또는 삼환식 가교, 융합, 또는 스피로환식 포화 고리 시스템이다.

[0028] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, A는 1개 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 5원 내지 10원 단환식 또는 이환식 또는 삼환식 가교, 융합, 또는 스피로환식 포화 고리 시스템이다.

[0029] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, U는 결합이다. 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, U는 CH_2NH이다. 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, U는 NH이다.

[0030] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, A-U는



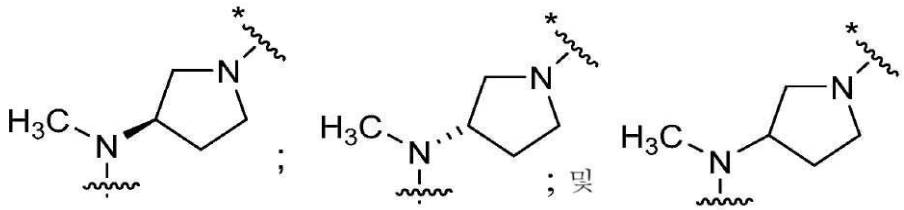
[0031] 로부터 선택되고;

[0032] 여기서,

[0033] ~~*~~는 카르보닐 기에 대한 부착점을 나타내고;

[0034] ~~~~는 Y에 대한 부착점을 나타낸다.

[0035] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, Y-A-U는



[0036] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0037] 여기서,

[0038] 〰* 는 카르보닐 기에 대한 부착점을 나타내고;

[0039] 〰 는 퀴나졸린 고리에 대한 부착점을 나타낸다.

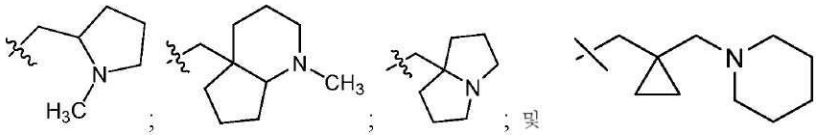
[0040] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, R^2는 할로이다.

[0041] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, R^3은 할로이다.

[0042] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, R^4는 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 및 티아졸릴로부터 선택된다.

[0043] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, X는 O이다.

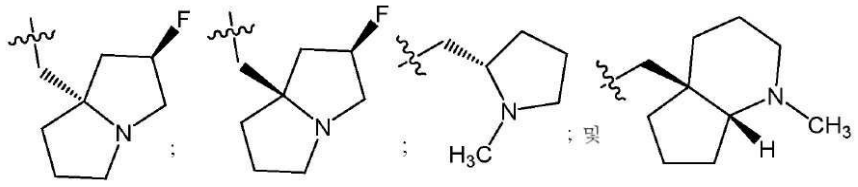
[0044] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, R^5는

[0045]  로부터 선택되고;

[0046] 각각의 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_1-C_3알킬, 벤질, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 히드록시, 히드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된다.

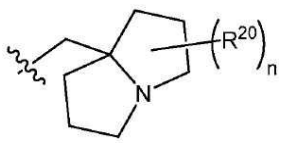
[0047] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, R^5는 -(C_1-C_3알킬)-R^6이고, R^6은 3원 내지 5원 단환식 고리 시스템, 8원 또는 9원 이환식 융합 포화 고리 시스템, 또는 10원 삼환식 포화 고리 시스템이고, 각각의 고리 시스템은 1개의 질소 원자를 선택적으로 함유하고, 각각의 고리 시스템은 C_1-C_3알킬, 할로, 및 (4원 내지 6원 헤테로시클릴)C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 기로 선택적으로 치환되고; (4원 내지 6원 헤테로시클릴)C_1-C_3알킬의 헤테로시클릴 부분은 할로 기로 추가로 선택적으로 치환된다.

[0048] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, R^5는

[0049]  이고;

[0050] 〰 는 X에 대한 부착점을 나타낸다.

[0051] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하고, 여기서, R^5는

[0052]  이고;

[0053] 여기서,

[0054] n은 0, 1, 또는 2이고;

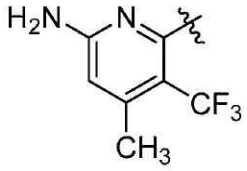
[0055] 각각의 R^{20}은 할로이고;

[0056] 〰 는 X에 대한 부착점을 나타낸다.

[0057] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, Z는 결합이다.

[0058] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, R^1은 1개, 2개, 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 단환식 헤테로아릴 고리이고, 상기 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4시클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 히드록시, 및 히드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0059] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, R^1은



[0060] 이고;

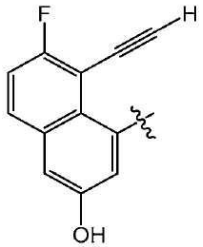
[0061] 여기서, 〰 는 모 분자 모이어티에 대한 부착점을 나타낸다.

[0062] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, R^1은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4시클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 히드록시, 및 히드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체로 선택적으로 치환된 C_6-C_{10}아릴이다.

[0063] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, R^1은 C_1-C_3알킬, C_2-C_4알키닐, 할로, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 치환체로 치환된 나프틸이다.

[0064] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, R^1은 나프틸이고, 나프틸은 C_2-C_4알키닐, 할로, 및 히드록시로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 기로 치환된다.

[0065] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하고, 여기서, R^1은



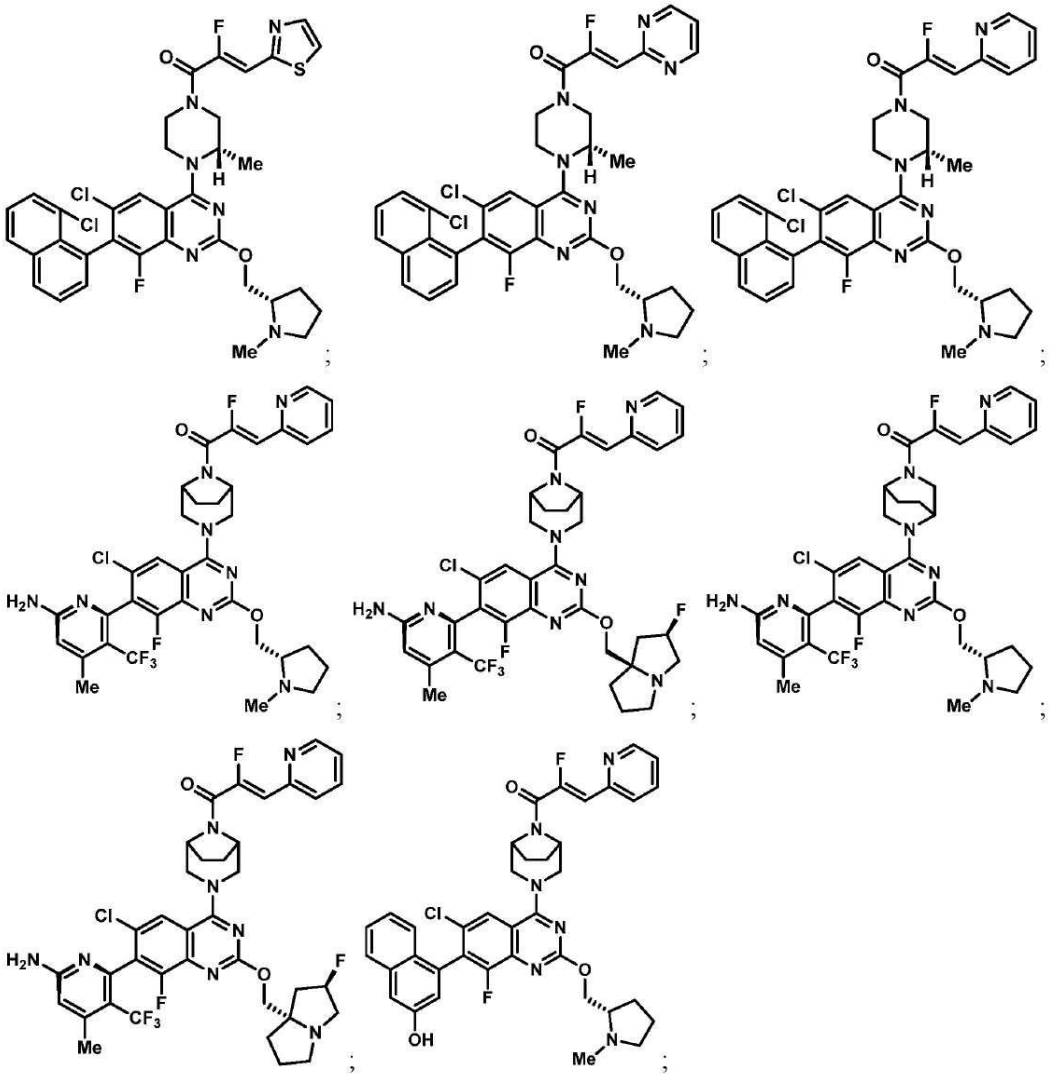
[0066] 이고;

[0067] 여기서, 〰 는 모 분자 모이어티에 대한 부착점을 나타낸다.

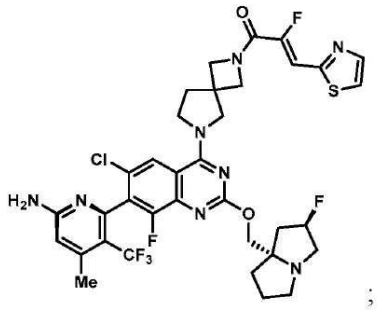
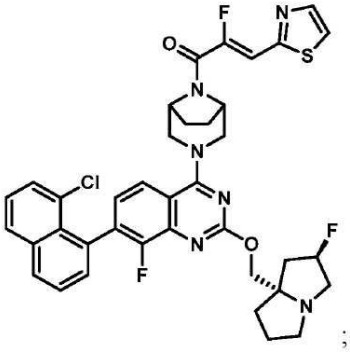
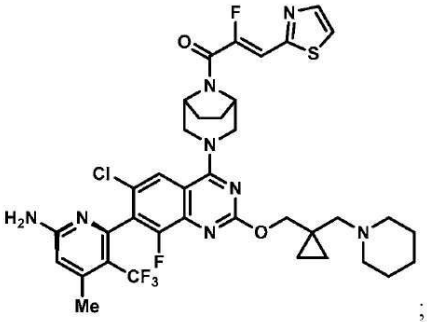
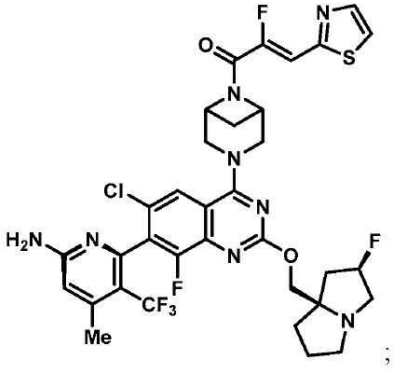
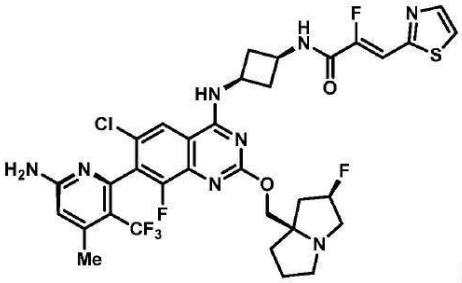
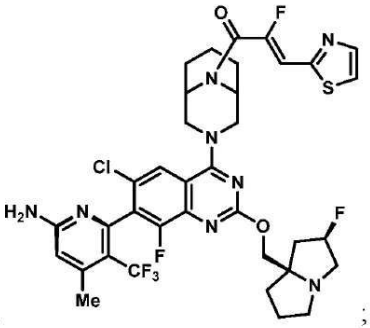
[0068] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, R'는 플루오로이다.

[0069] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, R'는 클로로이다.

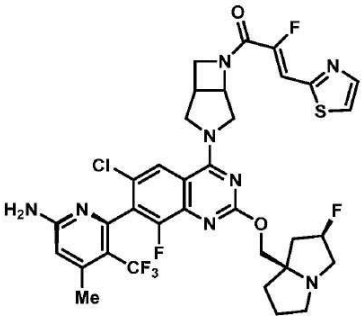
[0070] 일부 양태에서, 본 발명은



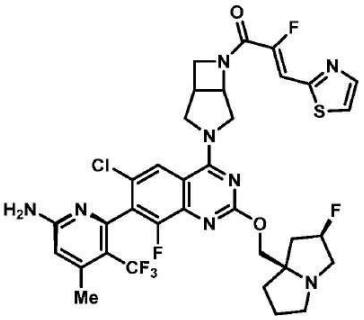
[0071]


;

;

;

;

;

;

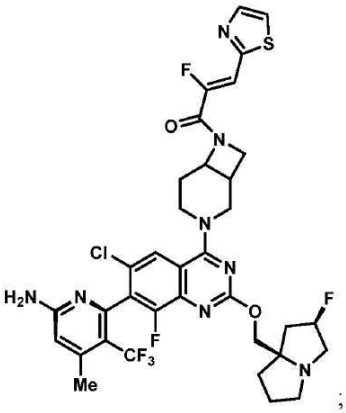
[0072]



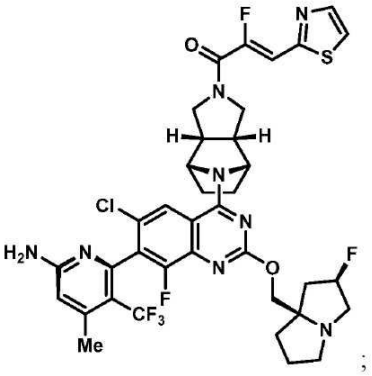
이성질체 1;



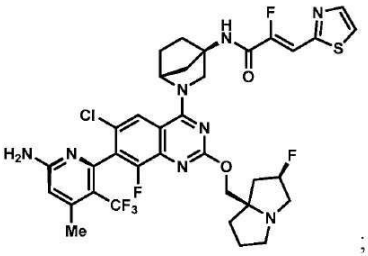
이성질체 2;



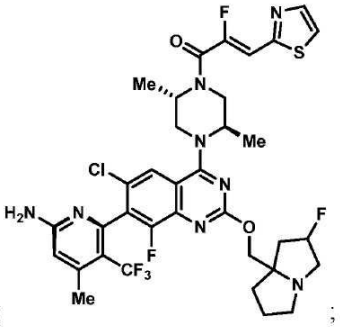
;



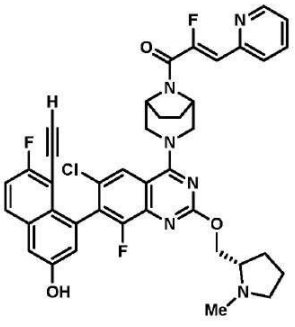
;

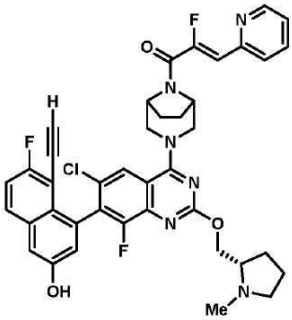


;

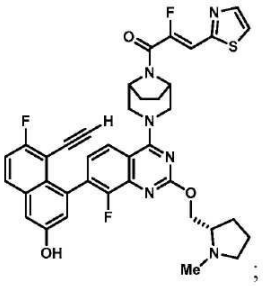


;



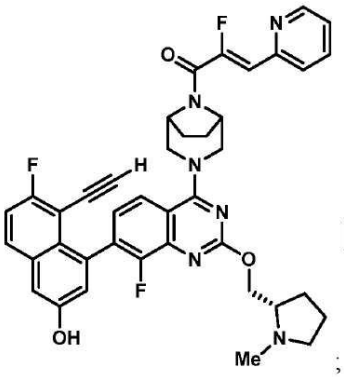
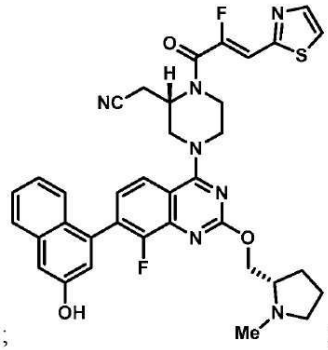
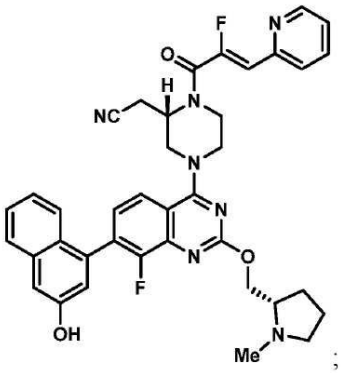


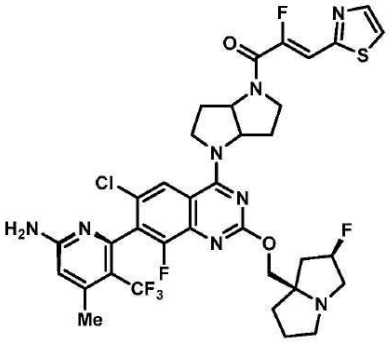
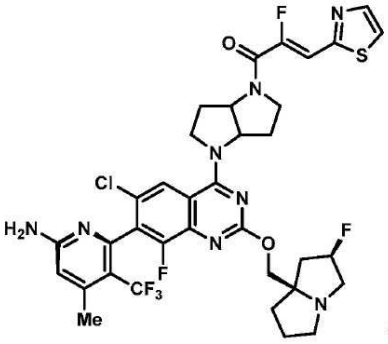
이성질체 1;

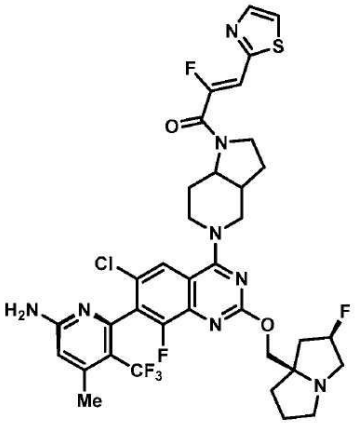
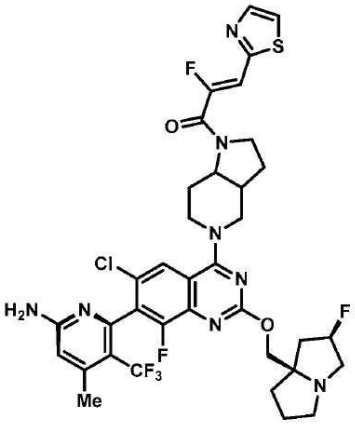


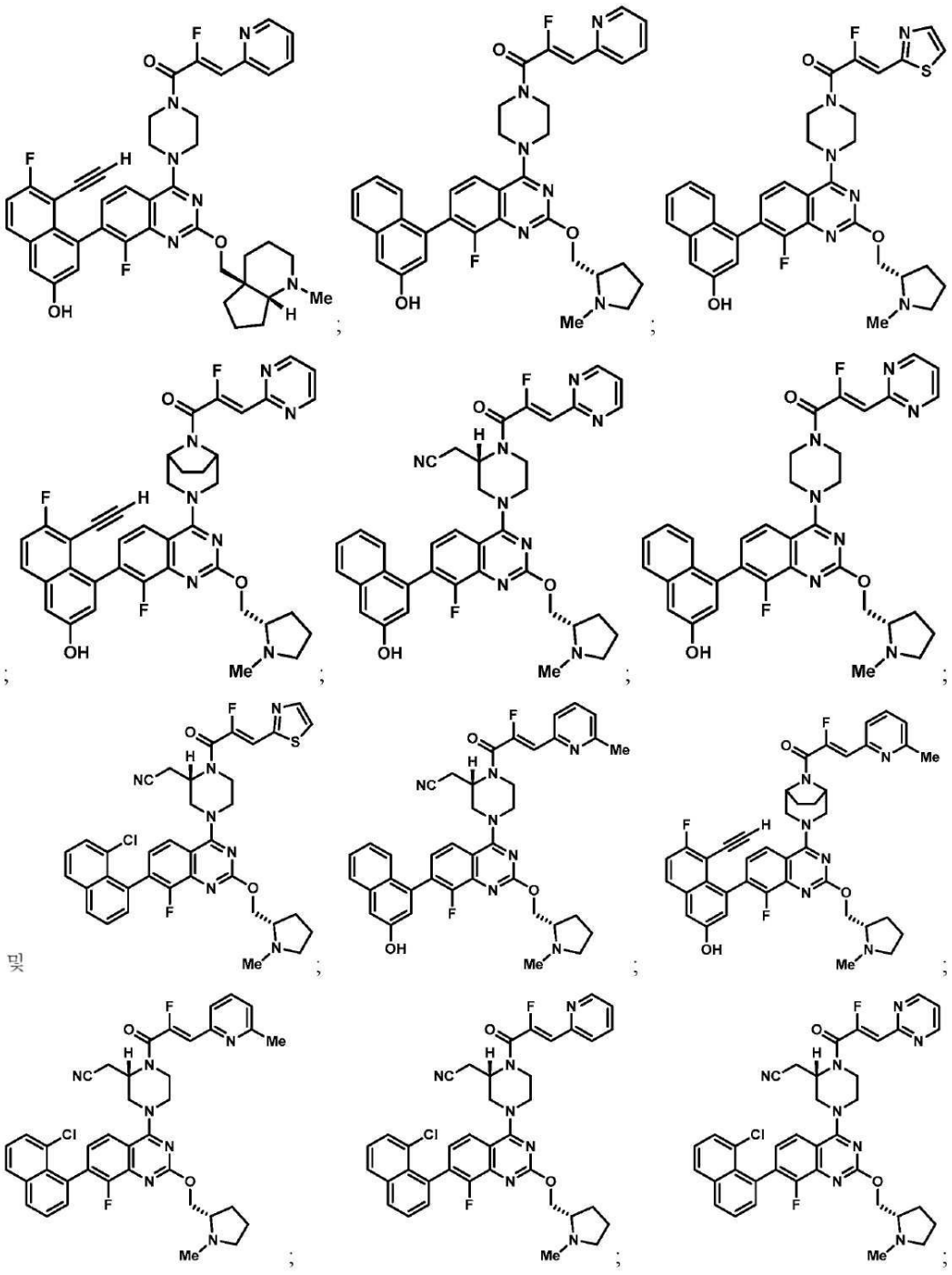
이성질체 2;

[0073]

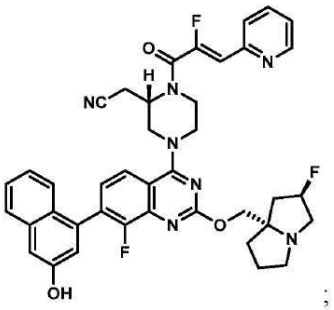
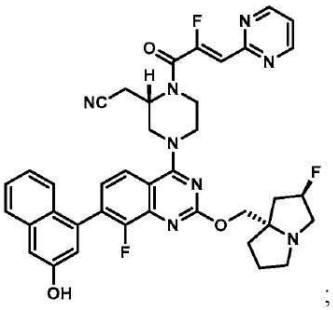
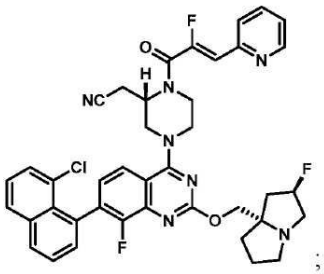
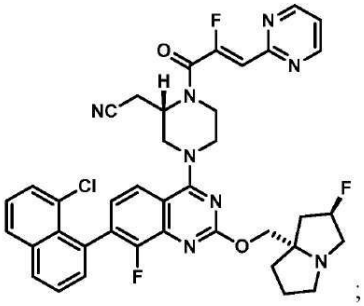
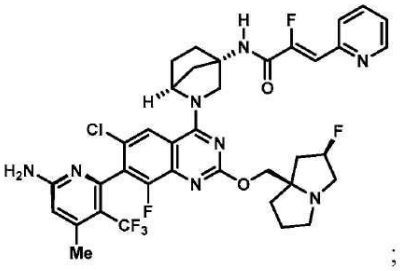
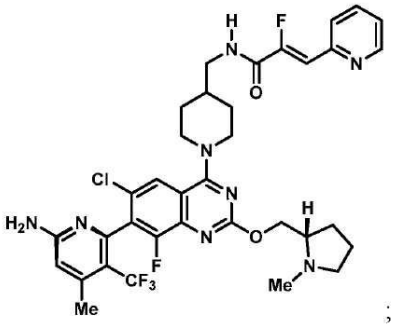
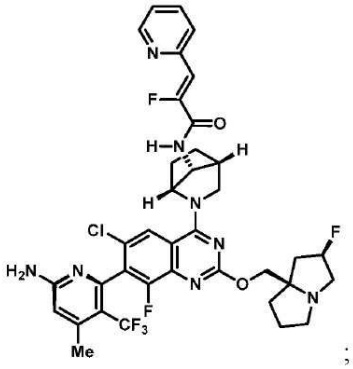
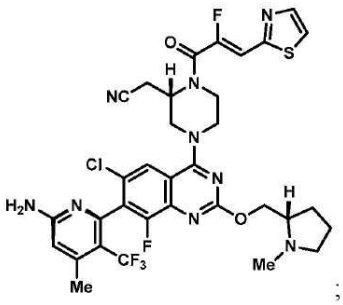
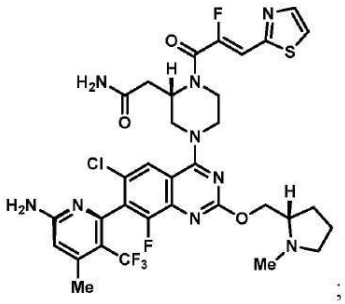

;

;

;


이성질체 1;

이성질체 2;

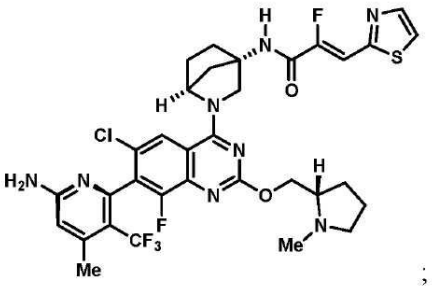
[0074]

이성질체 1;

이성질체 2;

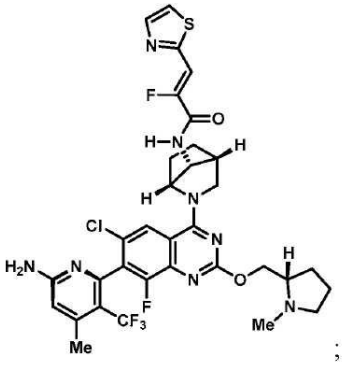


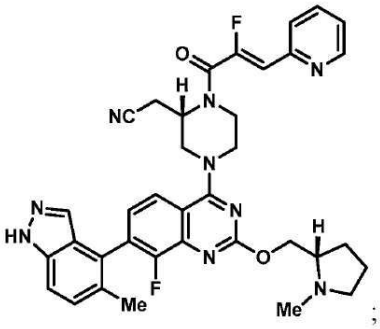
[0075]

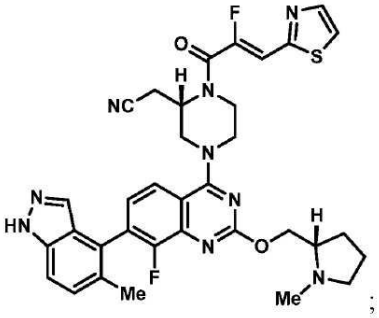

;

;

;

;

;

;

;

;

;

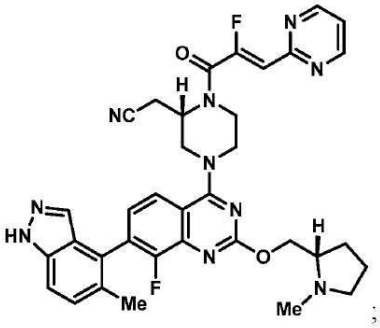
[0076]

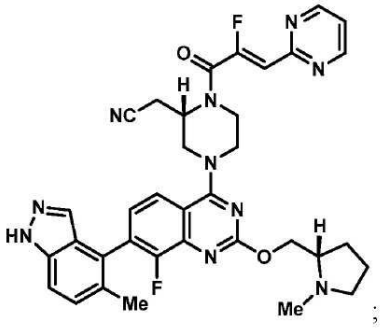

;

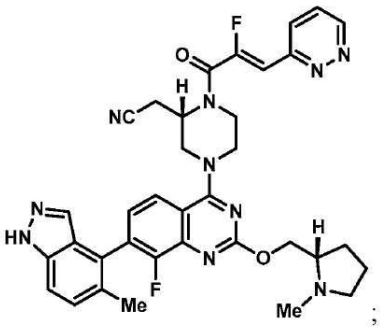

;

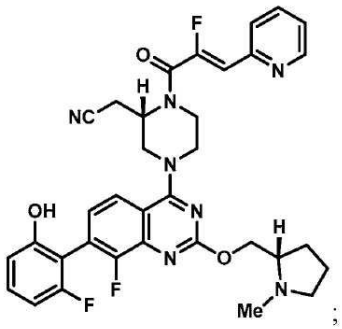

;


;

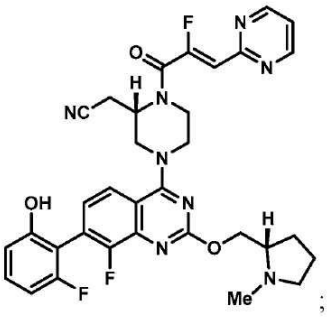
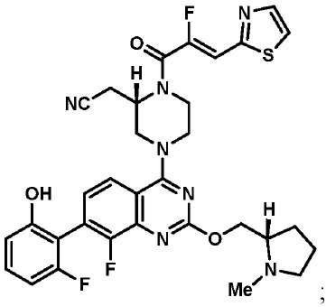
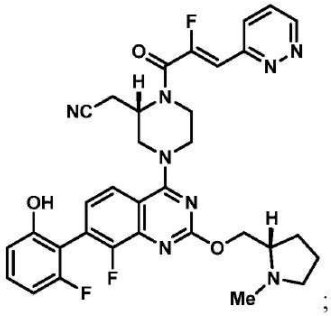
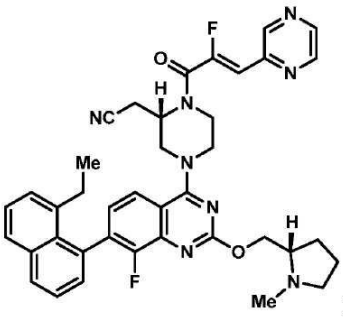
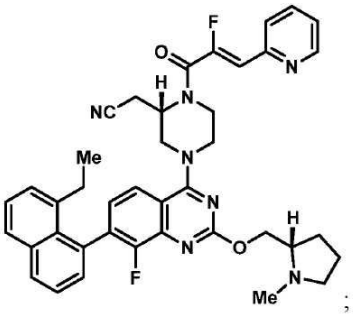
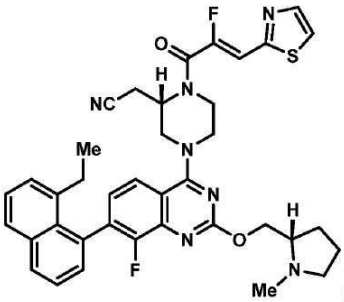
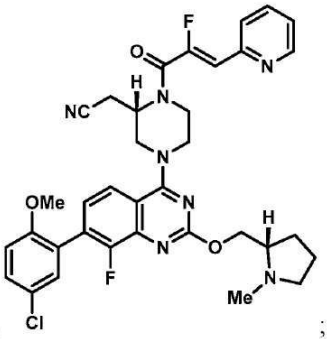
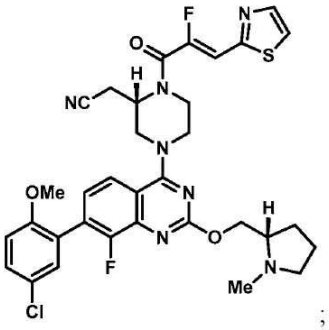
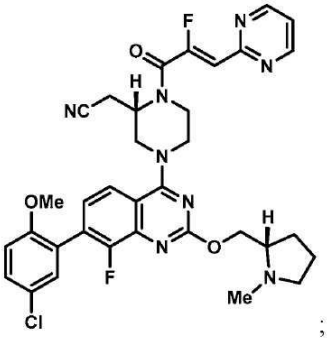
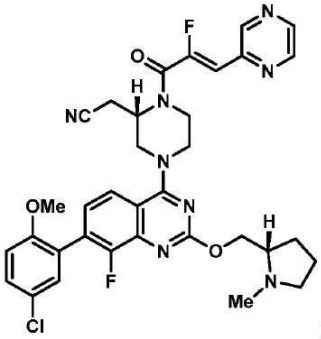
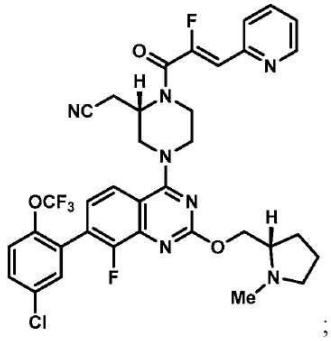

;


;

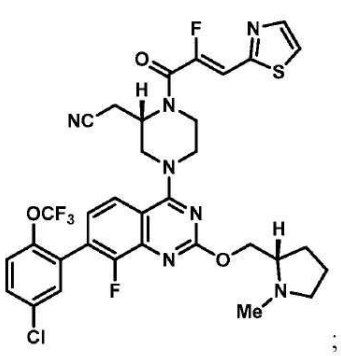
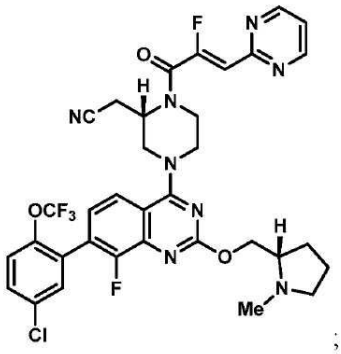
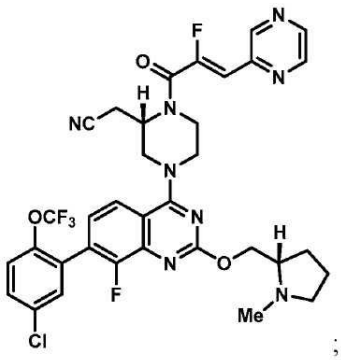
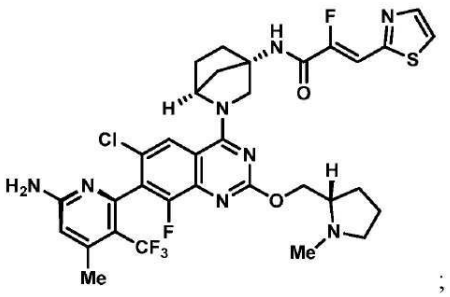
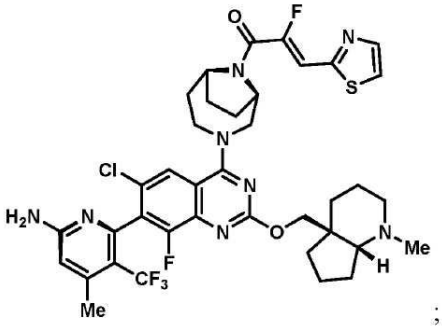
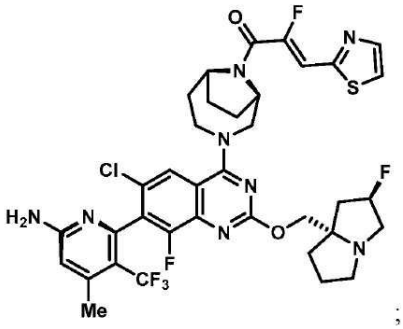
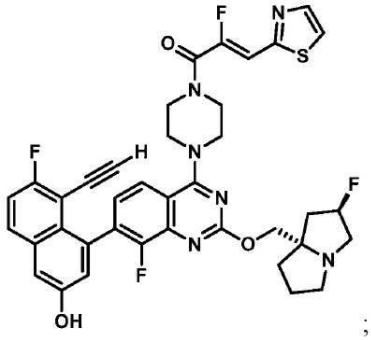
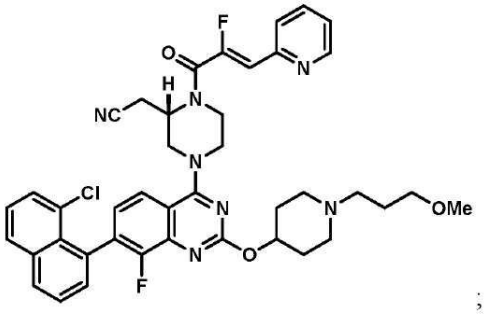
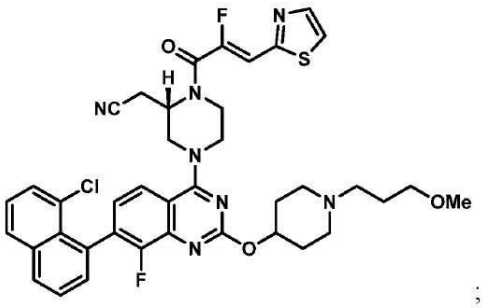

;


;

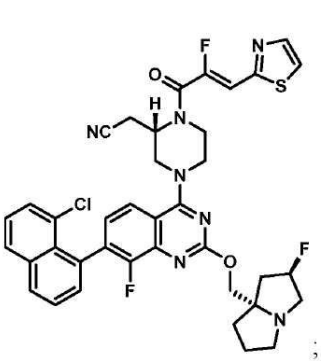
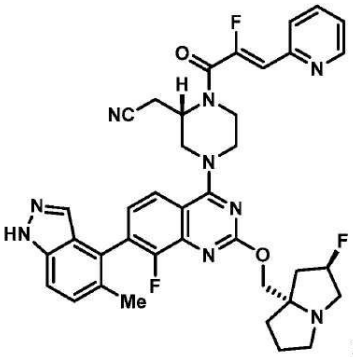
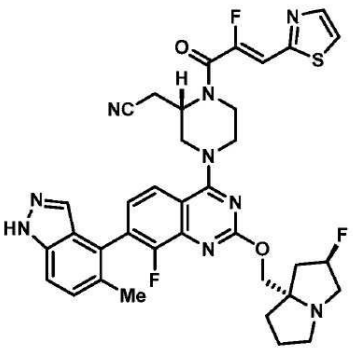
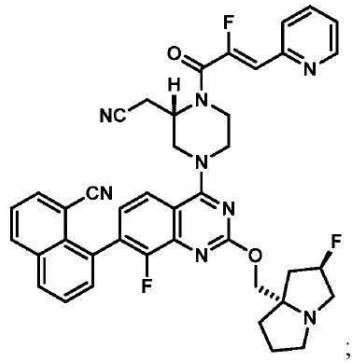
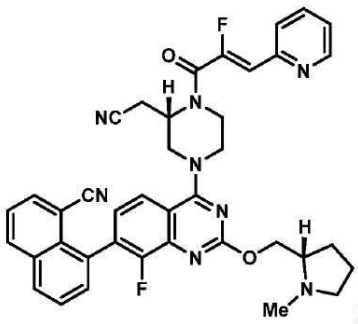
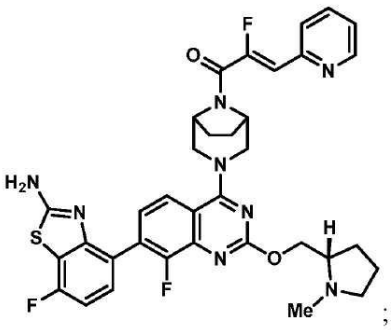
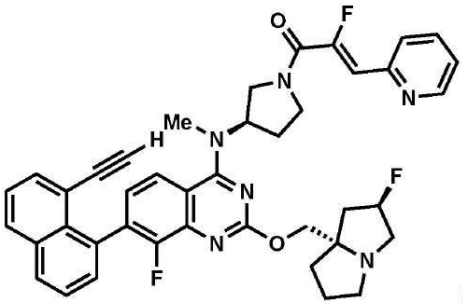
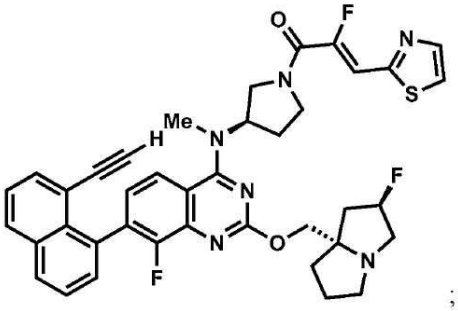
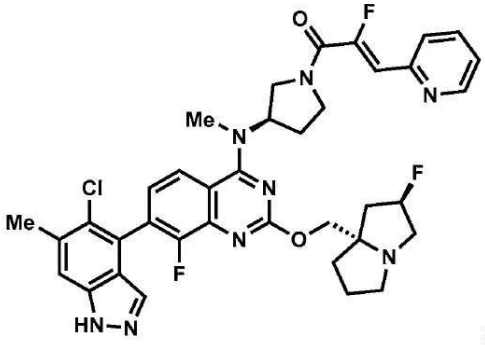
[0077]


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

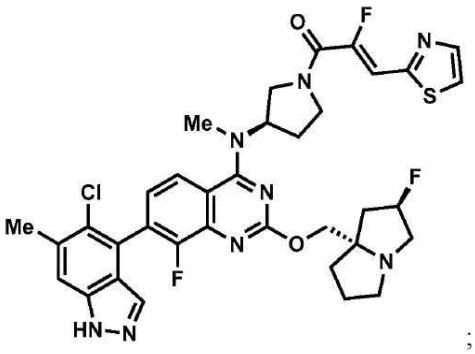
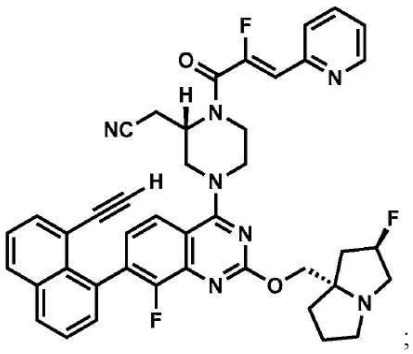
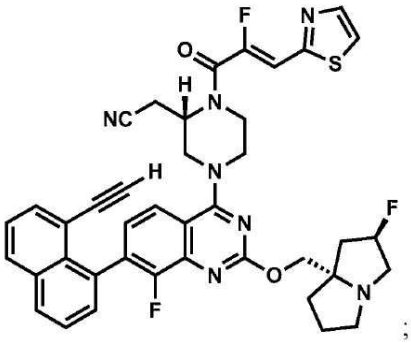
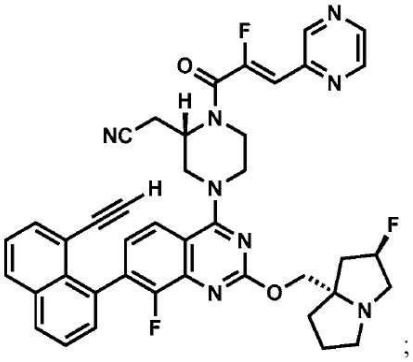
[0078]

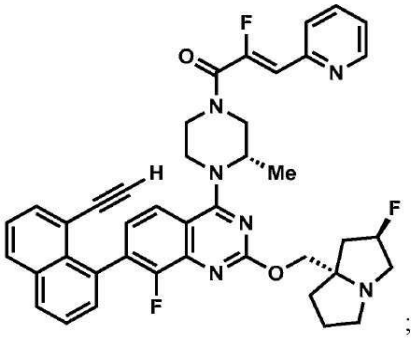
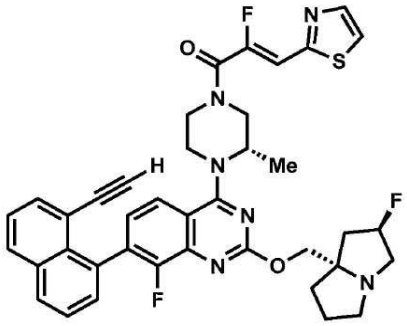

;

;

;

;

;

;

;

;

;

[0079]


;

;

;

;

;

;

;

;

;

[0080]

[0081]  ;  ;  ;  ;

[0082]  ; 및  로부터 선택되는 화합물;

[0083] 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공한다.

[0084] 일부 양태에서, 본 발명은

[0085] (Z)-1-((3S)-4-(6-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0086] (Z)-1-((3S)-4-(6-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0087] (Z)-1-((3S)-4-(6-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0088] (Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0089] (Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0090] (Z)-1-(5-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄-2-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0091] (Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0092] (Z)-1-((1R,5S)-3-(6-클로로-8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0093] (Z)-1-(6-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0094] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0095] (Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((1-(피페리딘-1-일메틸)시클로프로필)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0096] (Z)-1-(3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,6-디아자바이시클로[3.1.1]헵탄-6-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0097] (Z)-N-((1S,3s)-3-(((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)아미노)시클로부틸)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴아미드;

[0098] (Z)-1-(3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,9-디아자바이시클로[3.3.1]노난-9-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0099] (Z)-1-(3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,6-디아자바이시클로[3.2.0]헵탄-6-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 (이성질체 1);

[0100] (Z)-1-(3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,6-디아자바이시클로[3.2.0]헵탄-6-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 (이성질체 2);

[0101] (Z)-1-(3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,7-디아자바이시클로[4.2.0]옥탄-7-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0102] (Z)-1-((3aR,4S,7R,7aS)-8-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)옥타히드로-2H-4,7-에피미노이소인돌-2-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0103] (Z)-N-((1R,4R)-2-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴아미드;

[0104] (Z)-1-((2S,5R)-4-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0105] (2Z)-1-{3-[6-클로로-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일}-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온 (이성질체 1);

[0106] (2Z)-1-{3-[6-클로로-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일}-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온 (이성질체 2);

[0107] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0108] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0109] 2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0110] 2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0111] (Z)-1-(4-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)헥사히드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 (이성질체 1);

[0112] (Z)-1-(4-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)헥사히드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 (이성질체 2);

[0113] (Z)-1-(5-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)옥타히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 (이성질체 1);

[0114] (Z)-1-(5-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)옥타히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온 (이성질체 2);

[0115] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0116] (S,Z)-2-플루오로-1-(4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0117] (S,Z)-2-플루오로-1-(4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0118] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0119] 2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0120] (S,Z)-2-플루오로-1-(4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0121] 2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0122] 2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0123] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0124] 2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0125] 2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0126] 2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0127] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0128] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0129] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0130] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0131] (2Z)-N-[(1S,4S)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일]-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔아미드;

[0132] (2Z)-N-({1-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]피페리딘-4-일}메틸)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔아미드;

[0133] (2Z)-N-[(1R,4R,7R)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-7-일]-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔아미드

[0134] 2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-1-[(2Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-에노일]피페라진-2-일]아세토니트릴

[0135] 2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-1-[(2Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-에노일]피페라진-2-일]아세트아미드

[0136] (2Z)-N-[(1S,4S)-2-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일]-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔아미드;

[0137] (2Z)-N-[(1R,4R,7R)-2-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-7-일]-2-플루오로-3-(1,3-티아졸-2-일)프로프-2-엔아미드;

[0138] 2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0139] 2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0140] 2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-

1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0141] 2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0142] 2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리다진-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0143] 2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0144] 2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0145] 2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0146] 2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리다진-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0147] 2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0148] 2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0149] 2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0150] 2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0151] 2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0152] 2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0153] 2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피페라진-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0154] 2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0155] 2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0156] 2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0157] 2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0158] (Z)-N-((1S,4S)-2-(7M-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴아미드;

[0159] (Z)-1-((1R,6S)-3-(7M-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,9-디아자바이시클로[4.2.1]노난-9-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0160] (Z)-1-((1R,6S)-3-(7M-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-

(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,9-디아자바이시클로[4.2.1]노난-9-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0161] (Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0162] (S,Z)-2-(4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-(3-메톡시프로필)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0163] (S,Z)-2-(4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-(3-메톡시프로필)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0164] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0165] 2-((2S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0166] 2-((2S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0167] 8-(4-((S)-3-(시아노메틸)-4-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-1-나프토니트릴;

[0168] 8-(4-((S)-3-(시아노메틸)-4-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-1-나프토니트릴;

[0169] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0170] (Z)-1-((R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0171] (Z)-1-((R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0172] (Z)-1-((3R)-3-((7-(5-클로로-6-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0173] (Z)-1-((3R)-3-((7-(5-클로로-6-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0174] 2-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0175] 2-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0176] 2-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0177] (Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온; 및

[0178] (Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온으로부터 선택되는 화합물;

[0179] 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공한다.

[0180] 일부 양태에서, 본 발명은 상기 임의의 양태의 화합물의 회전장애이성질체를 제공한다. 특정 양태에서, 화합물은 본원에 기술된 바와 같은 안정한 회전장애이성질체이다.

[0181] 일부 양태에서, 본 발명은 상기 임의의 양태의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0182] 일부 양태에서, 본 발명은 상기 임의의 양태의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 경구 투여 형태를 제공한다.

[0183] 일부 양태에서, 본 발명은 KRAS G12C, G12D, 및/또는 G12V 돌연변이를 발현하는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 임의의 양태의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0184] 일부 양태에서, 본 발명은 KRAS G12C 돌연변이를 발현하는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 임의의 양태의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0185] 일부 양태에서, 본 발명은 KRAS G12C 억제에 민감한 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 임의의 양태의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0186] 일부 양태에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 전술한 양태 중 임의의 것의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 암은 폐암, 결장직장암, 췌장암, 유방암, 방광암, 자궁경부암, 난소암, 위암 또는 자궁암인, 방법을 제공한다.

[0187] 일부 양태에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 전술한 양태 중 임의의 것의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 암은 비소세포폐암인, 방법을 제공한다.

[0188] 방법의 일부 양태에서, 화합물은 전술한 양태 중 임의의 것의 화합물의 회전장애이성질체이다. 특정 양태에서, 화합물은 본원에 기술된 바와 같은 안정한 회전장애이성질체이다.

[0189] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서 KRAS G12C 활성을 억제하는 방법으로서, 세포를 치료적 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이의 제약 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 일 양태에서, 접촉시키는 단계는 시험관 내에서 이루어진다. 일 양태에서, 접촉시키는 단계는 생체 내에서 이루어진다.

[0190] 일부 양태에서, 본 발명은 시험관 내에서 또는 생체 내에서 세포 증식을 억제하는 방법으로서, 세포를 치료적 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이의 제약 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0191] 또 다른 양태에서, 본 발명은 KRAS G12C의 억제에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공한다.

[0192] 또 다른 양태에서, 본 발명은 KRAS G12C-관련 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이의 제약 조성물을 제공한다.

[0193] 또 다른 양태에서, 본 발명은 암 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 일부 양태에서, 암은 폐암이다. 일부 양태에서, 암은 비소세포폐암이다.

[0194] 또 다른 양태에서, 본 발명은 KRAS G12C의 활성의 억제를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0195] 또 다른 양태에서, 본 발명은 KRAS G12C-관련 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0196] 달리 명시되지 않는 한, 충족되지 않는 원자가를 갖는 임의의 원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수소 원자

를 갖고 있는 것으로 가정한다.

[0197] 단수 형태는 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다.

[0198] 본원에서 사용되는 바와 같이, "또는"이라는 용어는 논리합(즉, 및/또는)이고, 용어 "둘 중 하나", "아닌 한", "대안적으로", 및 이와 유사한 효과를 가진 단어와 함께 나타내는 등 명시적으로 나타내지 않는 한, 배타적 논리합을 나타내지 않는다.

[0199] 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "또는 이의 제약상 허용가능한 염"은 적어도 하나의 화합물, 또는 화합물의 적어도 하나의 염, 또는 이들의 조합을 지칭한다. 예를 들어, "화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염"은 화학식 I의 화합물, 화학식 I의 2개의 화합물, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염, 화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 제약상 허용가능한 염, 및 화학식 I의 화합물의 2개 이상의 제약상 허용가능한 염을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0200] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_2-C_4알케닐"은 2개 내지 4개의 탄소 원자 및 하나의 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.

[0201] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_1-C_3알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_3알킬 기를 지칭한다.

[0202] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_1-C_6알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_6알킬 기를 지칭한다.

[0203] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬"은 C_1-C_3알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_3알콕시 기를 지칭한다.

[0204] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_6알콕시 기를 지칭한다.

[0205] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_1-C_3알콕시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_3알콕시 기를 지칭한다.

[0206] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_1-C_3알킬"은 1개 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.

[0207] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_1-C_6알킬"은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.

[0208] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "(C_1-C_6알킬)아미노" R-NH를 지칭하며, 여기서, R은 C_1-C_6알킬 기이다.

[0209] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "(C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬"은 C_1-C_3알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 (C_1-C_6알킬)아미노 기를 지칭한다.

[0210] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_1-C_3알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_3알킬 기를 지칭한다.

[0211] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_2-C_4알키닐"은 2개 내지 4개의 탄소 원자 및 하나의 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.

[0212] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미도"는 $NH_2C(O)$-를 지칭한다.

[0213] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미도C_1-C_3알킬"은 C_1-C_3알킬 기를 통해 모 분자 기에 부착된 아미도 기를 지칭한다.

[0214] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노"는 $-NH_2$를 지칭한다.

[0215] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노C_1-C_3알킬"은 C_1-C_3알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아미노 기를 지칭한다.

[0216] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 페닐 기를 지칭하거나, 고리 중 하나 또는 둘 모두가 페닐 기인 이환식 융합 고리 시스템을 지칭한다. 이환식 융합 고리 시스템은 4원 내지 6원 방향족 또는 비-방향족 탄소환식 고리에 융합된 페닐 기로 이루어진다. 본 발명의 아릴 기는 기 내의 임의의 치환가능한 탄소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착될 수 있다. 아릴 기의 대표적인 예는 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐, 및 테트라히드로나프틸을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0217] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아릴 기를 지칭한다.

[0218] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "카르복시"는 -CO_2H를 지칭한다.

[0219] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "카르복시C_1-C_6알킬"은 1, 2, 또는 3개의 카르복시기로 치환된 C_1-C_6알킬 기를 지칭한다.

[0220] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "시아노"는 -CN을 지칭한다.

[0221] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "시아노C_1-C_3알킬"은 1개, 2개, 또는 3개의 시아노 기로 치환된 C_1-C_3알킬 기를 지칭한다.

[0222] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_3-C_4시클로알킬"은 3개 또는 4개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 포화 단환식 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다.

[0223] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_3-C_6시클로알킬"은 3개 내지 6개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 포화 단환식 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다.

[0224] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_3-C_6시클로알킬을 지칭한다.

[0225] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "디(C_1-C_6알킬)아미노"는 -$NR^zR^{z'}$를 지칭하고, 여기서, R^z 및 $R^{z'}$는 동일하거나 상이한 C_1-C_6알킬 기이다.

[0226] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "디(C_1-C_3알킬)아미노C_2-C_6알킬"은 -(C_2-C_6알킬)$NR^zR^{z'}$를 지칭하고, 여기서, R^z 및 $R^{z'}$는 동일하거나 상이한 C_1-C_6알킬 기이다.

[0227] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로" 및 "할로겐"은 F, Cl, Br, 또는 I를 지칭한다.

[0228] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로C_1-C_3알콕시"는 1개, 2개, 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된 C_1-C_3알콕시 기를 지칭한다.

[0229] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로C_1-C_3알킬"은 1개, 2개, 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된 C_1-C_3알킬 기를 지칭한다.

[0230] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로C_1-C_6알킬"은 1개 내지 6개의 할로겐 원자로 치환된 C_1-C_3알킬 기를 지칭한다.

[0231] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 적어도 하나의 원자가 N, O, 및 S로부터 선택되고 나머지 원자는 탄소인 방향족 5원 또는 6원 고리를 지칭한다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 N, O, 및 S로부터 선택된 0개, 1개 또는 2개의 추가 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 방향족 또는 비-방향족 고리에 헤테로아릴 고리가 융합된 이환식 시스템; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 0개, 1개 또는 2개의 추가 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 방향족 또는 비-방향족 고리에 이환식 시스템이 융합된 삼환식 시스템을 포함한다. 헤테로아릴 기는 기 내의 임의의 치환가능한 탄소 또는 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된다. 헤테로아릴 기의 대표적인 예는

알록사진, 벤조[1,2-*d*:4,5-*d'*]비스티아졸, 벤족사디아졸릴, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 퓨린, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 티아졸릴, 티에노피리디닐, 티에닐, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 및 트리아지닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0232] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 헤테로아릴 기를 지칭한다.

[0233] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로시클릴"은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원, 11원, 또는 12원 포화 또는 부분 포화 고리를 지칭한다. 용어 "헤테로시클릴"은 또한 헤테로시클릴 고리가 1개, 2개, 또는 3개의 4원 내지 6원 방향족 또는 비-방향족 탄소환식 고리 또는 단환식 헤테로시클릴 기에 융합된 기를 포함한다. 용어 "헤테로시클릴"은 또한 스피로 탄소를 통해 헤테로시클릴 기에 부착된 하나 이상의 스피로환식 기로 추가로 치환된 상기 기술된 바와 같은 단환식 또는 다환식 헤테로시클릴 기를 포함한다. 헤테로시클릴 기의 예는 디히드로-1'H,3'H,5'H-디스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진-6',1''-시클로프로판], 헥사히드로-2H-1,4-디옥사-2a1-아자시클로펜타[cd]펜탈레닐, 헥사히드로피롤리지닐, 인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌리지닐, 옥타히드로퀴놀리지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 및 티오모르폴리닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0234] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로시클릴C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 헤테로시클릴 기를 지칭한다.

[0235] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "히드록시"는 -OH를 지칭한다.

[0236] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "히드록시C_1-C_3알킬"은 C_1-C_3알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 히드록시 기를 지칭한다.

[0237] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "히드록시C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 히드록시 기를 지칭한다.

[0238] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "NR^aR^b-C(O)"는 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 NR^aR^b 기를 지칭한다.

[0239] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 NR^aR^b-C(O)- 기를 지칭한다.

[0240] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "$NR^aR^b$$C_1$-$C_6$알킬"은 C_1-C_6알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 NR^aR^b 기를 지칭한다.

[0241] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "니트로"는 -NO_2를 지칭한다.

[0242] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "옥소"는 =O를 지칭한다.

[0243] 본 발명은 본 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 원자번호는 같지만 질량수가 상이한 원자를 포함한다. 제한 없이 일반적인 예를 들면, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C를 포함한다. 본 발명의 동위원소 표지 화합물은 일반적으로 당업자에게 알려진 통상적인 기술에 의해, 또는 달리 이용된 비표지 시약 대신 적절한 동위원소 표지 시약을 사용하여 본원에 기술된 것과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다. 이러한 화합물은 다양한 잠재적 용도를 가질 수 있고, 예를 들어 생물학적 활성 결정에서의 표준물질 및 시약으로서의 용도를 가질 수 있다. 안정한 동위원소의 경우, 이러한 화합물은 생물학적, 약리학적, 또는 약동학적 특성을 유리하게 변경할 수 있는 잠재력을 가질 수 있다.

[0244] 본원에 기술된 요지의 추가 양태는 리간드 결합 분석법의 개발 또는 생체 내 흡착, 대사, 분포, 수용체 결합 또는 점유, 또는 화합물 배열의 모니터링을 위한 방사성 표지 리간드로서의 개시된 화합물의 용도이다. 예를 들어, 본원에 기술된 화합물은 방사성 동위원소를 사용하여 제조될 수 있으며, 생성된 방사성 표지 화합물은 결합 분석법 개발 또는 대사 연구에 사용될 수 있다. 대안적으로, 동일한 목적을 위해, 본원에 기재된 화합물은

당업자에게 알려진 방법을 사용하여 촉매적 삼중수소화에 의해 방사성 표지 형태로 전환될 수 있다.

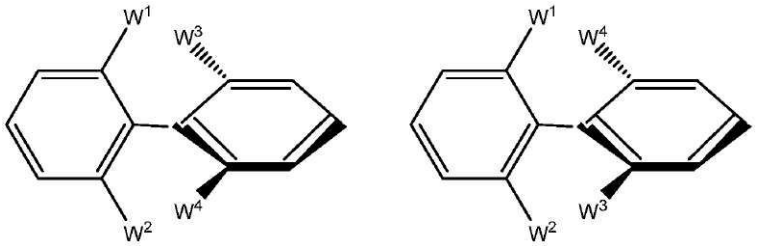
[0245] 본 발명의 특정 화합물은 입체이성질체로서 존재한다. 입체화학이 지정되지 않은 경우, 본 발명은 KRAS G12C를 억제하는 능력을 보유하는 모든 입체화학 이성질체 형태 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 화합물의 개별 입체이성질체는 키랄 중심을 포함하는 상업적으로 입수가능한 출발 물질로부터의 합성에 의해, 또는 거울상이성질체 생성물의 혼합물 제조 후의 분리, 예를 들어 부분입체이성질체 혼합물로의 전환 후의 분리 또는 재결정화, 크로마토그래피 기술, 또는 키랄 크로마토그래피 컬럼에서의 거울상이성질체의 직접적인 분리에 의해 제조될 수 있다. 특정 입체화학의 출발 화합물은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 당업계에 알려진 기술에 의해 제조되고 분할될 수 있다.

[0246] 본 발명의 특정 화합물은 회전장애이성질체로서 존재한다. 용어 "회전장애이성질체"는 분자의 다른 부분과의 입체적 상호작용의 결과로 분자의 단일 결합을 중심으로 한 회전이 방지되거나 크게 느려지고 단일 결합의 양 말단의 치환기가 비대칭적(즉, 비대칭 탄소 중심 또는 입체중심의 필요 없이 광학 활성이 발생)일 때 일어나는 입체형태적 입체이성질체를 지칭한다. 단일 결합을 중심으로 한 회전 장벽이 충분히 높고 입체형태 간의 상호전환이 충분히 느린 경우, 이성질체 종의 분리 및 단리가 허용될 수 있다. 회전장애이성질체는 단일 비대칭 원자를 갖지 않는 거울상이성질체(또는 에피머)이다.

[0247] 실온에서 적어도 1주일 동안 회전장애이성질체가 거의 또는 전혀 상호전환되지 않을 만큼 상호전환에 대한 장벽이 충분히 높은 경우, 회전장애이성질체는 안정한 것으로 간주될 수 있다. 일부 양태에서, 회전장애이성질체는 실온에서 적어도 1년 동안 상호전환이 거의 또는 전혀 일어나지 않는다. 일부 양태에서, 본 발명의 회전장애이성질체 화합물은 회전장애이성질체 화합물이 실질적으로 순수한 형태(일반적으로 고체 상태)인 경우 실온에서 1주일 동안 그 반대 회전장애이성질체로의 상호전환이 약 5% 초과로는 진행되지 않는다. 일부 양태에서, 본 발명의 회전장애이성질체 화합물은 실온(약 25℃)에서 1년 동안 그 반대 회전장애이성질체로의 상호전환이 약 5% 초과로는 진행되지 않는다. 일부 양태에서, 본 발명의 회전장애이성질체 화합물은 0℃에서 적어도 1주일 동안 유지된 수성 제약 제형에서 약 5% 이하의 상호전환이 진행될 정도로 충분히 안정적이다. 본 화학적 엔티티, 제약 조성물 및 방법은 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물, 에피머 혼합물, 광학적으로 순수한 형태의 단일 회전장애이성질체, 및 중간 혼합물을 포함하는 모든 이러한 가능한 회전장애이성질체를 포함하는 것을 의미한다.

[0248] 회전장애이성질체의 열적 라세미화에 대한 에너지 장벽은 키랄 축을 형성하는 하나 이상의 결합의 자유 회전에 대한 입체 장애에 의해 결정될 수 있다. 특정 바이아릴 화합물은 C2 대칭성이 결여된 환간 결합 주위의 회전이 제한된 회전장애이성질 현상을 나타낸다. 이성질체화(거울상이성질체화)에 대한 자유 에너지 장벽은 회전에 대한 환간 결합의 안정성의 척도이다. 광학적 여기 및 열적 여기는 전자적 인자 및 입체적 인자에 따라 이러한 이성질체의 라세미화를 촉진할 수 있다.

[0249] 오르토-치환된 바이아릴 화합물은 이러한 유형의 입체형태적 회전 이성질 현상을 나타낼 수 있다. 이러한 바이아릴은, 아릴 고리 사이의 sp^2-sp^2 탄소-탄소 환간 결합이 자유 회전을 방지할 만큼 충분히 높은 에너지 장벽을 가지며 치환체 $W^1 \neq W^2$ 및 $W^3 \neq W^4$가 분자를 비대칭으로 만드는 거울상이성질체적, 키랄 회전장애이성질체이다.

[0250] 

[0251] W^1:W^3, W^1:W^4, 및/또는 W^2:W^4, W^2:W^3 사이의 입체적 상호작용은 평면 형태(planar conformation)를 에너지 최대로 만들 정도로 충분히 크다. 이에 따라 2개의 비평면, 축방향 키랄 거울상이성질체는 서로 단리되어 독립적으로 존재할 수 있을 정도로 이들의 상호전환이 느릴 때 회전장애이성질체로서 존재한다. 위에 나타낸 그림에서 굵은 선 및 파선은 회전 에너지 장벽으로 인해 입체적으로 제한되는 모이어티, 또는 분자의 부분을 나타낸다. 굵게 표시한 모이어티는 페이지 평면 위에 직각으로 존재하고, 파선으로 표시한 모이어티는 페이지 평면 아래에 직각으로 존재한다. 분자의 '평평한' 부분(도시된 2개의 바이아릴 각각에서 왼쪽 고리)은 페이지 평면에 있다.

[0252] 본 발명의 제약 조성물은 하나 이상의 제약상 허용가능한 염을 포함할 수 있다. "제약상 허용가능한 염"은 모

화합물의 원하는 생물학적 활성을 유지하고 임의의 원치 않는 독성학적 효과를 부여하지 않는 염을 지칭한다(예를 들어, 문헌[Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977)] 참조). 염은 본원에 기술된 화합물의 최종 단리 및 정제 동안에 얻을 수 있거나, 화합물의 유리 염기 작용체를 적합한 산과 반응시키거나 화합물의 산성 기를 적합한 염기와 반응시켜 개별적으로 얻을 수 있다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 아인산 등과 같은 무독성 무기산으로부터 유래된 것들, 및 지방족 모노- 및 디카르복실산, 페닐-치환 알칸산, 히드록시 알칸산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 술폰산 등과 같은 무독성 유기산으로부터 유래된 것들을 포함한다. 염기 부가염은 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등과 같은 알칼리 토금속으로부터 유래된 것들, 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 프로카인 등과 같은 무독성 유기 아민으로부터 유래된 것들을 포함한다.

[0253] *제약 조성물*

[0254] 다른 양태에서, 본 발명은 제약상 허용가능한 담체와 함께 제형화된, 본 발명 내에 기술된 하나의 화합물 또는 화합물의 조합을 함유하는 조성물, 예를 들어 제약 조성물을 제공한다. 본 발명의 제약 조성물은 또한 본원에 기술된 바와 같이 병용 요법으로, 즉 다른 제제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0255] 본원에서 사용되는 바와 같이, "제약상 허용가능한 담체"는 생리학적으로 적합한 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장화제, 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 일부 양태에서, 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척수 또는 표피 투여(예를 들어, 주사 또는 주입에 의한 투여)에 적합하다. 투여 경로에 따라 활성 화합물은 산의 작용 및 화합물을 불활성화시킬 수 있는 다른 자연 조건으로부터 화합물을 보호하는 재료로 코팅될 수 있다.

[0256] 본 발명의 제약 조성물은 당업계에 알려진 다양한 방법 중 하나 이상을 사용하여 하나 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 원하는 결과에 따라 달라질 것이다. 일부 양태에서, 본 발명의 화합물에 대한 투여 경로는 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 피하, 척수 또는 기타 비경구 투여 경로를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "비경구 투여"는 일반적으로 주사에 의한 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 제한 없이 포함한다.

[0257] 멸균 주사 용액은 필요에 따라 상기 열거된 성분 중 하나 또는 그 조합과 함께 적절한 용매에 활성 화합물을 필요한 양으로 혼입한 후, 멸균 정밀여과함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산 매질 및 위에 열거된 것들 중 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 활성 화합물을 혼입하여 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 일부 제조 방법으로는 미리 멸균 여과된 용액으로부터 활성 성분과 임의의 추가적인 원하는 성분의 분말을 생성하는 감압 건조 및 냉동-건조(동결건조)가 있다.

[0258] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 및 주사용 유기 에스테르를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0259] 제약상 허용가능한 담체는 멸균 수성 용액 또는 분산액, 및 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 제약적 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당업계에 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 화합물과 상용성이 없는 경우를 제외하고, 본 발명의 제약 조성물에서 이들의 사용이 고려된다. 보충 활성 화합물이 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

[0260] 치료 조성물은 전형적으로 제조 및 보관 조건 하에서 멸균 상태이고 안정적이어야 한다. 조성물은 높은 약물 농도에 적합한 정렬된 구조를 갖는 액체로서 또는 용액으로서 제형화될 수 있다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 많은 경우, 조성물에 등장화제, 예를 들어 당, 다가알코올, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 주사용 조성물의 장시간 흡수를 일으킬 수 있다.

[0261] 대안적으로, 본 발명의 화합물은 국소, 표피, 또는 점막 투여 경로와 같은 장관내 경로를 통해, 예를 들어 비강

내, 경구, 질내, 직장내, 설하, 또는 국소 투여될 수 있다.

[0262] 본원에서 고려되는 임의의 제약 조성물은, 예를 들어 임의의 허용가능한 및 적합한 경구 제제를 통해 경구 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 및 연질 캡슐, 액상 캡슐, 시럽, 및 엘릭서를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 경구 투여를 위한 제약 조성물은 경구 투여를 위한 제약 조성물을 제조하기 위한 당업계에 알려진 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 제약적으로 맛이 적합한 제제를 제공하기 위해, 본 발명에 따른 제약 조성물은 감미제, 착향제, 착색제, 완화제, 항산화제, 및 보존제로부터 선택된 적어도 하나의 제제를 함유할 수 있다.

[0263] 정제는, 예를 들어 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 및/또는 이의 적어도 하나의 제약상 허용가능한 염을 정제의 제조에 적합한 제약상 허용가능한 적어도 하나의 무독성 부형제와 혼합하여 제조될 수 있다.

[0264] 수성 현탁액은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 및/또는 이의 적어도 하나의 제약상 허용가능한 염을 수성 현탁액의 제조에 적합한 적어도 하나의 부형제(예를 들어 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐-피롤리돈, 트래거캔트 검, 및 아카시아 검과 같은 현탁제; 예를 들어 자연발생적 포스파티드(예를 들어, 레시틴)와 같은 분산제 또는 습윤제; 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트와 같은, 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물; 예를 들어 헵타데카틸렌옥시세타놀과 같은, 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물; 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트와 같은, 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물; 및 예를 들어 폴리에틸렌 소르비톨 모노올레에이트와 같은, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물을 포함하지만 이에 한정되지 않음)와 혼합하여 제조될 수 있다. 수성 현탁액은 또한, 예를 들어 에틸 및 n-프로필 p-히드록시벤조에이트와 같은 적어도 하나의 보존제; 적어도 하나의 착색제; 적어도 하나의 착향제; 및/또는 예를 들어 수크로스, 사카린, 및 아스파탐을 포함하지만 이에 한정되지 않는 적어도 하나의 감미제를 함유할 수 있다.

[0265] 예를 들어, 유성 현탁액은, 예를 들어 아라키스 오일, 참깨 오일, 및 코코넛 오일과 같은 식물성 오일; 또는 예를 들어 액상 파라핀과 같은 미네랄 오일에 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 및/또는 이의 적어도 하나의 제약상 허용가능한 염을 현탁시켜 제조될 수 있다. 유성 현탁액은 또한, 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀, 및 세틸 알코올과 같은 적어도 하나의 증점제를 함유할 수 있다. 맛이 적합한 유성 현탁액을 제공하기 위해, 상기 본원에 이미 기술된 감미제 중 적어도 하나, 및/또는 적어도 하나의 착향제가 유성 현탁액에 첨가될 수 있다. 유성 현탁액은, 예를 들어 부틸화 히드록시아니솔 및 알파-토코페롤과 같은 항산화제를 포함하지만 이에 한정되지 않는 적어도 하나의 보존제를 추가로 함유할 수 있다.

[0266] 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 및/또는 이의 적어도 하나의 제약상 허용가능한 염을 적어도 하나의 분산제 및/또는 습윤제, 적어도 하나의 현탁제, 및/또는 적어도 하나의 보존제와 혼합하여 제조될 수 있다. 적합한 분산제, 습윤제, 및 현탁제는 위에 이미 설명되어 있다. 예시적인 보존제는, 예를 들어 항산화제(예를 들어, 아스코르브산)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 또한, 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 감미제, 착향제, 및 착색제를 포함하지만 이에 한정되지 않는 적어도 하나의 부형제를 또한 함유할 수 있다.

[0267] 활성 화합물은 화합물을 급속 방출에 대해 보호할 담체와 함께, 예컨대 임플란트, 경피 패치, 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제형으로 제조될 수 있다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산과 같은 생분해성, 생체적합성 중합체를 사용할 수 있다. 이러한 제형의 제조를 위한 많은 방법이 특허를 받았거나, 일반적으로 당업자에게 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Robinson, J.R., ed., *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, Inc., New York (1978)]을 참조한다.

[0268] 치료 조성물은 당업계에 알려진 의료 디바이스를 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 일 양태에서 본 발명의 치료 조성물은 미국 특허 제5,399,163호, 제5,383,851호, 제5,312,335호, 제5,064,413호, 제4,941,880호, 제4,790,824호, 또는 제4,596,556호에 개시된 디바이스와 같은 무바늘 피하 주사 디바이스를 사용하여 투여될 수 있다. 본 발명에 유용한 잘 알려진 임플란트 및 모듈의 예는 하기를 포함한다: 제어된 속도로 약물을 분배하기 위한 이식형 미세주입 펌프를 개시하는 미국 특허 제4,487,603호; 피부를 통해 약제를 투여하기 위한 치료 디바이스를 개시하는 미국 특허 제4,486,194호; 정확한 주입 속도로 약물을 전달하기 위한 약물 주입 펌프를 개시하는 미국 특허 제4,447,233호; 연속 약물 전달을 위한 가변 유량 이식형 주입 장치를 개시하는 미국 특허 제4,447,224호; 다중 챔버 구획을 갖는 삼투성 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 제4,439,196호; 및 삼투성

약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 제4,475,196호. 이들 특허는 본원에 참고로 포함된다. 많은 다른 이러한 임플란트, 전달 시스템, 및 모듈이 당업자에게 알려져 있다.

[0269] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 비경구적으로, 즉 주사(정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및/또는 주입을 제한 없이 포함함)를 통해 투여될 수 있다.

[0270] 일부 양태에서, 본 발명의 화합물은 경구로, 즉 젤라틴 캡슐, 정제, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 액상 캡슐을 통해 투여될 수 있다.

[0271] *KRAS 억제제의 용도/치료 방법*

[0272] 본원에 기술된 치료제의 투여는 치료적 유효량의 치료제의 투여를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 본원에 기술된 KRAS 억제제를 포함하는 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 병태를 치료하기 위한 치료제의 양을 제한 없이 지칭한다. 그 양은 감지가능한 치료적 또는 완화적 효과를 나타내기에 충분한 양이다. 이러한 효과는 예를 들어 본원에 나열된 병태의 치료를 제한 없이 포함할 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 크기 및 건강 상태, 치료되는 병태의 성격과 정도, 치료 의사의 권장 사항, 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 따라 달라진다.

[0273] 본원에 기술된 화합물 투여의 경우, 투여량은 숙주 체중을 기준으로 약 0.0001 내지 100 mg/kg, 더 일반적으로는 0.01 내지 40 mg/kg의 범위이다. 예시적인 치료 요법은 1일 1회, 주 2회, 주 3회, 매주, 2주에 1회, 3주에 1회, 4주에 1회, 1개월에 1회, 3개월에 1회, 또는 3~6개월에 1회의 투여를 수반한다.

[0274] 개시된 화합물은 부착 비의존성 세포 성장을 강력히 억제하므로 종양 전이를 억제할 가능성이 있다. 따라서, 또 다른 양태에서 본 발명은 종양 전이를 억제하는 방법으로서, 본원에 개시된 화합물 중 임의의 것 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 유효량의 제약 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0275] KRAS 돌연변이를 포함하지만 이에 한정되지 않는 Ras 돌연변이는 혈액학적 악성종양(예를 들어, 혈액, 골수, 및/또는 림프절에 영향을 미치는 암)에서도 확인되었다. 따라서, 특정 양태는 개시된 화합물(예를 들어, 약학적 조성물 형태)을 혈액학적 악성종양의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 관한 것이다. 이러한 악성종양은 백혈병 및 림프종을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물은 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 단핵구성 백혈병(AMoL), 및/또는 기타 백혈병과 같은 질환의 치료에 사용될 수 있다. 다른 양태에서, 화합물은 모든 하위유형의 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종과 같은 림프종의 치료에 유용하다.

[0276] 종양 또는 암이 KRAS 돌연변이를 포함하는지 여부를 결정하는 것은 KRAS 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 평가하거나, KRAS 단백질의 아미노산 서열을 평가하거나, 추정 KRAS 돌연변이 단백질의 특성을 평가함으로써 수행될 수 있다. 야생형 인간 KRAS 단백질의 서열은 당업계에 알려져 있다.

[0277] KRAS 돌연변이를 검출하는 방법은 당업자에게 알려져 있다. 이들 방법은 폴리머라아제 연쇄 반응-제한효소 단편 길이 다형성(PCR-RFLP) 분석, 폴리머라아제 연쇄 반응-단일 가닥 입체형태 다형성(PCR-SSCP) 분석, 실시간 PCR 분석, PCR 시퀀싱, 돌연변이 대립유전자-특이적 PCR 증폭(MASA) 분석, 직접 시퀀싱, 프라이머 연장 반응, 전기영동, 올리고뉴클레오티드 라이게이션 분석, 혼성화 분석, TaqMan 분석, SNP 유전자형 분석, 고분해능 용융 분석, 및 마이크로어레이 분석을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 양태에서, 샘플은 실시간 PCR에 의한 것을 포함하여 KRAS 돌연변이에 대해 평가된다. 실시간 PCR에서는, KRAS 돌연변이에 특이적인 형광 프로브가 사용된다. 돌연변이가 존재하는 경우, 프로브가 결합하고 형광이 검출된다. 일부 양태에서, KRAS 돌연변이는, 예를 들어, KRAS 유전자에서 특정 영역(예를 들어, 엑손 2 및/또는 엑손 3)의 직접 시퀀싱 방법을 사용하여 확인된다. 이 기술은 시퀀싱 영역의 모든 가능한 돌연변이를 확인할 것이다.

[0278] KRAS 단백질의 돌연변이를 검출하는 방법은 당업자에게 알려져 있다. 이들 방법은 돌연변이 단백질에 특이적인 결합 제제(예를 들어, 항체), 단백질 전기영동 및 웨스턴 블롯팅, 및 직접 펩티드 시퀀싱을 사용한 KRAS 돌연변이체의 검출을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0279] 종양 또는 암이 KRAS 돌연변이를 포함하는지 여부를 결정하는 방법은 다양한 샘플을 사용할 수 있다. 일부 양태에서, 샘플은 종양 또는 암을 갖는 대상체로부터 채취된다. 일부 양태에서, 샘플은 암 또는 종양을 갖는 대상체로부터 채취된다. 일부 양태에서, 샘플은 신선한 종양/암 샘플이다. 일부 양태에서, 샘플은 동결된 종양/암 샘

플이다. 일부 양태에서, 샘플은 포르말린-고정 파라핀-포매 샘플이다. 일부 양태에서, 샘플은 세포 용해물로 프로세싱된다. 일부 양태에서, 샘플은 DNA 또는 RNA로 프로세싱된다. 본 발명은 또한, 포유류에서 과다증식성 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 수화물, 또는 유도체를 상기 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 암, 예컨대 급성 골수성 백혈병, 청소년의 암, 소아 부신피질 암종, AIDS-관련 암(예: 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형체, 기저세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 교종, 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 유암종, 비정형 기형체, 배아 종양, 생식세포 종양, 원발성 림프종, 자궁경부암, 소아암, 척색종, 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 근육증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 간외 상피내 암종(DCIS), 배아 종양, CNS 암, 자궁내막암, 뇌실막종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개외 생식세포 종양, 성선외 생식세포 종양, 안암, 뼈의 섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 유암종, 위장관 기질 종양(GIST), 생식세포 종양, 임신성 영양배엽 종양, 털세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 도세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장암, 후두암, 구순구강암, 간암, 상피내 소엽 암종(LCIS), 폐암, 림프종, 잠복 원발성을 갖는 전이성 편평 경부암, 중심관 암종, 입의 암(mouth cancer), 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종/혈장세포 신생물, 균상식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 다발성 골수종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 뼈의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포폐암(NSCLC), 구강암, 구순구강암, 구강인두암, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 이행세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 피부암, 위암, 소세포폐암, 소장암, 연조직 육종, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행세포암, 영양배엽 종양, 소아기의 비정상적인 암, 요도암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 또는 바이러스성 암의 치료에 관한 것이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 비암성 과다증식성 장애, 예컨대 피부의 양성 과다형성(예를 들어, 건선), 재발협착증, 또는 전립선의 양성 과다형성(예를 들어, 양성 전립선 비대증(BPH))의 치료에 관한 것이다.

[0280] 특정 양태에서, 본 발명은 폐암의 치료 방법으로서, 유효량의 상기 기술된 화합물(또는 이를 포함하는 제약 조성물) 중 임의의 것을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법에 관한 것이다. 특정 양태에서, 폐암은 비소세포 폐암종(NSCLC), 예를 들어 선암종, 편평 세포 폐암종, 또는 대세포 폐암종이다. 다른 양태에서, 폐암은 소세포 폐암종이다. 개시된 화합물로 치료할 수 있는 다른 폐암은 선종양, 유암종, 및 미분화 암종을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 방법에 따라 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물의 제약상 허용가능한 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 호변이성질체, 수화물, 또는 유도체로 치료될 수 있는 대상체는 예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 청소년의 암, 소아 부신피질 암종, AIDS-관련 암(예: 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형체, 기저세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 교종, 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 유암종, 비정형 기형체, 배아 종양, 생식세포 종양, 원발성 림프종, 자궁경부암, 소아암, 척색종, 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 근육증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 간외 상피내 암종(DCIS), 배아 종양, CNS 암, 자궁내막암, 뇌실막종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개외 생식세포 종양, 성선외 생식세포 종양, 안암, 뼈의 섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 유암종, 위장관 기질 종양(GIST), 생식세포 종양, 임신성 영양배엽 종양, 털세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 도세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장암, 후두암, 구순구강암, 간암, 상피내 소엽 암종(LCIS), 폐암, 림프종, 잠복 원발성을 갖는 전이성 편평 경부암, 중심관 암종, 입의 암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종/혈장세포 신생물, 균상식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 다발성 골수종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 뼈의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포폐암(NSCLC), 구강암, 구순구강암, 구강인두암, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 이행세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 피부암, 위암, 소세포폐암, 소장암, 연조직 육종, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행세포암, 영양배엽 종양, 소아기의 비정상적인 암, 요도암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 또는 바이러스성 암이 있는 것으로 진단받은 적이 있는 대상체를 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 화합물로 치료되는 대상체는 피부의 양성 과다형성(예를 들어, 건선), 재발협착증, 또는 전립선의 양성 과다형성(예를 들어, 양성 전립선 비대증(BPH))과 같은 비암성 과다증식성 장애가 있는 것으로 진단받은 적이 있는 대상체를 포함한다. 본 발명은 또한, 돌연변이 KRAS 단

백질을 본 발명의 화합물의 유효량과 접촉시켜 돌연변이 KRAS 단백질 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 조절은 단백질 활성의 억제 또는 활성화일 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명은 돌연변이 KRAS 단백질을 용액 중의 본 발명의 화합물의 유효량과 접촉시켜 단백질 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 관심 단백질을 발현하는 세포, 조직, 기관을 접촉시켜 돌연변이 KRAS 단백질 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 설치류 및 포유류(예를 들어, 인간)를 포함하지만 이에 한정되지 않는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하여 대상체에서 단백질 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 조절 백분율은 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%를 초과한다. 일부 양태에서, 억제 백분율은 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%를 초과한다. 일부 양태에서, 본 발명은 세포에서 KRAS 돌연변이체의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 세포를 접촉시켜 상기 세포에서 KRAS 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 조직에서 돌연변이 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 조직을 접촉시켜 상기 조직에서 돌연변이 KRAS를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 유기체에서 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 유기체를 접촉시켜 상기 유기체에서 KRAS를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 동물에서 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 동물을 접촉시켜 상기 동물에서 KRAS 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 포유류에서 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 포유류를 접촉시켜 상기 포유류에서 KRAS를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 인간에서 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 인간을 접촉시켜 상기 인간에서 KRAS 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명은 KRAS 활성에 의해 매개되는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 KRAS 활성에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 다른 경로, 또는 동일한 경로의 다른 구성요소, 또는 심지어 표적 효소의 중첩 세트를 조절하는 것으로 알려진 제제가 본 발명의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 호변이성질체, 수화물 또는 이의 유도체와 조합하여 사용되는 병용 요법을 위한 방법을 제공한다. 일 양태에서, 이러한 요법은 본 발명의 하나 이상의 화합물과 화학요법제, 치료용 항체, 및 방사선 치료의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0281] 많은 화학요법제가 현재 당업계에 알려져 있으며, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 화학요법제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 삽입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라아제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항호르몬제, 혈관신생 억제제, 및 항안드로겐제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0282] 본원에 기술된 화합물은 치료되는 병태에 따라, 본원에 개시된 제제 또는 다른 적합한 제제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 전술한 바와 같은 다른 제제와 공동 투여될 것이다. 병용 요법에 사용시, 본원에 기술된 화합물은 제2 제제와 동시에 또는 개별적으로 투여된다. 이러한 병용 투여는 두 제제를 동일한 투여 형태로 동시에 투여하는 것, 개별 투여 형태로 동시에 투여하는 것, 및 개별적으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 즉, 본원에 기술된 화합물 및 상기 기술된 제제 중 임의의 것은 동일한 투여 형태로 함께 제형화되고 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물 및 상기 기술된 제제 중 임의의 것은 동시에 투여될 수 있으며, 여기서, 두 제제 모두는 개별 제형으로 존재한다. 또 다른 대안에에서, 본 발명의 화합물을 투여한 직후 상기 기술된 제제 중 임의의 것을 투여할 수 있으며, 그 반대로도 할 수 있다. 개별 투여 프로토콜의 일부 양태에서, 본 발명의 화합물 및 상기 기술된 제제 중 임의의 것은 수분 간격, 또는 수시간 간격, 또는 수일 간격으로 투여된다.

[0283] 화합물은 아래 기술된 것들 및 당해 기술 범위 내의 변형을 포함하여 당업계에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 일부 시약 및 중간체는 당업계에 알려져 있다. 다른 시약 및 중간체는 용이하게 입수가능한 재료를 사용하여 당업계에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물의 합성을 설명하는 데 사용된 임의의 변수(예를 들어, 넘버링된 "R" 치환체)는 화합물 제조 방법을 설명하기 위한 것일 뿐이며, 청구범위 또는 본 명세서의 다른 섹션에서 사용된 변수와 혼동되어서는 안 된다. 하기 방법은 예시 목적을 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

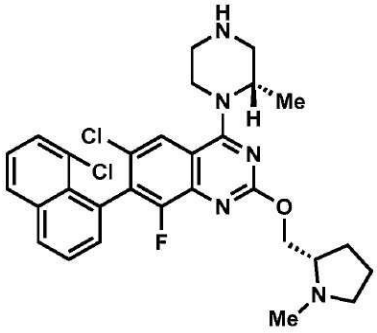
[0284] 합성

[0285] 본원에 기술된 양태는 하기 실시예에서 추가로 정의된다. 실시예는 단지 예시로서 주어진다는 점이 이해되어야 한다. 상기 논의 및 실시예로부터, 당업자는 본원에 기술된 양태의 본질적 특성을 확인할 수 있으며, 이의 사상 및 범위를 벗어나지 않고서 다양한 용도 및 조건에 맞도록 이들을 다양하게 변경하고 수정할 수 있다. 결과적으로, 본원에 기술된 양태는 본원에서 아래에 제시되는 예시적인 실시예에 의해 제한되지 않고, 오히려 본원에 첨

부된 청구범위에 의해 정의된다.

[0286] *약어*

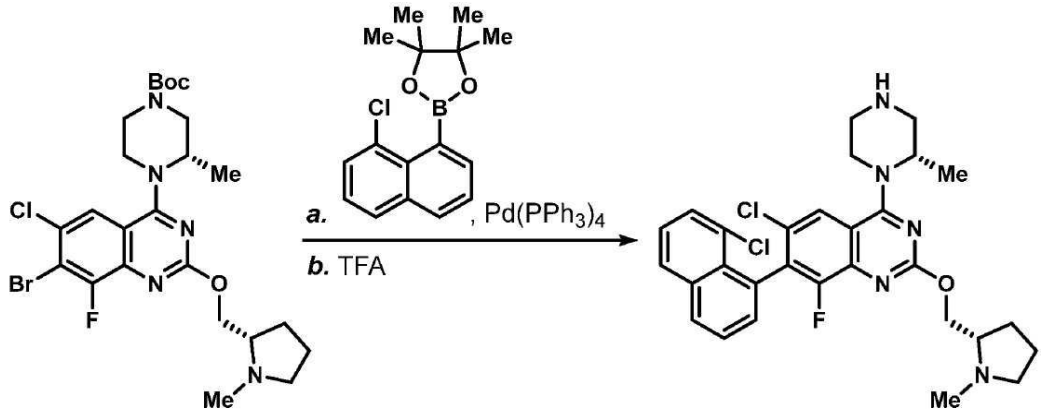
[0287] 하기 약어가 아래의 실시예 섹션 및 본원의 다른 곳에서 사용된다: 아세트산암모늄의 경우 AA; 아세토니트릴의 경우 ACN; tert-부톡시카르보닐의 경우 BOC 또는 Boc; 카르보벤질옥시의 경우 Cbz; 디클로로메탄의 경우 DCM; 디에틸아민의 경우 DEA; 디이소프로필에틸아민의 경우 DIPEA 또는 DIEA; 디메틸아세트아미드의 경우 DMA; N,N-디메틸포름아미드의 경우 DMF; 디메틸술폭시드의 경우 DMSO; 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센의 경우 dppf; 에틸의 경우 Et; 에틸 아세테이트의 경우 EtOAc; 에탄올의 경우 EtOH; 시간의 경우 h; 헥사메틸디실라지드의 경우 HDMS; 이소프로필 알코올의 경우 IPA; 분의 경우 min; 리튬 헥사메틸디실라지드의 경우 LiHDMS; 메톡시메틸의 경우 MOM; 메틸의 경우 Me; 아세토니트릴의 경우 MeCN 또는 ACN; 메탄올의 경우 MeOH; N-요오도숙신이미드의 경우 NIS; 아세테이트의 경우 OAc; 페닐의 경우 Ph; 파라메톡시벤질의 경우 PMB; 실온 또는 체류 시간의 경우 RT 또는 rt(문맥에 따라 지시됨); 토실의 경우 Tos; 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 경우 TBAF; 트리메틸아민의 경우 TEA 또는 Et_3N; 트리에틸실란의 경우 TES-H; 트리플루오로아세트산의 경우 TFA; 및 테트라히드로푸란의 경우 THF.



[0288]

[0289] 중간체 1

[0290] *6-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린*



[0291]

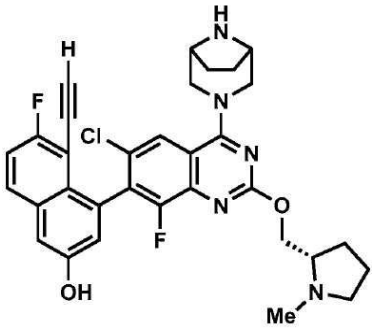
[0292] *단계 1: tert-부틸 (3S)-4-(6-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트*

[0293] tert-부틸 (S)-4-(7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (미국 특허 제11,236,068호에서 발견되는 절차에 따라 제조, 46 mg, 0.08 mmol), 2-(8-클로로나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (35 mg, 0.12 mmol), 탄산나트륨 (43 mg, 0.4 mmol), 및 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(0) (9 mg, 0.008 mmol)을 고체로서 마이크로웨이브 바이알에서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 공정을 3회 수행하였다. 탈기된 디옥산 (0.9 mL) 및 물 (0.3 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 잔사를 직접적으로 컬럼 크로마토그래피 (0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (33 mg, 0.05 mmol, 63%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{34}H_{39}Cl_2FN_5O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 654.2;

실측치: 654.2.

[0294] *단계 2: 6-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린*

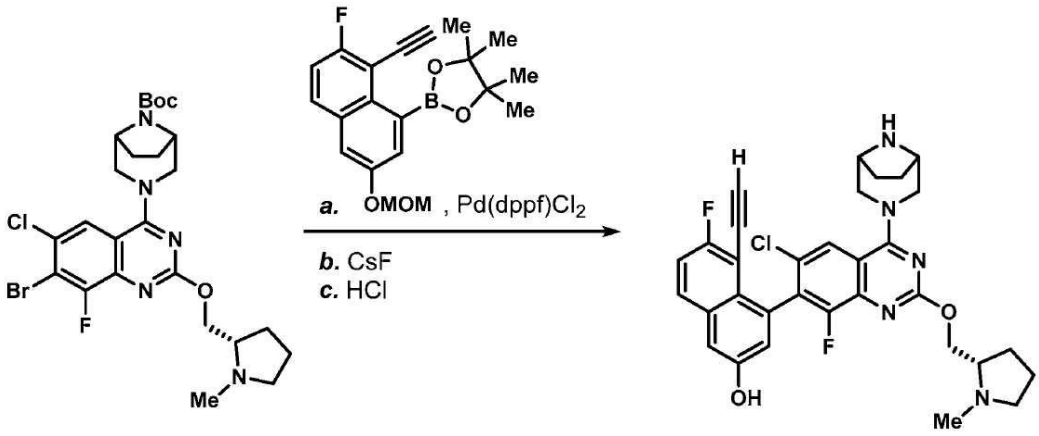
[0295] tert-부틸 (3S)-4-(6-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (단계 1로부터, 33 mg, 0.050 mmol)를 DCM (0.5 mL) 및 TFA (0.2 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반시켰으며, 이 시점에서 LC/MS 분석은 원하는 질량의 생성물로의 완전한 전환을 보여 주었다. 반응 혼합물을 직접적으로 농축시키고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{29}H_{31}Cl_2FN_5O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 554.2; 실측치: 554.1.



[0296]

[0297] 중간체 2

[0298] *4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올*



[0299]

[0300] *단계 1:tert-부틸 (1R,5S)-3-(6-클로로-8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트*

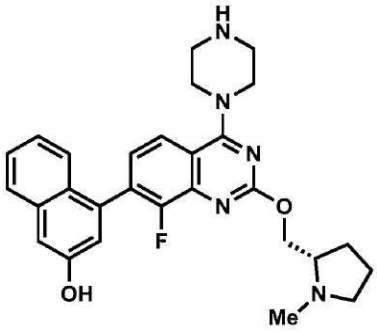
[0301] 디옥산 (12 mL) 및 물 (4 mL) 중 tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (WO 2022/002102에 기술된 절차에 따라 제조, 0.25 g, 0.43 mmol), ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란 (WO 2021/041671에 기술된 절차에 따라 제조, 0.26 g, 0.51 mmol), 및 탄산나트륨 (0.11 g, 1.1 mmol)의 현탁액을 질소 가스를 통한 버블링에 의해 15분 동안 탈기시켰다. 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 디클로로팔라듐(II) (0.03 g, 0.04 mmol)을 첨가하고, 적색 현탁액을 100℃에서 24시간 동안 가열하였다. 짙은 현탁액을 EtOAc (20 mL)로 희석시키고, 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (110 mg, 0.12 mmol, 29%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{48}H_{63}ClF_2N_5O_5Si$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 890.4; 실측치: 890.5.

[0302] *단계 2: tert-부틸 (1R,5S)-3-(6-클로로-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트*

[0303] tert-부틸 (1R,5S)-3-(6-클로로-8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (단계 1로부터, 135 mg, 0.152 mmol)를 DMF (2 mL)에 용해시키고, 고체 CsF (69 mg, 0.46 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 유기 상을 추가로 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사는 충분한 순도의 것이어서 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{39}H_{43}ClF_2N_5O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 734.3; 실측치: 734.3.

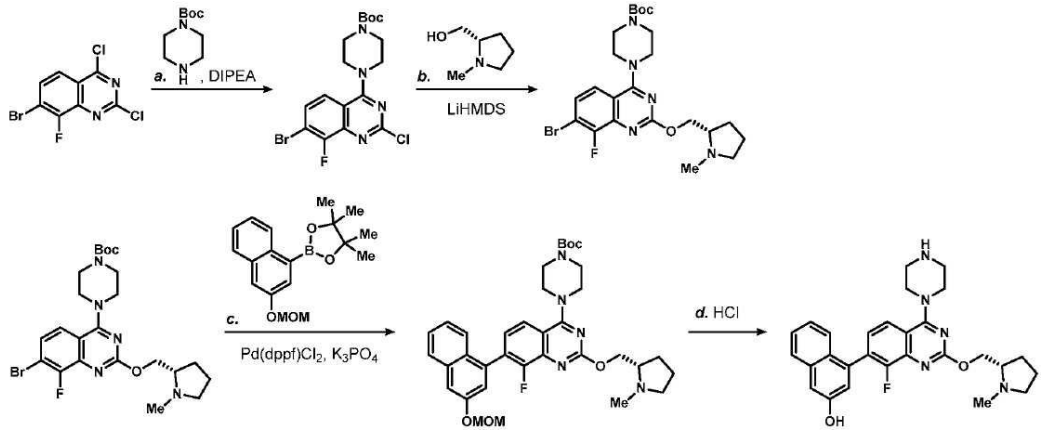
[0304] *단계 3: 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올*

[0305] tert-부틸 (1R,5S)-3-(6-클로로-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (단계 2로부터, 80 mg, 0.11 mmol)를 디옥산 (0.5 mL)에 용해시키고, HCl 용액 (디옥산 중 4.0 M, 1 mL, 4.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 직접적으로 농축시키고, 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 15% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 HCl 염으로서 제공하였다 (60 mg, 0.095 mmol, 88%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{32}H_{31}ClF_2N_5O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 590.2; 실측치: 590.4.

[0306] 

[0307] 중간체 3

[0308] *(S)-4-(8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올*

[0309] 

[0310] *단계 1: tert-부틸 4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트*

[0311] 7-브로모-2,4-디클로로-8-플루오로퀴나졸린 (250 mg, 0.85 mmol)을 디옥산 (15 ml)에 용해시키고, DIPEA (0.44 mL, 2.5 mmol), 이어서 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (160 mg, 0.85 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석시키고, NaOH 용액 (1.0 M, 2 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 층들을 분리하고, 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하였다. 합한 수성 층을 EtOAc (2 x 20 mL)

로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (5 → 45% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (230 mg, 0.52 mmol, 61%의 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{17}H_{20}BrClFN_4O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 445.0; 실측치: 444.8. NMR: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (dd, J=9.1, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=9.1, 6.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 4H), 3.69 - 3.63 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

[0312] *단계 2: tert-부틸 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트*

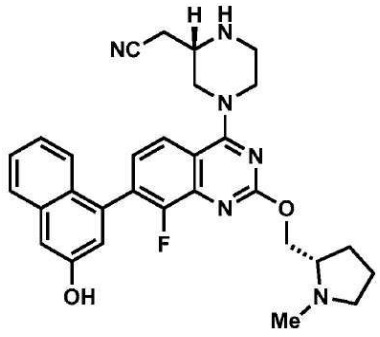
[0313] tert-부틸 4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (단계 1로부터, 250 mg, 0.56 mmol) 및 (S)-(1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올 (194 mg, 1.68 mmol)을 THF (4 mL)에 현탁시켰다. LiHMDS의 용액 (THF 중 1.0 M, 0.62 mL, 0.62 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 65℃에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석시키고, 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 8% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (120 mg, 0.23 mmol, 41%의 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{23}H_{32}BrFN_5O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 524.2; 실측치: 524.1. NMR: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (dd, J=9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=9.1, 6.4 Hz, 1H), 4.50 (br dd, J=11.0, 5.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, J=11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 4H), 3.69 - 3.61 (m, 4H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

[0314] *단계 3: tert-부틸 (S)-4-(8-플루오로-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트*

[0315] tert-부틸 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (단계 2로부터, 120 mg, 0.23 mmol), 2-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (72 mg, 0.23 mmol), 제3인산칼륨 용액 (2.0 M, 0.34 mL, 0.67 mmol)을 디옥산 (2 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 질소 스트림으로 15분 동안 퍼지하였다. [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) (7.5 mg, 0.01 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 100℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc (20 mL)로 희석시켰다. 유기 상을 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 6% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (120 mg, 0.19 mmol, 83%의 수율)을 황백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{35}H_{43}FN_5O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 632.3; 실측치: 632.2. NMR: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.57 - 4.51 (m, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 4H), 3.75 - 3.67 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.14 - 3.09 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).

[0316] *단계 4: (S)-4-(8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올*

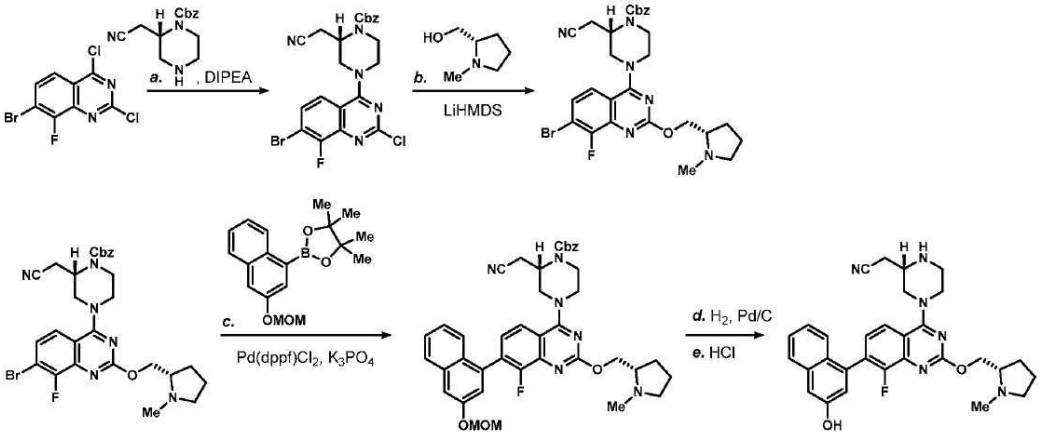
[0317] tert-부틸 (S)-4-(8-플루오로-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (단계 3으로부터, 120 mg, 0.19 mmol)를 HCl 용액 (디옥산 중 4.0 M, 2 mL, 8.0 mmol)에 현탁시키고, 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, DCM (3 x 5 mL)으로부터 공비혼합시켰다. 조 잔사를 추가로 고진공 하에 건조시켜 원하는 생성물을 그의 HCl 염으로서 제공하였다 (정량적 수율이 추정됨). 조 물질은 충분한 순도의 것이어서 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{28}H_{31}FN_5O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 488.2; 실측치: 488.1.



[0318]

[0319] 중간체 4

[0320] *2-((S)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*



[0321]

[0322] *단계 1: 벤질 (S)-4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트*

[0323] 7-브로모-2,4-디클로로-8-플루오로퀴나졸린 (500 mg, 1.7 mmol)을 디옥산 (15 ml)에 용해시키고, DIPEA (0.89 mL, 5.1 mmol), 이어서 벤질 (S)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (440 mg, 1.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석시키고, NaOH 용액 (1.0 M, 2 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 층들을 분리하고, 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하였다. 합한 수성 층을 EtOAc (2 x 20 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (5 → 50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (760 mg, 1.5 mmol, 87%의 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{22}H_{19}BrClFN_5O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 518.0; 실측치: 517.9. NMR: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (dd, J=9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=9.1, 6.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 5H), 5.24 - 5.12 (m, 2H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 2H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 2H).

[0324] *단계 2: 벤질 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트*

[0325] 벤질 (S)-4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (단계 1로부터, 150 mg, 0.29 mmol) 및 (S)-(1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올 (100 mg, 0.87 mmol)을 THF (8 mL)에 현탁시켰다. LiHMDS의 용액 (THF 중 1.0 M, 0.32 mL, 0.32 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 65℃에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석시키고, 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 8% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (139 mg, 0.23 mmol, 80%의 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{28}H_{31}BrFN_6O_3$에 대한 [M+H]+ 이론치: 597.2; 실측치: 59.0. 1H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.72 (dd, J=9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=9.0, 6.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 5H), 5.25 - 5.14 (m, 2H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.50 (br dd, J=11.0, 6.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, J=11.0, 5.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 4.15 - 4.08 (m,

1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 3.14 - 3.09 (m, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 1H).

[0326] *단계 3: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트*

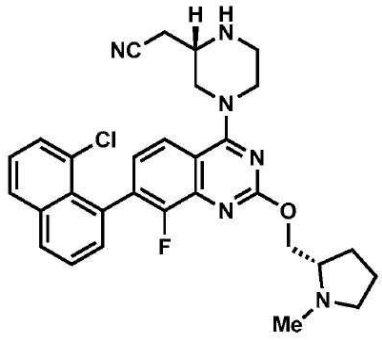
[0327] 벤질 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (단계 2로부터, 320mg, 0.536 mmol), 2-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (168 mg, 0.54 mmol), 및 제3인산칼륨 용액 (2.0 M, 0.80 mL, 1.6 mmol)을 디옥산 (5 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 질소 스트림으로 15분 동안 퍼지하였다. [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (17 mg, 0.03 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc (20 mL)로 희석시켰다. 유기 상을 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 6% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (243 mg, 0.34 mmol, 64%의 수율)을 황백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{40}H_{42}FN_6O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 705.3; 실측치: 705.3. NMR: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 7H), 7.25 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.27 - 5.16 (m, 2H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 3H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.12 - 2.95 (m, 3H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (m, 1H).

[0328] *단계 4: 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0329] 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (단계 3으로부터, 240 mg, 0.34 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐 (10 wt. %, 36 mg, 0.03 mmol)을 에탄올 (20 mL)에 현탁시켰다. 수소 가스를 반응 혼합물을 통해 5분 동안 버블링시켰다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 양압의 수소 (1 atm, 벌룬) 하에 유지하였다. 필터 케이크가 건조되지 않도록 주의하면서 반응 혼합물을 규조토 (Celite™)를 통해 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 조 잔사는 충분한 순도의 것이어서 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{32}H_{36}FN_6O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 571.3; 실측치: 571.2. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.57 - 4.44 (m, 3H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 3.23 - 2.99 (m, 4H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.73 - 2.68 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.41 - 2.35 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 3H).

[0330] *단계 5: 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

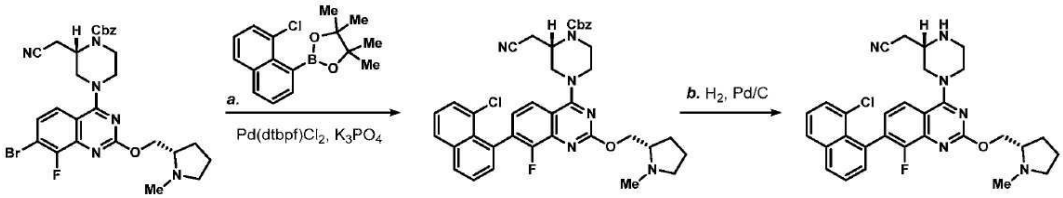
[0331] 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (단계 4로부터, 298 mg, 0.52 mmol)을 HCl 용액 (디옥산 중 4.0 M, 2 mL, 8.0 mmol)에 현탁시키고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 직접적으로 농축시키고, 추가로 고진공에서 건조시켜 원하는 생성물을 HCl 염으로서 제공하였다 (정량적 수율이 추정됨). 조 물질은 충분한 순도의 것이어서 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{30}H_{31}FN_6O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 527.3; 실측치: 527.2. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.66 (br d, J=5.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.30 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.15 (br d, J=3.8 Hz, 1H), 5.22 - 5.09 (m, 2H), 5.03 - 4.88 (m, 3H), 4.39 - 4.22 (m, 2H), 4.14 - 3.95 (m, 2H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 3.67 - 3.65 (m, 5H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 2.52 - 2.40 (m, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 1H).



[0332]

[0333] 중간체 5

[0334] *2-((S)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*



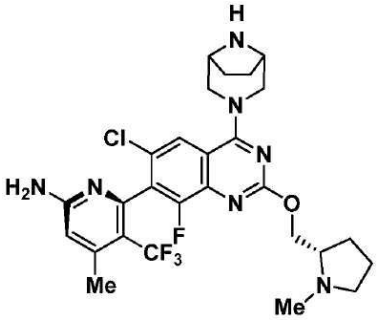
[0335]

[0336] *단계 1: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트*

[0337] 벤질 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (중간체 4의 단계 2로부터, 85 mg, 0.20 mmol, 2-(8-클로로나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (120 mg, 0.20 mmol), 및 제3인산칼륨 용액 (2.0 M, 0.30 mL, 0.60 mmol)을 디옥산 (4 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 질소 스트림으로 15분 동안 퍼지하였다. [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (6.5 mg, 0.01 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 100℃에서 2.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc (20 mL)로 희석시켰다. 유기 상을 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 6% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (50 mg, 0.07 mmol, 37%의 수율)을 황백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{38}H_{37}ClFN_6O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 679.3; 실측치: 679.3. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.1, 7.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 6H), 5.27 - 5.15 (m, 2H), 4.57 - 4.29 (m, 4H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 3.15 - 2.94 (m, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.76 (m, 1H).

[0338] *단계 2: 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

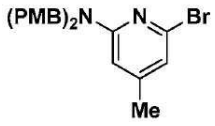
[0339] 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (단계 1로부터, 50 mg, 0.07 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐 (10 wt. %, 78 mg, 0.07 mmol)을 에탄올 (10 mL)에 현탁시켰다. 수소 가스를 반응 혼합물을 통해 5분 동안 버블링시켰다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 양압의 수소 (1 atm, 벌룬) 하에 유지하였다. 필터 케이크가 건조되지 않도록 주의하면서 반응 혼합물을 규조토 (Celite™)를 통해 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 조 잔사는 충분한 순도의 것이어서 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{30}H_{31}ClFN_6O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 545.2; 실측치: 545.4.



[0340]

[0341] 중간체 6

[0342] *6-(6-클로로-4-{3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

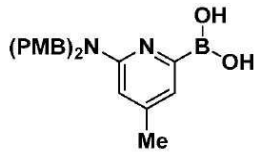


[0343]

[0344] 중간체 6A

[0345] *6-브로모-N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸피리딘-2-아민*

[0346] DMF (20 mL) 중 6-브로모-4-메틸피리딘-2-아민 (1 g, 5.35 mmol)의 용액에 NaH (0.64 g, 16 mmol, 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 그 후 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠 (2.1 g, 13.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반시켰다. TLC (실리카 겔 상, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1)는 반응이 완료되었음을 보여 주었다. 반응물을 포화 NH_4Cl (20 mL)로 켄칭하고 에틸 아세테이트 (20 mLx3)로 추출하고 염수 (50 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 혼합물을 여과시켰다. 여과액을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1)에 의해 정제하여 6-브로모-N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸피리딘-2-아민 (2 g, 4.68 mmol, 87.5%의 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.88 - 6.84 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.64 (s, 4H), 3.80 (s, 6H), 2.13 (s, 3H).

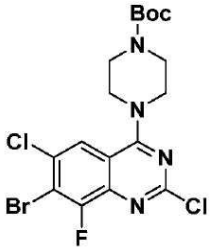


[0347]

[0348] 중간체 6B

[0349] *(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)보론산*

[0350] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 6-브로모-N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸피리딘-2-아민 (중간체 6A, 1000 mg, 2.34 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (중간체 6A, 832.5 mg, 3.28 mmol), (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 디클로라이드 (171 mg, 0.23 mmol)의 용액에 KOAc (459.32 mg, 4.68 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과시켰다. 조 생성물 (1,4-디옥산 (20 mL) 중 6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)보론산 (918 mg, 2.34 mmol, 조 물질))을 함유하는 여과액을 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI) m/z 393.3 $[M+1]^+$.

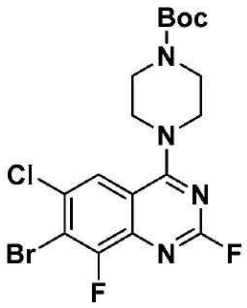


[0351]

[0352] 중간체 6C

[0353] *tert-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트*

[0354] N_2 하에 THF (15 mL) 중 DIPEA (1.32 mL, 7.57 mmol) 및 7-브로모-2,4,6-트리클로로-8-플루오로퀴나졸린 (1 g, 3.03 mmol)의 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.56 g, 3.03 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 (60 mL)로 희석시키고, 물 (30 mLx2) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1 → 4: 1)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.33 g, 2.77 mmol, 91.5%의 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 481.0 $[M+3]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 4H), 3.72 - 3.61 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

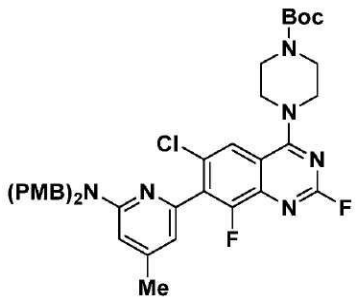


[0355]

[0356] 중간체 6D

[0357] *tert-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트*

[0358] DMA (10 mL) 중 tert-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (중간체 6C, 1000 mg, 2.08 mmol) 및 플루오르화칼륨 (2420 mg, 41.65 mmol)의 용액을 N_2 하에 110℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 켄칭하고 EtOAc (30 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mLx3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 20: 1 → 3: 1)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (730 mg, 1.57 mmol, 75.6%의 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 463.1 $[M+1]^+$.



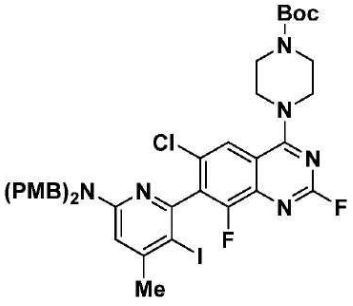
[0359]

[0360] 중간체 6E

[0361] *tert-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)피*

페라진-1-카르복실레이트

[0362] 1,4-디옥산 (20 mL) 및 물 (2 mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (중간체 6D, 600 mg, 1.29 mmol), (6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)보론산 (중간체 6B, 756 mg, 1.93 mmol), (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 디클로라이드 (104 mg, 0.14 mmol) 및 인산칼륨 (548 mg, 2.59 mmol)의 용액을 N_2 하에 60℃에서 12 동안 교반시켰다. 혼합물을 여과시켰다. 여과액을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1 → 3: 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(7-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (600 mg, 0.82 mmol, 63.4%의 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z* 731.4 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 4 H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.59 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.69 (s, 4H), 3.98 - 3.87 (m, 4H), 3.80 (s, 6H), 3.69 - 3.65 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

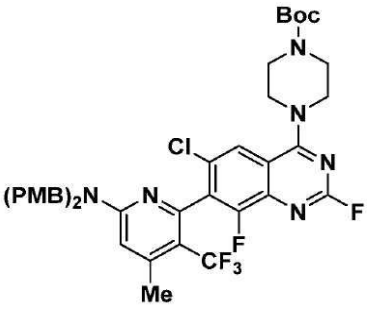


[0363]

[0364] 중간체 6F

[0365] *tert*-부틸 *4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트*

[0366] DMF (10 mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (중간체 6E, 800 mg, 1.09 mmol), TosOH (5 mg, 0.05 mmol) 및 NIS (1200 mg, 5.33 mmol)의 용액25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (15 mL) 및 EtOAc (15 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 EtOAc (30 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mLx3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1 → 3: 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸-4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.467 mmol, 42.7%의 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z* 857.2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.48 (s, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 2H), 4.62 - 4.50 (m, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 4H), 3.82 (s, 6H), 3.72 - 3.63 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

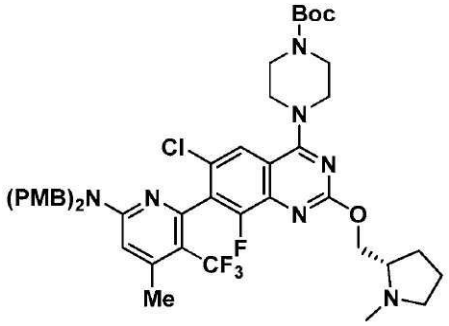


[0367]

[0368] 중간체 6G

[0369] *tert*-부틸 *4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트*

[0370] DMA (10 mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (중간체 6F, 400 mg, 0.4700 mmol), 메틸 2,2-디플루오로-2-플루오로술포닐-아세테이트 (1345 mg, 7 mmol) 및 CuI (267 mg, 1.4 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 추가의 CuI (267 mg, 1.4 mmol) 및 메틸 2,2-디플루오로-2-플루오로술포닐-아세테이트 (1345 mg, 7 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 추가 12시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석시키고, 여과시켰다. 여과액을 염수 (30 mLx3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1 → 3: 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (270 mg, 0.34 mmol, 72.4%의 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z* 799.0 $[M+1]^+$.

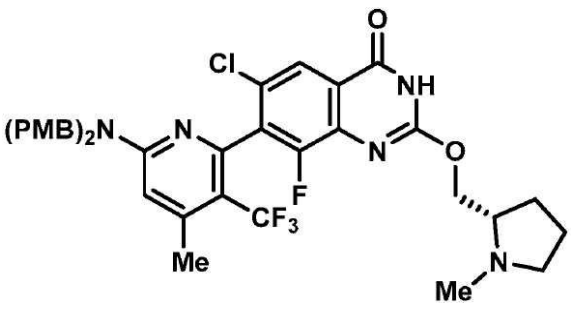


[0371]

[0372] 중간체 6H

[0373] *tert*-부틸 *4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트*

[0374] THF (10 mL) 중 (2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일 메탄올 (97.6 mg, 0.85 mmol)의 용액에 NaH (81 mg, 2.03 mmol, 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반시켰다. THF (5 mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (중간체 6G, 270 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (20 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM: MeOH = 10: 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (250 mg, 0.28 mmol, 82.7%의 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z* 894.5 $[M+1]^+$.



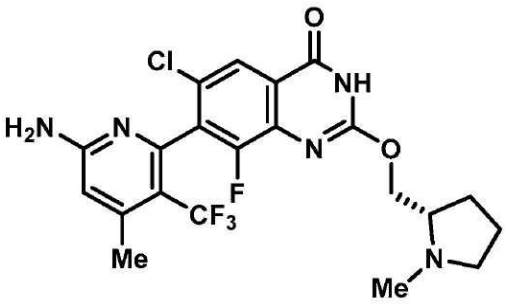
[0375]

[0376] 중간체 6I

[0377] *7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4(3H)-온*

[0378] 에탄올 (30 mL) 및 물 (10 mL) 중 *tert*-부틸

4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (중간체 6H, 250 mg, 0.28 mmol) 및 NaOH (224 mg, 5.59 mmol)의 혼합물을 45℃에서 3일 동안 교반시켰다. 혼합물을 2 N HCl을 사용하여 pH= 6~7까지 켄칭하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 EtOH를 제거하였다. 잔사를 DCM (20 mLx3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4(3*H*)-온 (200 mg, 0.28 mmol, 98.5%의 수율)을 연한 황색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z* 726.3 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.41 (s, 1H), 4.98 - 4.65 (m, 4H), 4.59 - 4.49 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.55 - 3.38 (m, 1H), 2.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.37 - 1.19 (m, 2H).

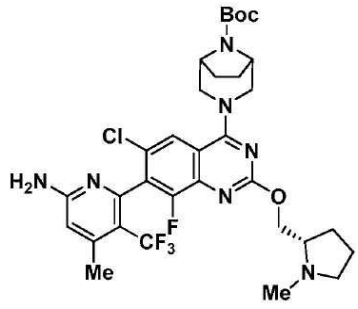


[0379]

[0380] 중간체 6J

[0381] *7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4(3H)-온*

[0382] TFA (10 mL, 130 mmol) 중 7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4(3*H*)-온 (중간체 6I, 300. mg, 0.4100 mmol)의 용액을 50℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물 7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4(3*H*)-온 (247 mg, 0.41 mmol, 99.7%의 수율)을 갈색 오일로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z*: 486.1 $[M+H]^+$.



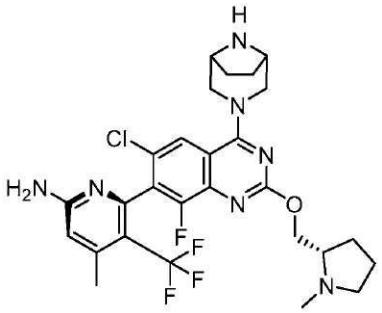
[0383]

[0384] 중간체 6K

[0385] *tert-부틸 3-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트*

[0386] DCM (3 mL) 중 7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4(3*H*)-온 (중간체 6J, 80 mg, 0.13 mmol)의 용액에 tert-부틸 3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (85 mg, 0.40 mmol), DIPEA (51 mg, 0.39 mmol) 및 BOP (192 mg, 0.43 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)로 희석시키고, 그 후 DCM (15 mLx3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취용 HPLC (기기: ACSWH-GX-N; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150x25 mm 10 um; 이동상: A: H_2O (0.1%TFA) 및 B: 아세토니트릴; 구배: 선형적으로

10분 내에 B 38%~68%; 유량: 25 mL/분; 컬럼 온도: R.T.; 파장: 220 nm 및 254 nm)에 의해 정제하여 원하는 tert-부틸 3-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (25 mg, 0.037 mmol, 27.6%의 수율)를 황색 고체로서 제공하고, 이를 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI) *m/z*: 680.2 $[M+H]^+$.

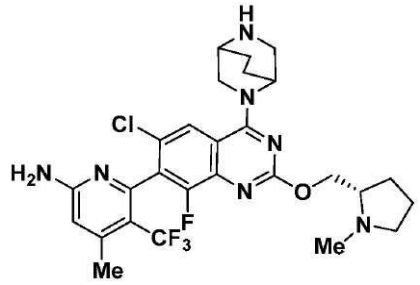


[0387]

[0388] 중간체 6

[0389] *6-(6-클로로-4-{3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

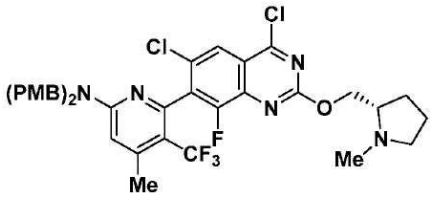
[0390] DCM (1.5 mL) 중 tert-부틸 3-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (중간체 6K, 20 mg, 0.03 mmol)의 용액에 TFA (0.5 mL, 6.53 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 수집하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취용 HPLC (첨가제로서 FA, 기기: GX-p; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150x25 mm, 10 um; 이동상: A: H_2O (0.225% FA) 및 B: 아세토니트릴; 구배: 선형적으로 10분 내에 B 3%~33%; 유량: 15 mL/분; 컬럼 온도: R.T.; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다. 회전장애이성질체들의 혼합물을 키랄 SFC (컬럼: Cellucoat 50×4.6 mm I.D., 3 um 이동상: 상 A: CO_2, 및 상 B: IPA (0.05% DEA); 구배 용출: CO_2 중 40% IPA (0.05% DEA); 유량: 3 mL/분; 검출기: PDA; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 Bar)에 의해 분리하여 2개의 생성물 피크를 수득하였다. 피크 1 생성물: 중간체 6 (4.88 mg, 0.0082 mmol, 27.9%의 수율). MS (ESI) *m/z* 580.0 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.89 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.77 (br dd, *J* = 13.6, 2.8 Hz, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 3H), 3.95 - 3.87 (m, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.13 - 1.93 (m, 7H).



[0391]

[0392] 중간체 7

[0393] *6-(6-클로로-4-{2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄-2-일}-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

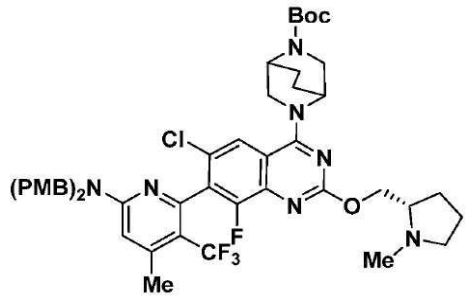


[0394]

[0395] 중간체 7A

[0396] *6-(4,6-디클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

[0397] $POCl_3$ (1.5 mL, 16.09 mmol) 중 7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-퀴나졸린-4(3*H*)-온 (중간체 6I, 50 mg, 0.07 mmol)의 용액에 DIEA (0.01 mL, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 처리하였다. 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (10 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ 용액 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물 6-(4,6-디클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-*N*,*N*-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (50 mg, 0.067 mmol, 97.5%의 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z*: 744.0 $[M+H]^+$.

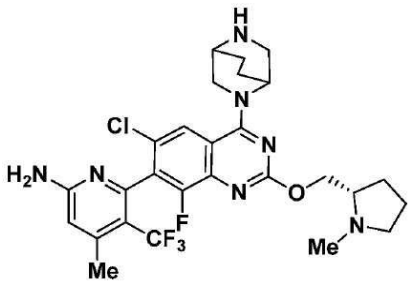


[0398]

[0399] 중간체 7B

[0400] *tert-부틸 5-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트*

[0401] DMA (2 mL) 중 6-(4,6-디클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-퀴나졸린-7-일)-*N*,*N*-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (중간체 7A, 40 mg, 0.05 mmol)의 용액에 DIEA (0.02 mL, 0.2700 mmol) 및 *tert*-부틸 2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (31.7 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (10 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mLx3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취용 TLC (실리카 겔 플레이트, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1)에 의해 정제하여 생성물 (40 mg, 0.044 mmol, 80.9%의 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z*: 920.3 $[M+H]^+$.

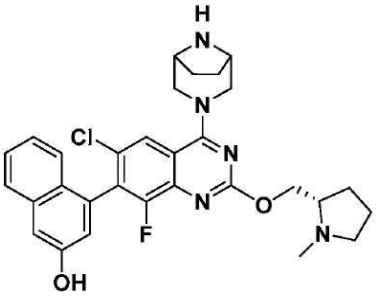


[0402]

[0403] 중간체 7

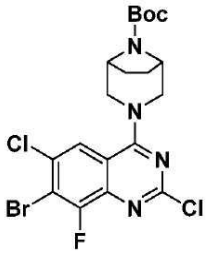
[0404] *6-(4,6-디클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

[0405] TFA (4 mL, 52.24 mmol) 중 *tert*-부틸 5-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-퀴나졸린-4-일)-2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (중간체 7B, 40 mg, 0.040 mmol)의 용액을 50℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 그 후 혼합물을 건조상태까지 농축시켰다. 잔사를 분취용 HPLC (첨가제로서 포름산, 기기: ACSWH-GX-Q; 컬럼: Shim-pack C18 150x25, 10 um; 이동상: A: H_2O (0.225%FA) 및 B: 아세토니트릴; 구배: 선형적으로 11분 내에 B 2%~35%; 유량: 25 mL/분; 컬럼 온도: R.T.; 파장: 220 nm.254 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (11.1 mg, 0.019 mmol, 44.2%의 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z*: 580.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 0.4H), 8.05 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.68 - 4.49 (m, 2H), 4.35 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.62 - 3.33 (m, 4H), 2.86 - 2.70 (m, 4H), 2.45 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.40 - 2.18 (m, 2H), 2.16 - 1.79 (m, 7H).

[0406] 

[0407] 중간체 8

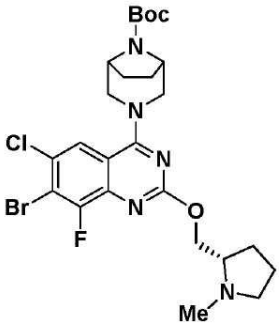
[0408] *4-(6-클로로-4-{3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올*

[0409] 

[0410] 중간체 8A

[0411] *tert*-부틸 *3-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트*

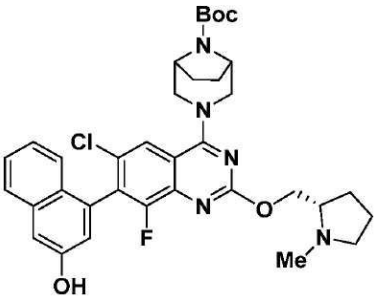
[0412] 디옥산 (8 mL) 중 7-브로모-2,4,6-트리클로로-8-플루오로퀴나졸린 (300 mg, 3.03 mmol)의 용액에 DIPEA (0.476 mL, 2.72 mmol) 및 tert-부틸 3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (193 mg, 0.908 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반시켰다. LCMS는 반응이 완료되었음을 보여 주었다. 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석시키고, 물 (30 mL x 2) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (12g ISCO 컬럼, MeOH/DCM, 0~5%, 20분)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (415 mg, 0.82 mmol, 90%의 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z* 507.0 $[M+1]^+$. ^1H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 4.38 (br d, *J*=10.6 Hz, 2H), 4.25 (br s, 2H), 3.66 (m, 2H) 1.79 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.47 s, 9H).

[0413] 

[0414] 중간체 8B

[0415] *tert-부틸-3-(7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트*

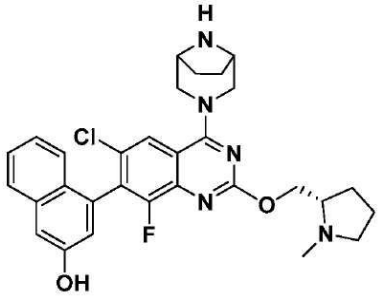
[0416] DMSO (6 mL) 중 tert-부틸 3-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (중간체 8A, 415 mg, 0.820 mmol)의 용액에 플루오르화세슘 (187 mg, 1.230 mmol), 및 (S)-(1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올 (236 mg, 2.050 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 100℃까지 가열하였다. 잔사를 DCM (50 mL)으로 희석시키고, 물 (30 mLx2) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (12g ISCO 컬럼, MeOH/DCM, 0~15%, 30분)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (108 mg, 0.185 mmol, 22.5%의 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z* 586.1 $[M+1]^+$.

[0417] 

[0418] 중간체 8C

[0419] *tert-부틸 3-[6-클로로-8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트*

[0420] 1,4-디옥산 (2954 μl) 및 물 (739 μl) 중 tert-부틸 3-(7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (중간체 8B, 108 mg, 0.185 mmol) 및 Na_2CO_3의 현탁액을 탈기시키고, $Pd(Ph_3)_4$ (42.7 mg, 0.037 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 혼합물을 다시 탈기시키고, 압력 바이알에서 95℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL) 및 DCM (10 mL)으로 희석시켰다. 혼합물을 DCM (10 mLx2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 조 tert-부틸 3-[6-클로로-8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (MS (ESI) *m/z* 857.2 $[M+1]^+$)를 제공하고, 이를 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다.

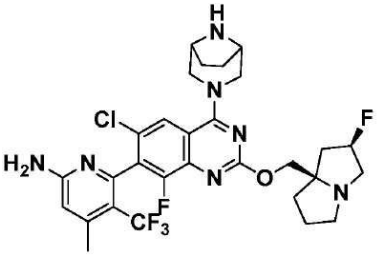


[0421]

[0422] 중간체 8

[0423] *4-(6-클로로-4-{3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올*

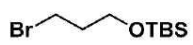
[0424] DCM (4 mL) 중 조 tert-부틸 3-[6-클로로-8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트의 용액에 TFA (0.8 mL)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하고, 이를 하기 조건을 사용하여 분취용 HPLC를 통해 정제하였다: 컬럼: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95의 아세토니트릴: 물 (0.05% 트리플루오로아세트산 함유); 이동상 B: 95:5의 아세토니트릴: 물 (0.05% 트리플루오로아세트산 함유); 구배: 5% B에서 0분 유지, 20분에 걸쳐 5~45% B, 그 후 100% B에서 0분 유지; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25 C. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고 원심분리 증발을 통해 건조시켰다. 해당 물질을 하기 조건을 사용하여 분취용 HPLC를 통해 추가로 정제하였다: 컬럼: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95의 아세토니트릴: 물 (0.05% 트리플루오로아세트산 함유); 이동상 B: 95:5의 아세토니트릴: 물 (0.05% 트리플루오로아세트산 함유); 구배: 4% B에서 0분 유지, 20분에 걸쳐 4~44% B, 그 후 100% B에서 0분 유지; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25 C. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고 원심분리 증발을 통해 건조시켜 원하는 생성물 (22.3 mg, 0.039 mmol)을 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z* 547.93 $[M+1]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.82 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.46 (br t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.15 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 4.63 (br d, 1H), 4.60 (m, 3H), 4.21 (br s, 2H), 3.83 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.28 (s, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.97 (m, 5H).



[0425]

[0426] 중간체 9

[0427] *6-(2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-6-클로로-4-{3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

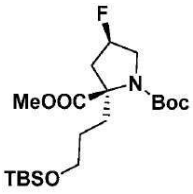
[0428] 

[0429] 중간체 9A

[0430] *(3-브로모프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란*

[0431] 질소 하에 0℃에서 무수 디클로로메탄 (50 mL) 중 3-브로모프로판-1-올 (10.00 g, 71.9 mmol)의 교반 용액에 이미다졸 (4.90 g, 71.9 mmol), 이어서 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (14.10 g, 94 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 서서히 실온까지 가온하고, 상기 온도에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 (20 mL)으로 켄칭하고, 물 (50 mL)로 희석시켰다. 현탁액을 디클로로메탄 (3x200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 생성물의 조 잔사를 수득하였다. 잔사를 석유 에테르 중 0~5%의 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제

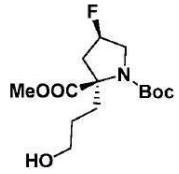
하여 (3-브로모프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란 (8.00 g, 31.6 mmol, 43.9%의 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.69 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.99-1.93 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ppm.

[0432] 

[0433] 중간체 9B

[0434] *1-(tert-부틸) 2-메틸 (2R,4R)-2-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-4-플루오로피롤리딘-1,2-디카르복실레이트*

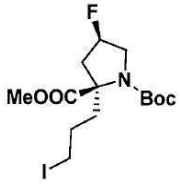
[0435] 질소 분위기 하에 -25℃에서 무수 THF (30 mL) 중 1-(tert-부틸) 2-메틸 (2*S*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (중간체 9A, 5.00 g, 20.22 mmol)의 교반 용액에 LiHMDS (THF 중 1 M, 30.3 mL, 30.3 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 상기 온도에서 30분 동안 교반시킨 후 (3-브로모프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란 (7.68 g, 30.3 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 상기 온도에서 30분 동안 교반시키고, 그 후 서서히 실온까지 가온하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 (15 mL)으로 켄칭하고, 그 후 물 (50 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에테르 중 20~30%의 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(tert-부틸) 2-메틸 (2*R*,4*R*)-2-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-4-플루오로피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (7.23 g, 17.24 mmol, 85.0%의 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 5.18-5.03 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74-3.52 (m, 3H), 2.48-2.23 (m, 3H), 2.19-1.98 (m, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.48-1.44 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.60 (s, 6H) ppm. ^{19}F (376 MHz, CD_3OD): δ -172.47 ~ -172.96 (m) ppm. LCMS-ELSD (ESI) *m/z*: 320.2 $[M+H-Boc]^+$.

[0436] 

[0437] 중간체 9C

[0438] *1-(tert-부틸) 2-메틸 (2R,4R)-4-플루오로-2-(3-히드록시프로필)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트*

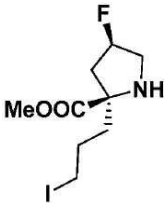
[0439] 25℃에서 1-(tert-부틸) 2-메틸 (2*R*,4*R*)-2-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-4-플루오로피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (중간체 9B, 7.00 g, 16.68 mmol)의 교반 용액에 TBAF (THF 중 1 M, 16.68 mL, 16.68 mmol)를 적가하고, 상기 온도에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 (90 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔사를 무색 오일로서 수득하였다. 조 물질을 석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(tert-부틸) 2-메틸 (2*R*,4*R*)-4-플루오로-2-(3-히드록시프로필)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (4.97 g, 15.64 mmol, 94.0%의 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS-ELSD (ESI) *m/z*: 206.2 $[M+H-Boc]^+$.

[0440] 

[0441] 중간체 9D

[0442] *1-(tert-부틸) 2-메틸 (2R,4R)-4-플루오로-2-(3-요오도프로필)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트*

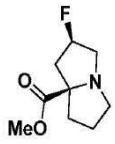
[0443] 0℃에서 디클로로메탄 (100 mL) 중 1-(tert-부틸) 2-메틸 (2*R*,4*R*)-4-플루오로-2-(3-히드록시프로필)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (중간체 9C, 9.00 g, 29.5 mmol)의 교반 용액에 트리페닐포스핀 (15.50 g, 58.9 mmol), 이미다졸 (6.02 g, 88 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 상기 온도에서 10분 동안 교반시킨 후 요오드 (29.9 g, 118 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 포화 티오황산나트륨 수용액 (30 mL)으로 켄칭하고 현탁액을 디클로로메탄 (2x200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔사를 수득하였다. 이 조 물질을 석유 에테르 중 10~20% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(tert-부틸) 2-메틸 (2*R*,4*R*)-4-플루오로-2-(3-요오도프로필)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (10.10 g, 24.32 mmol, 83.0%의 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS-ELSD (ESI) *m/z*: 361.2 $[M+H-Boc]^+$.

[0444] 

[0445] 중간체 9E

[0446] *tert-부틸 3-(6-클로로-8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((R)-1-(피페리딘-1-일)프로판-2-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트*

[0447] 25℃에서 디클로로메탄 (20 mL) 중 1-(tert-부틸) 2-메틸 (2R,4R)-4-플루오로-2-(3-요오도프로필)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (중간체 9D, 10.0 g, 24.08 mmol)의 교반 용액에 디옥산 중 HCl (8.03 mL, 24.08 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 상기 온도에서 6시간 동안 교반시켰다. 출발 물질의 완전한 소비 시에, 반응 혼합물을 실온에서 감압 하에 농축시켜 메틸 (2R,4R)-4-플루오로-2-(3-요오도프로필)피롤리딘-2-카르복실레이트·HCl (6.5 g, 20.63 mmol, 86.0%의 수율)의 조 잔사를 수득하고, 이를 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에 그대로 사용하였다. LCMS-ELSD (ESI) *m/z*: 188.2 $[M+H]^+$.

[0448] 

[0449] 중간체 9F

[0450] *메틸 (2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트*

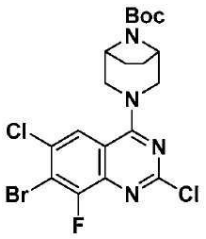
[0451] 무수 아세토니트릴 (30 mL) 중 메틸 (2R,4R)-4-플루오로-2-(3-요오도프로필)피롤리딘-2-카르복실레이트 (중간체 9E, 6.5 g, 20.63 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (10 mL)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 잔사를 수득하였다. 잔사를 석유 에테르 중 40~50% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피 (알루미나-중성)에 의해 정제하여 메틸 (2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트 (3.20 g, 83.0%의 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 5.76-5.19 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.97-2.95 (m, 1H), 2.86 -2.76 (m, 1H), 2.68-2.51 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 3H) ppm. LCMS-ELSD (ESI) *m/z*: 188.3 $[M+H]^+$.

[0452] 

[0453] 중간체 9G

[0454] *((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올*

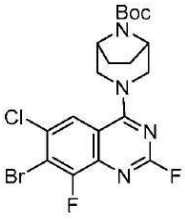
[0455] 질소 하에 0℃에서 메틸 (2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-카르복실레이트 (중간체 9F, 3.20 g, 17.09 mmol)의 교반 용액에 $LiAlH_4$ (THF 중 2 M, 17.09 mL, 34.2 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 30분 내에 실온까지 가온하였다. 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반시킨 후 0℃의 포화 수성 염화암모늄 (5 mL)으로 켄칭하였다. 발포가 중단되면, 무수 황산나트륨을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 디클로로메탄 (20 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반시키고, 여과시켰다. 여과액을 수집하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 ((2*R*,7a*R*)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올의 조 잔사 (2.20 g, 13.68 mmol, 80.0%의 수율)를 담갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 5.34-5.10 (m, 1H), 3.51-3.29 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.04-2.93 (m,1H), 2.90-2.73 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, , 1H), 1.95-1.73 (m, 4H), 1.68-1.66 (m, 1H) ppm. ^{19}F (376 MHz, CD_3OD): δ -175.69 ~ -176.04 (m) ppm. LCMS-ELSD (ESI) *m/z*: 160.0 $[M+H]^+$.

[0456] 

[0457] 중간체 9H

[0458] tert-부틸 3-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트

[0459] THF (50 mL) 중 7-브로모-2,4,6-트리클로로-8-플루오로퀴나졸린 (3.5 g, 10.6 mmol) 및 *tert*-부틸 3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (2240 mg, 10.55 mmol)의 용액에 DIEA (2.48 mL, 26.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반시켰다. LCMS는 반응이 완료되었고 원하는 생성물이 검출되었음을 보여 주었다. 반응 혼합물을 EtOAc (40 mL) 및 물 (40 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 EtOAc (40 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물 *tert*-부틸 3-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (5.3 g, 10.5 mmol, 98.8%의 수율)를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI) *m/z*: 506.9 $[M+3]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 4H), 3.78 - 3.51 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.53 (s, 9H).

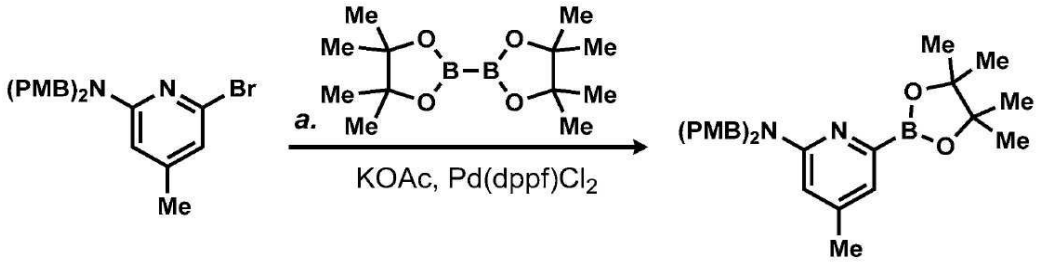
[0460] 

[0461] 중간체 9I

[0462] *tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트*

[0463] DMA (80 mL) 중 *tert*-부틸 3-(7-브로모-2,6-디클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (중간체 9H, 1 g, 3.03 mmol)의 탈기된 용액에 플루오르화세슘 (5.25 g, 34.6 mmol)을 첨가하였다. 이것을 질소 가스로 10분 동안 탈기시키고 88℃에서 5시간 동안 가열하였다 (밀봉 튜브에서). 물 (200 mL) 및 에틸 아세테이트 (150 mL)를 첨가하고, 이것을 15분 동안 교반시켰다. 분리된 수성 층을 에틸 아세

테이트 (2 X 100 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 생성된 잔사는 용출제로서 석유 에테르 중 15~25% 에틸 아세테이트를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-(7-브로모-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (4.7 g, 8.77 mmol, 63.4%의 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z* 489.0 $[M+1]^+$.

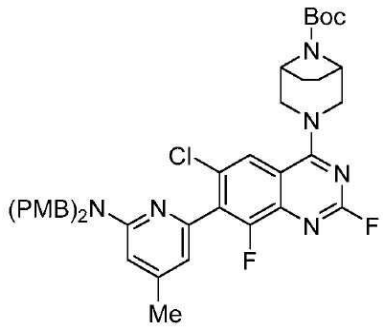


[0464]

[0465] 중간체 9J

[0466] *N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민*

[0467] 6-브로모-N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸피리딘-2-아민 (20 g, 46.8 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (35.7 g, 140 mmol), 및 아세트산칼륨 (18.37 g, 187 mmol)을 고체로서 합하고, 디옥산 (200 mL)에 용해시켰다. 질소를 상기 용액을 통해 20분 동안 살포하고 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (1.9 g, 2.3 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석시키고, 규조토 (Celite™)를 통해 여과시켰다. 여과액을 농축시켜 원하는 생성물 (22 g, 40.7 mmol, 87%의 수율)을 제공하였다.

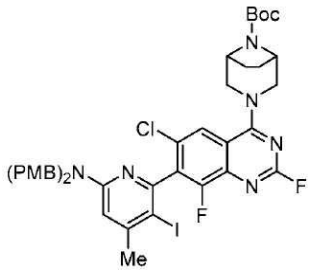


[0468]

[0469] 중간체 9K

[0470] *tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트*

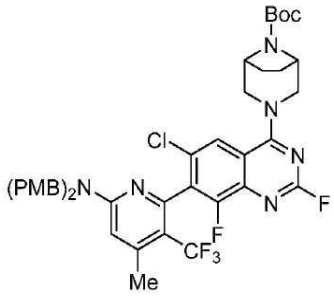
[0471] 무수 1,4-디옥산 (20 mL) 중 중간체 9I (2.00 g, 4.08 mmol)의 탈기된 용액에 인산칼륨 (1.73 g, 8.17 mmol), N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민 (중간체 9J, 5.8 g, 12.25 mmol), $PdCl_2$(dppf) (149 mg, 0.204 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 다시 탈기시키고, 80℃에서 48시간 동안 가열하였다. 반응 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 용기를 주위 온도까지 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (40 mL)로 희석시키고, 규조토 층 (Celite ™)을 통해 여과시키고 진공에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (1.5 g, 1.74 mmol, 42%의 수율)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.20-7.18 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.86 (dt, J = 9.6 Hz, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.60 (s, 3H), 4.39-4.21 (m, 4H), 3.63 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.98-1.96 (m, 6H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) ppm. LCMS (ESI) *m/z*: 757.2 $[M+H]^+$.

[0472] 

[0473] 중간체 9L

[0474] *tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8 디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트*

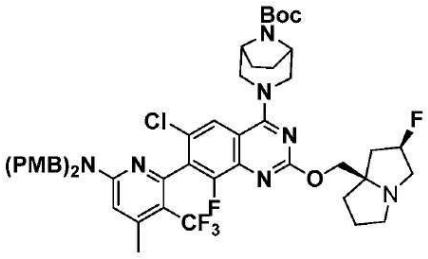
[0475] 질소 하에 0℃에서 무수 아세토니트릴 (15 mL) 중 tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (중간체 9K, 1.40 g, 1.849 mmol)의 교반 용액에 N-요오도숙신이미드 (0.42 g, 1.849 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (0.028 mL, 0.370 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온에 도달하도록 하였다. 그 후 반응 혼합물을 포화 수성 티오황산나트륨 (5 mL) 및 포화 수성 중탄산나트륨 (4 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔사를 수득하였다. 조 잔사를 석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (1.42 g, 1.560 mmol, 84%의 수율)를 담황색의 솜털 같은 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) *m/z*: 883.3 $[M+H]^+$.

[0476] 

[0477] 중간체 9M

[0478] *tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트*

[0479] 질소 분위기 하에 밀봉 튜브 내의 무수 DMA (10 mL) 중 tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-요오도-4-메틸피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (중간체 9L, 1.40 g, 1.585 mmol)의 교반 용액에 요오드화구리(I) (0.60 g, 3.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분간 탈기시킨 후 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세테이트 (0.91 g, 4.76 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 12시간 동안 90℃까지 가열하였다. 반응 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (20 mL) 및 물 (10 mL)로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 수성 층을 디에틸 에테르 (3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔사를 수득하였다. 조 물질을 석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (0.85 g, 0.630 mmol, 40%의 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.87 (dt, J = 9.6 및 2.8 Hz, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.53 (s, 9H) ppm. LCMS (ESI) *m/z*: 825.2 $[M+H]^+$.

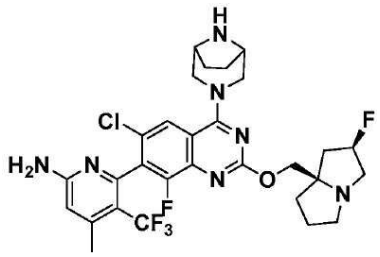


[0480]

[0481] 중간체 9N

[0482] *tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트*

[0483] 0℃의 무수 THF (2.1 mL) 중 ((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올 (중간체 9G, 0.23 g, 1.454 mmol)의 교반 용액에 수소화나트륨 (43.6 mg, 1.091 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 상기 온도에서 30분 동안 교반시켰다. 30분 후, 온도를 0℃로 유지하면서 무수 THF (10 mL)에 용해시킨 tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (중간체 9M, 0.60 g, 0.727 mmol)를 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하면서 다음 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 (1 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (5 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 생성물의 조 잔사를 수득하였다. 조 잔사를 석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 중성 알루미나에서 정제하여 tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (657 mg, 0.703 mmol, 97.0%의 수율)를 수득하였다 (담황색 고체로서 수득). LCMS (ESI) m/z: 964.3 $[M+H]^+$.



[0484]

[0485] 중간체 9

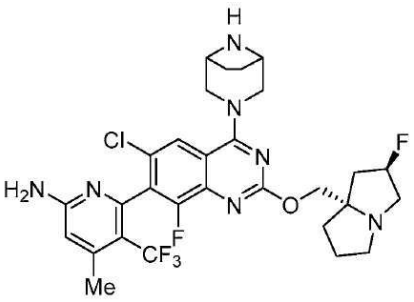
[0486] *6-(2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-6-클로로-4-{3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

[0487] TFA (200 μl, 2.59 mmol) 및 트리에틸 실란 (83 μl, 0.518 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (중간체 9N, 0.50 g, 0.518 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물을 35℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 그리고 35℃ 미만에서 농축시켜 대부분의 TFA를 제거하였다. 잔사를 메탄올 (3x1 mL)과 함께 공동증발시켜 임의의 잔존 TFA를 제거하였다. 잔사를 DIPEA로 중화시키고 감압 하에 농축시켜 유리 염기를 수득하였다. 그 후 조 물질을 MeOH, 디클로로메탄 및 DIPEA (15:80:2.5)의 혼합물을 사용하여 실리카 겔 (이전에 DIPEA로 중화시킴) 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-6-클로로-4-{3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 수득하였다. 회전장애이성질체들을 키랄 SFC (컬럼: OD 25×5 mm I.D., 5 um. 이동상: 상 A: CO_2, 및 상 B: MeOH (0.1% NH_4OH); 구배 용출: CO_2 중 40% MeOH (0.1% NH_4OH). 유량: 350 mL/분; 검출기: UV 220 nm; 컬럼 온도: 30℃; 배

압: 100 Bar)에 의해 분리하여 다음의 2개의 생성물 피크를 수득하였다: 피크 1 (중간체 9-1) 및 피크 2 (중간체 9-2).

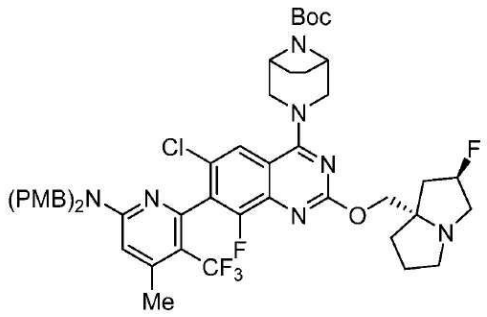
[0488] 피크 1, 이성질체 1: 중간체 9-1 (66 mg, 33%의 수율). MS (ESI) m/z 624.3 [M+1]+. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 - 7.76 (m, 1H), 6.94 - 6.75 (m, 2H), 6.57 - 6.42 (m, 1H), 5.49 - 5.24 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 3H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.40 - 2.36 (m, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 1.87 - 1.87 (m, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 3H), 1.71 - 1.57 (m, 5H).

[0489] 피크 2, 이성질체 2: 중간체 9-2 (58.8 mg, 29%의 수율). MS (ESI) m/z 624.3 [M+1]+. ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 - 7.72 (m, 1H), 6.96 - 6.76 (m, 2H), 6.60 - 6.41 (m, 1H), 5.52 - 5.23 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.37 (d, *J*=1.4 Hz, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 1.96 - 1.77 (m, 4H), 1.74 - 1.61 (m, 5H).

[0490] 

[0491] 중간체 10

[0492] *6-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-6-클로로-4-{3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

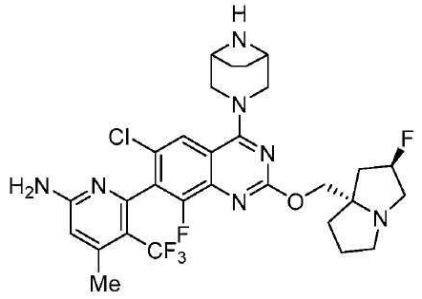
[0493] 

[0494] 중간체 10A

[0495] *tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트*

[0496] 0℃의 THF (5 mL) 중 ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올 (구매가능하거나, 또는 WO 2022/031678에 기술된 절차에 따라 제조, 251 mg, 1.575 mmol)의 교반 용액에 NaH (28.4 mg, 1.181 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가 30분 동안 교반시켰다. 그 후, THF (2 mL) 중 *tert*-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (650 mg, 0.788 mmol)의 용액을 첨가하고, 2시간의 기간에 걸쳐 점진적으로 실온까지 가온하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 그 후 염수로 세척하고, 그 후 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔사를 제공하고, 이를 CombiFlash 기기 (40 g RediSep® 컬럼, 50~60% EtOAc - 석유 에테르)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피

리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (475 mg, 0.492 mmol, 62.5%의 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z: 964.2 $(M+H)^+$.



[0497]

[0498] 중간체 10

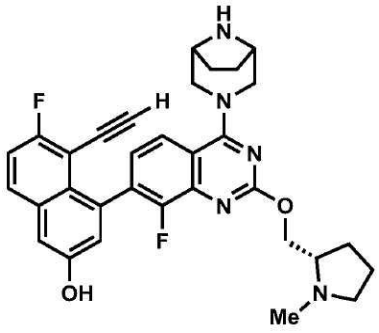
[0499] *6-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-6-클로로-4-{3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

[0500] TFA (190 μL, 2.462 mmol) 및 트리에틸실란 (79 μL, 0.492 mmol)의 교반 용액을 실온에서 *tert*-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (중간체 10A, 475 mg, 0.492 mmol)에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 24시간 동안 35℃까지 가열하였다. 그 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 톨루엔과 함께 공동증류하고 (2회), DIPEA로 중화시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔사를 제공하고, 이를 비키랄 SFC, 이어서 키랄 SFC에 의해 정제하여 6-(2-{[(2R,7aS)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-6-클로로-4-{3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (이성질체 1) (9 mg, 0.014 mmol, 2.93%의 수율) 및 (이성질체 2) (8 mg, 0.013 mmol, 2.60%의 수율)를 제공하였다.

[0501] (이성질체 1): MS(ESI) m/z: 624.2, $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.82 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.27 (d, *J* = 45.2 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.08 (ABq, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.59 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 3H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 7H).

[0502] 분취용 비키랄 SFC 조건: 컬럼/치수: Princeton SFC Diol (250 X 4.6) mm, 5u; CO_2%: 30%; 공용매%: 70%의 (메탄올 중 0.2% NH_3); 유량: 3 mL/분; 배압: 100 bar; 체류 시간 = 6.129분

[0503] 분취용 키랄 SFC 조건: 컬럼/치수: Chiralcel ODH (250 X 4.6) mm, 5u; CO_2%: 30%; 공용매%: 70%의 (ACN: 메탄올 (1:1) 중 5mM NH_4OAc); 유량: 4 mL/분; 배압: 100 bar; 피크-01의 체류 시간 = 3.234분 및 피크-02의 체류 시간 = 6.862분



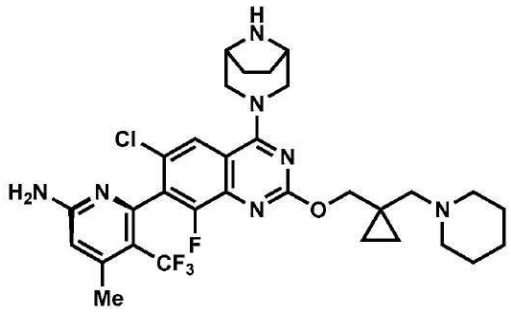
[0504]

[0505] 중간체 11

[0506] *4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나*

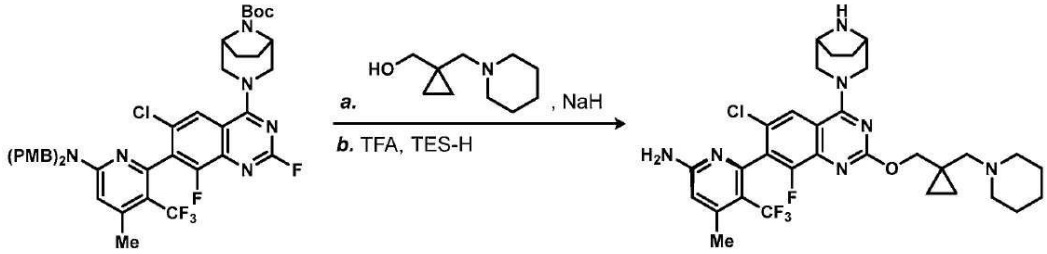
졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올

[0507] 출발 물질로서 tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (WO 2021106231에 기술된 바와 같이 제조) 대신 tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-브로모-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트를 사용하여 중간체 2와 유사한 방식으로 원하는 생성물을 제조하였다. LCMS (ESI) *m/z*: $C_{32}H_{32}F_2N_5O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 556.2; 실측치: 556.1; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.87 - 7.83 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.10 (t, *J*=3.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.62 (m, 4H), 4.17 - 4.12 (m, 3H), 3.89 - 3.79 (m, 4H), 3.21 - 3.17 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 2.20 - 2.00 (m, 6H).

[0508] 

[0509] 중간체 12

[0510] *(5M)-6-(6-클로로-4-{3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로-2-({1-[(피페리딘-1-일)메틸]시클로프로필}메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

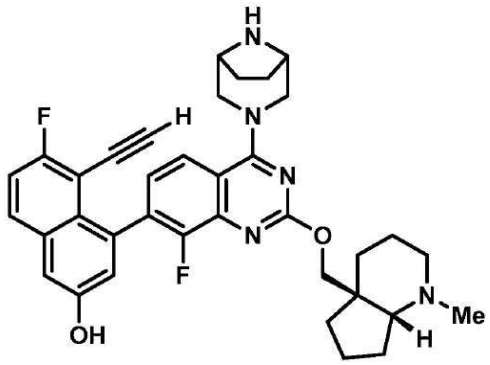
[0511] 

[0512] *단계 1: tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((1-(피페리딘-1-일메틸)시클로프로필)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트*

[0513] (1-(피페리딘-1-일메틸)시클로프로필)메탄올 (51 mg, 0.30 mmol)을 THF (10 mL)에 용해시키고, 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액, 13 mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 0℃까지 냉각시키고, tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (250 mg, 0.30 mmol)를 THF 중 용액 (2 mL)으로서 적가하였다 . 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하였다. 층들을 분리하고, 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 원하는 생성물을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{52}H_{61}ClF_4N_7O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 974.4; 실측치: 974.4.

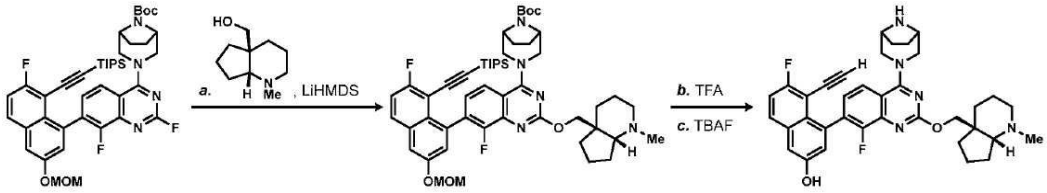
[0514] *단계 2: (5M)-6-(6-클로로-4-{3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일}-8-플루오로-2-({1-[(피페리딘-1-일)메틸]시클로프로필}메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민* 트리에틸실란 (1 mL, 6.3 mmol) 및 TFA (2 mL, 26.0 mmol)를 액체로서 합하고 30분 동안 교반시켰다. 이 용액에 tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((1-(피페리딘-1-일메틸)시클로프로필)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (단계 1로부터,

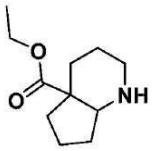
180 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 직접적으로 농축시키고, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물 (50 mg, 0.08 mmol, 43%의 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.30 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 2H), 4.19 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 4H), 2.37 - 2.25 (m, 9H), 1.70 - 1.55 (m, 4H), 1.47 - 1.39 (m, 4H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 0.63 - 0.60 (m, 2H), 0.38 - 0.36 (m, 2H).

[0515] 

[0516] 중간체 13

[0517] *4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올*

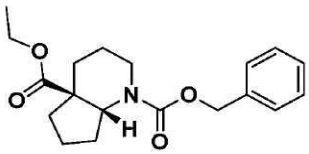
[0518] 

[0519] 

[0520] 중간체 13A

[0521] *에틸 옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-카르복실레이트*

[0522] 중간체 13A를 Molecules 2017, 22:827, 화합물 25a에서의 절차에 따라 제조하였다.

[0523] 

[0524] 중간체 13B1, 13B2, 13B4, 13B4

[0525] *1-벤질 4a-에틸 (4aS,7aR)-헥사히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-1,4a(2H)-디카르복실레이트 (피크 2)*

[0526] THF (10 mL) 중 TEA (2.402 mL, 17.23 mmol) 및 에틸 옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-카르복실레이트 (중간체 13A, 1.7 g, 8.62 mmol)의 용액에 N-(벤질옥시카르보닐)숙신이미드 (1.718 g, 6.89 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액 (2 x 15 mL)으로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 조 생성물을 ISCO 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔/DCM-20% MeOH/DCM 100:0 → 50:50 구배)에 적용하여 1-벤질 4a-에틸 헥사히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-1,4a(2H)-디카르복실레이트 (2.20 g, 6.64 mmol, 77%의 수율)를 생성하였다. 1-벤질 4a-에틸 헥사히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-1,4a(2H)-디카르복실레이트 (2.20 g)를 SFC 키

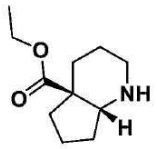
랄 분리 [컬럼: Cellulose-4 (5×25 cm, 5 μm) 방법 = CO_2/IPA:헵탄 (1:3) + 0.1% 암모니아 히드록시드. 320 mL/분]에 적용하여 다음을 제공하였다:

[0527] 피크 1 (19B1): 1-벤질 4a-에틸 헥사히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-1,4a(2H)-디카르복실레이트 (625 mg, 1.792 mmol, 20.79%의 수율). LCMS (ESI) m/z: 332.3 $[M+H]^+$ LC 체류 시간: 1.05분 (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 물 + 0.05% TFA; 이동상 B: ACN + 0.05% TFA; 구배: 1분에 걸쳐 2~98% B, 그 후 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).). ^{1}H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.17 (br s, 2H), 4.13 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 2.86 (br s, 1H), 2.15 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 4H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.58 - 1.42 (m, 3H), 1.27 - 1.14 (m, 4H), 0.98 - 0.68 (m, 1H).

[0528] 피크 2 (19B2): 1-벤질 4a-에틸 (4aS,7aR)-헥사히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-1,4a(2H)-디카르복실레이트 (640 mg, 1.835 mmol, 21.29%의 수율). LCMS (ESI) m/z: 332.3 $[M+H]^+$ LC 체류 시간: 1.05분 (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 물 + 0.05% TFA; 이동상 B: ACN + 0.05% TFA; 구배: 1분에 걸쳐 2~98% B, 그 후 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).). ^{1}H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.17 (br s, 2H), 4.13 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 2.86 (br s, 1H), 2.15 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 4H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.58 - 1.42 (m, 3H), 1.27 - 1.14 (m, 4H), 0.98 - 0.68 (m, 1H).

[0529] 피크 3 (19B3): 1-벤질 4a-에틸 헥사히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-1,4a(2H)-디카르복실레이트 (130 mg, 0.373 mmol, 4.32%의 수율). LCMS (ESI) m/z: 332.3 $[M+H]^+$ LC 체류 시간: 1.05분 (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 물 + 0.05% TFA; 이동상 B: ACN + 0.05% TFA; 구배: 1분에 걸쳐 2~98% B, 그 후 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).). ^{1}H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.18 - 5.10 (m, 2H), 4.38 (ddd, J=13.4, 2.5, 1.4 Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 2.88 (dd, J=12.8, 7.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.42 (dt, J=13.1, 2.7 Hz, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 1.76 - 1.55 (m, 4H), 1.46 - 1.26 (m, 2H), 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H).

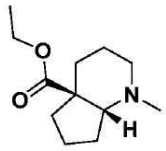
[0530] 피크 4 (19B4): 1-벤질 4a-에틸 헥사히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-1,4a(2H)-디카르복실레이트 (141 mg, 0.404 mmol, 4.69%의 수율). LCMS (ESI) m/z: 332.3 $[M+H]^+$ LC 체류 시간: 1.05분 (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 물 + 0.05% TFA; 이동상 B: ACN + 0.05% TFA; 구배: 1분에 걸쳐 2~98% B, 그 후 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).). ^{1}H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.18 - 5.10 (m, 2H), 4.38 (ddd, J=13.4, 2.5, 1.4 Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 2.88 (dd, J=12.8, 7.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.42 (dt, J=13.1, 2.7 Hz, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 1.76 - 1.55 (m, 4H), 1.46 - 1.26 (m, 2H), 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0531] 

[0532] 중간체 13C

[0533] *에틸 (4aS,7aR)-옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-카르복실레이트*

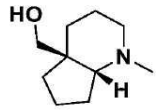
[0534] MeOH (10 mL) 중 1-벤질 4a-에틸 (4aS,7aR)-헥사히드로-1H-시클로펜타[b]피리딘-1,4a(2H)-디카르복실레이트 (중간체 13B2, 640 mg, 1.931 mmol) 및 10% Pd-C (103 mg, 0.097 mmol)의 혼합물을 1 atm의 수소 하에 18시간 동안 수소화하였다. Pd/C를 여과 제거하고, 여과액을 농축시켜 조 에틸 (4aS,7aR)-옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-카르복실레이트 (385 mg, 1.854 mmol, 96%의 수율)를 투명한 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 4.17 (dtt, J=10.6, 7.1, 3.6 Hz, 2H), 3.57 (t, J=6.1 Hz, 1H), 2.90 (ddd, J=13.0, 7.7, 3.7 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J=13.0, 7.0, 3.6 Hz, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.84 - 1.62 (m, 7H), 1.60 - 1.40 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H).

[0535] 

[0536] 중간체 13D

[0537] *에틸 (4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-카르복실레이트*

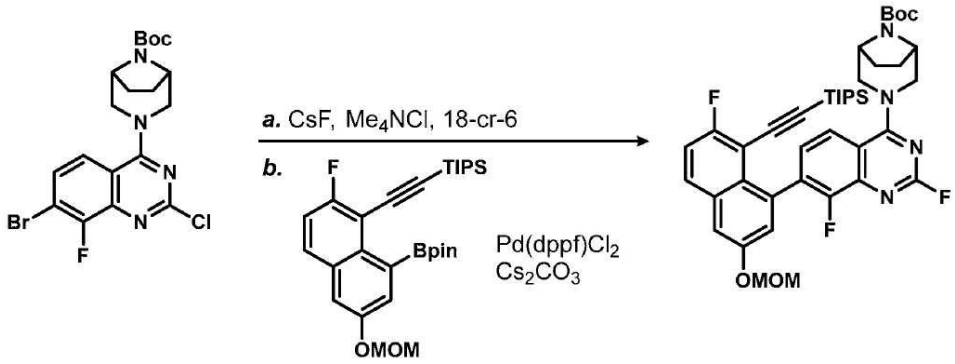
[0538] MeOH (5.0 mL) 중 포름알데히드 용액 (H_2O 중 37 중량%) (176 mg, 5.85 mmol) 및 에틸 (4aS,7aR)-옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-카르복실레이트 (중간체 13C, 385 mg, 1.952 mmol)의 용액에 소듐 시아노보로히드라이드 (123 mg, 1.952 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 그 후 혼합물을 농축시켰다. 혼합물을 EtOAc (5 mL)로 희석시키고, 포화 탄산나트륨 수용액 (2 x 5 mL)으로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 조 에틸 (4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-카르복실레이트 (380 mg, 1.798 mmol, 92%의 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.29 (t, J=6.4 Hz, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.83 - 1.60 (m, 8H), 1.56 - 1.40 (m, 1H), 1.32 - 1.26 (m, 3H).

[0539] 

[0540] 중간체 13E

[0541] *((4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메탄올*

[0542] 무수 THF (2.0 mL) 중 에틸 (4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-카르복실레이트 (중간체 13D, 380 mg, 1.798 mmol)의 용액에 THF 중 1.0 M 리튬 알루미늄 히드라이드 용액의 용액 (4496 μl, 4.50 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 염수 (0.3 mL)를 상기 혼합물에 적가하였다. EtOAc (5.0 mL)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 침전물을 여과 제거하고, 여과액을 농축시켜 조 ((4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메탄올 (327 mg, 1.739 mmol, 97%의 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 3.69 - 3.62 (m, 2H), 2.87 (t, J=7.6 Hz, 1H), 2.51 (td, J=11.1, 3.4 Hz, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.01 - 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.68 - 1.52 (m, 6H), 1.47 - 1.42 (m, 1H), 1.39 - 1.33 (m, 1H).

[0543] 

[0544] 중간체 13F

[0545] *tert-부틸 (1R,5S)-3-(2,8-디플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트*

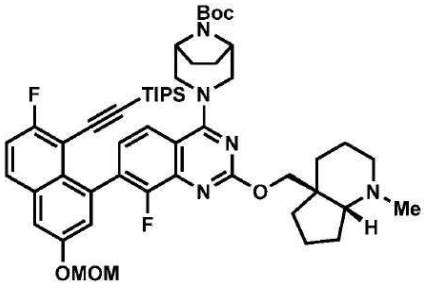
[0546] *단계 1: tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-브로모-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트*

[0547] tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (42 g, 89 mmol, WO2021/136231 A1에 기술된 절차에 따라 제조)를 MeCN (420 mL) 및 DMA (63 mL)에

용해시켰다. 플루오르화세슘 (67.6 g, 445 mmol), 테트라메틸암모늄 클로라이드 (1.0 g, 8.9 mmol), 및 18-크라운-6 (2.4 g, 8.9 mmol)을 고체로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (1 L)로 희석시키고, 물 (2 x 500 mL) 및 염수 (500 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 원하는 생성물 (26.5 g, 58 mmol, 65%의 수율)을 제공하였으며, 이는 충분한 순도의 것이어서 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다. LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{19}H_{22}BrF_2N_4O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 455.1; 실측치: 455.2.

[0548] *단계 2: tert-부틸 (1R,5S)-3-(2,8-디플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트*

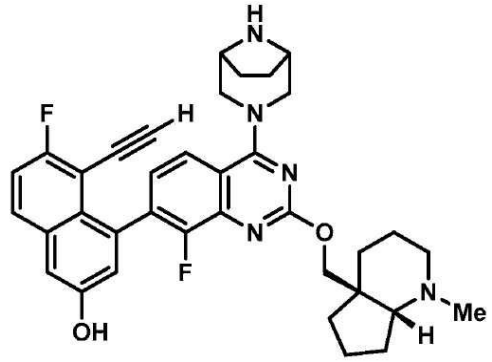
[0549] tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-브로모-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (단계 1로부터, 5.0 g, 11.0 mmol)를 디옥산 (135 mL) 및 물 (15 mL)에 용해시켰다. ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란 (8.4 g, 16.5 mmol) 및 탄산세슘 (11 g, 33 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액에 질소를 15분 동안 살포하였다. $Pd(dppf)Cl_2$ (0.8 g, 1.1 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 물 (50 mL) 및 EtOAc (100 mL)를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 추가로 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 역상 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물 (3.0 g, 3.9 mmol, 35%의 수율)을 제공하였다; LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{42}H_{52}F_3N_4O_4Si$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 761.4; 실측치: 761.2.

[0550] 

[0551] 중간체 13G

[0552] *tert-부틸 (1R,5S)-3-(8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트*

[0553] tert-부틸 (1R,5S)-3-(2,8-디플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (중간체 13F, 45 mg, 0.06 mmol) 및 ((4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메탄올 (중간체 13E, 10 mg, 0.06 mmol)을 합하고, THF (1.0 mL)에 용해시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴아미드) 용액 (THF 중 1.0 M, 90 μL, 0.09 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 직접적으로 농축시키고, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물 (35 mg, 0.04 mmol, 65%의 수율)을 제공하였다; LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{52}H_{70}F_2N_5O_5Si$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 910.5; 실측치: 910.6.

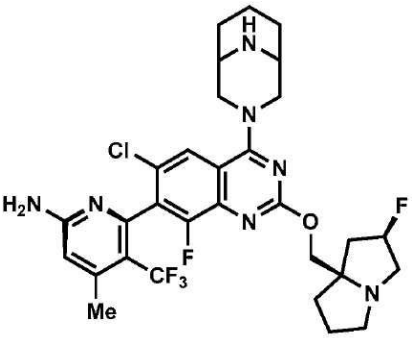


[0554]

[0555] 중간체 13

[0556] *4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올*

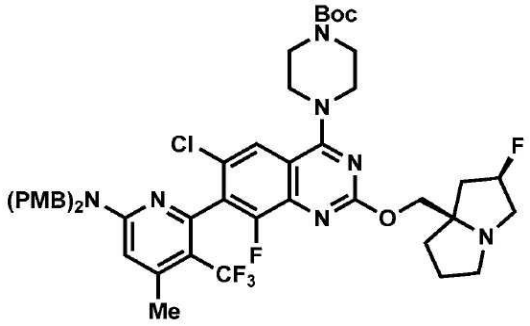
[0557] tert-부틸 (1R,5S)-3-(8-플루오로-7-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (중간체 13F, 35 mg, 0.04 mmol)를 DCM (1.0 mL) 및 TFA (1.0 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 농축시키고, THF (100 μL)에 재현탁시켰다. TBAF 용액 (THF 중 1.0 M, 770 μL, 0.77 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 농축시키고, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물 (9.6 mg, 0.015 mmol, 39%의 수율)을 제공하였다; LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{36}H_{38}F_2N_5O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 610.3; 실측치: 610.5; ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.09 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 3H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 4H), 3.13 - 2.97 (m, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 6H), 1.81 - 1.68 (m, 6H), 1.63 - 1.55 (m, 1H).



[0558]

[0559] 중간체 14

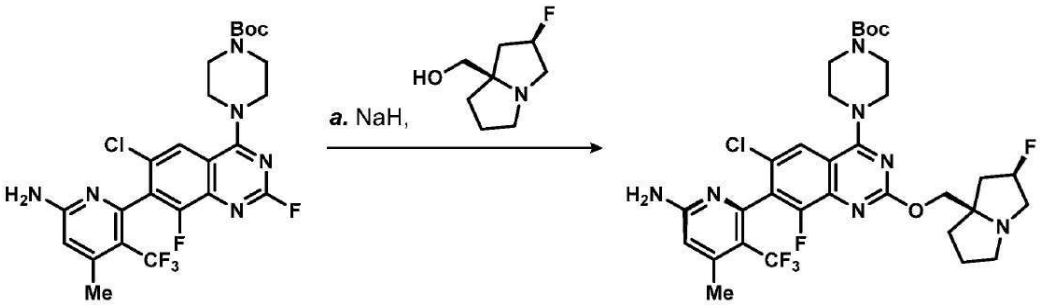
[0560] *6-(4-(3,9-디아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*



[0561]

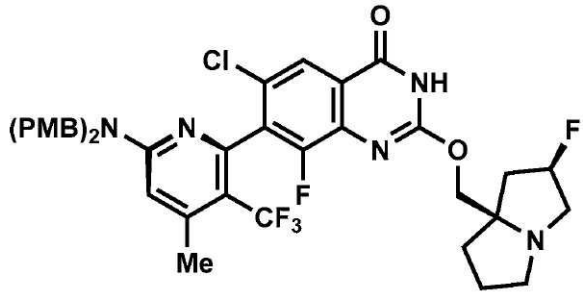
[0562] 중간체 14A

[0563] *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0564]

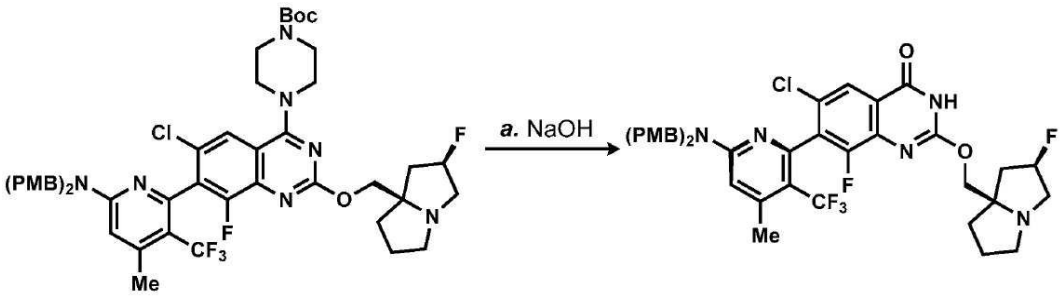
[0565] ((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올 (중간체 9G, 110 mg, 0.68 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, 상기 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨 (광유 중 60 중량% 분산액, 27 mg, 0.68 mmol)을 고체로서 일부씩 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. Tert-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (중간체 6G, 300 mg, 0.375 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 실온에서 2시간 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (25 mL)로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 수성 상을 추가로 EtOAc (25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 중성 알루미나에서의 컬럼 크로마토그래피 (70% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (200 mg, 44%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{48}H_{54}ClF_5N_7O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 938.4; 실측치: 938.2.



[0566]

[0567] 중간체 14B

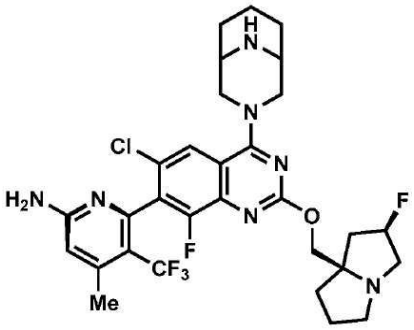
[0568] *7*-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4(3H)-온



[0569]

[0570] tert-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (중간체 14A, 8.8 g, 9.38 mmol)를 EtOH (30 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨 (11.2 g, 28 mmol)을 고체로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 36시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 직접적으로 농축시키고, 조 물질을 물 (80 mL)에 녹이고, EtOAc (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산

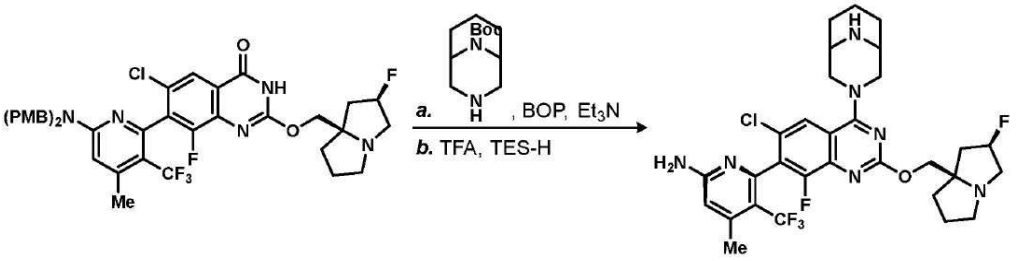
나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피 (물 중 55% MeCN)에 의해 정제하여 생성물을 아트로프 이성질체들의 혼합물로서 제공하였다. 상기 물질을 추가로 키랄 SFC에 의해 정제하여 원하는 이성질체 (체류 시간 = 4.72분, 1.2 g, 1.56 mmol, 17%의 수율) 및 제2 이성질체 (체류 시간 = 5.85분, 1.3 g, 1.69 mmol, 18%의 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{39}H_{38}F_{25}N_5O_4$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 770.2; 실측치: 770.2.



[0571]

[0572] 중간체 14

[0573] *6-(4-(3,9-디아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*



[0574]

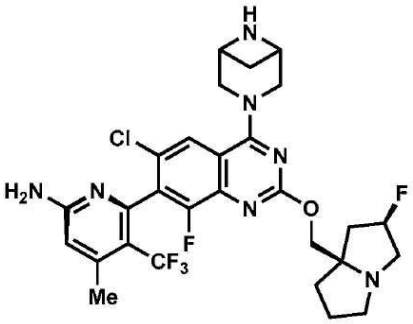
[0575] *단계 1: tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,9-디아자바이시클로[3.3.1]노난-9-카르복실레이트*

[0576] 7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4(3H)-온 (중간체 14B, 60 mg, 0.08 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (52 mg, 0.12 mmol)를 합하고, 아세토니트릴 (4 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (10 μL, 0.08 mmol), 이어서 tert-부틸 3,9-디아자바이시클로[3.3.1]노난-9-카르복실레이트 (35 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 10시간 동안 가열하였다. 물 (10 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (60 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (65 mg, 0.06 mmol, 73%의 수율)을 제공하였다; LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{51}H_{58}ClF_5N_7O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 978.4, 실측치: 977.8.

[0577] *단계 2: 6-(4-(3,9-디아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

[0578] Tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,9-디아자바이시클로[3.3.1]노난-9-카르복실레이트 (단계 1로부터, 60 mg, 0.06 mmol)를 TFA (1.5 mL)에 용해시키고, 트리에틸실란 (1 μL, 0.006 mmol) 및 물 (0.05 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 직접적으로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물 (17 mg, 0.02 mmol, 39%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{30}H_{34}ClF_5N_7O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 638.2, 실측치: 638.8; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 - 7.81 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.49 - 5.25 (m, 1H), 4.72 (br dd, *J* = 8.6, 13.6 Hz, 2H), 4.57 - 4.41 (m,

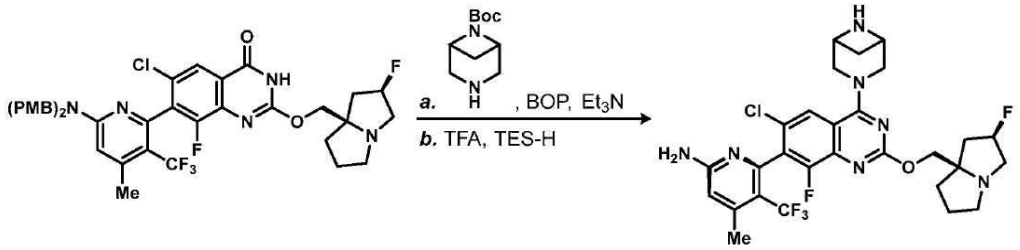
2H), 3.85 (ddd, *J* = 3.3, 6.7, 14.0 Hz, 2H), 3.67 - 3.47 (m, 3H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 3.09 - 2.94 (m, 2H), 2.69 - 2.54 (m, 1H), 2.47 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 6H), 1.99 - 1.87 (m, 3H).



[0579]

[0580] 중간체 15

[0581] *6-(4-(3,6-디아자바이시클로[3.1.1]헵탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*



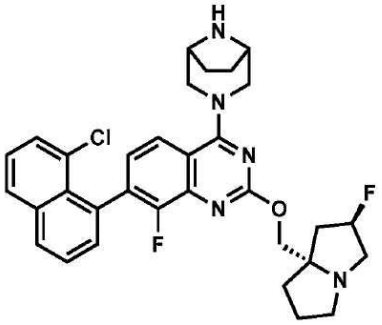
[0582]

[0583] *단계 1: tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,6-디아자바이시클로[3.1.1]헵탄-6-카르복실레이트*

[0584] 7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4(3H)-온 (중간체 14B, 60 mg, 0.08 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (52 mg, 0.12 mmol)를 합하고, 아세토니트릴 (4 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (10 μL, 0.08 mmol), 이어서 tert-부틸 3,6-디아자바이시클로[3.1.1]헵탄-6-카르복실레이트 (19 mg, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 10시간 동안 가열하였다. 물 (10 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (40 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (60 mg, 0.06 mmol, 75%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{49}H_{54}ClF_5N_7O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 950.4, 실측치: 950.2

[0585] *단계 2: 6-(4-(3,6-디아자바이시클로[3.1.1]헵탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

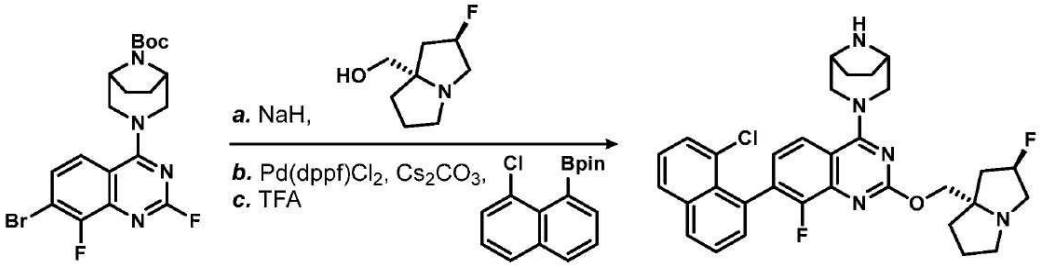
[0586] tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,6-디아자바이시클로[3.1.1]헵탄-6-카르복실레이트 (단계 1로부터, 60 mg, 0.06 mmol)를 TFA (1.5 mL)에 용해시키고, 트리에틸실란 (1 μL, 0.006 mmol) 및 물 (0.05 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 직접적으로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물을 그의 TFA 염으로서 제공하였다 (14 mg, 0.02 mmol, 31%의 수율); LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{28}H_{30}ClF_5N_7O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 610.2, 실측치: 610.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.49-5.60 (m, 1H), 4.87-4.88 (m, 4H), 4.62-4.81 (m, 5H), 3.91-4.12 (m, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.50-3.50 (m, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.48-2.48 (m, 5H), 2.29-2.48 (m, 3H), 2.03-2.06 (m, 1H).



[0587]

[0588] 중간체 16

[0589] *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트



[0590]

[0591] *단계 1: tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-브로모-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트

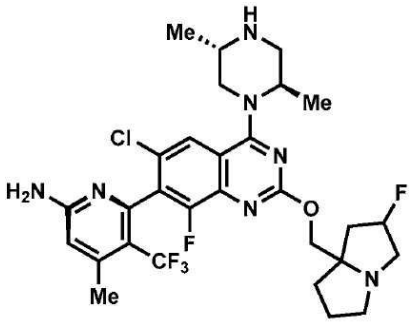
[0592] ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메탄올 (구매가능하거나, 또는 WO 2022/031678에 기술된 절차에 따라 제조, 2.0 g, 12.6 mmol)을 THF (60 mL)에 용해시키고, 상기 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨 (광유 중 60 중량% 분산액, 0.9 g, 22.8 mmol)을 고체로서 일부씩 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. tert-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-브로모-2,8-디플루오로퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (5.2 g, 11.4 mmol, WO2021/136231 A1에 기술된 절차에 따라 제조)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 실온에서 24시간 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액 (50 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (75 mL)로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 수성 상을 추가로 EtOAc (2 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 디에틸 에테르에 의한 배산에 의해 정제하여 원하는 생성물 (5.0 g, 8.2 mmol, 72%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{27}H_{35}BrF_2N_5O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 594.2; 실측치: 594.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.40 Hz, 1H), 5.21-5.35 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 5H), 4.10 (d, J = 10.40 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.00 Hz, 1H), 2.00 (t, J = 12.40 Hz, 2H), 3.01-3.10 (m, 2H), 2.12 (d, J = Hz, 1H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 6H), 1.67 (t, J = 8.40 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0593] *단계 2: tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트

[0594] tert-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-브로모-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (단계 1로부터, 100 mg, 0.17 mmol)를 디옥산 (2 mL) 및 물 (0.5 mL)에 용해시켰다. 2-(8-클로로나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (63 mg, 0.22 mmol) 및 탄산세슘 (164 mg, 0.51 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액에 질소를 15분 동안 살포하였다. $Pd(dppf)Cl_2$ (12 mg, 0.02 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 가열하였다. 물 (5 mL) 및 EtOAc (5 mL)를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 추가로 EtOAc (2 x 5 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (70 mg, 0.09 mmol, 56%의 수율)을 제공하였다; LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{37}H_{41}ClF_2N_5O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 676.3; 실측치: 676.3.

[0595] *단계 3: 4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린*

[0596] tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (단계 2로부터, 70 mg, 0.1 mmol)를 DCM (2 mL)에 용해시키고, HCl 용액 (디옥산 중 4.0 M, 0.13 mL, 0.52 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 농축시키고, 조 잔사를 역상 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물을 그의 TFA 염으로서 제공하였다 (26 mg, 0.04 mmol, 35%). LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{32}H_{33}ClF_2N_5O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 576.2; 실측치: 576.3.

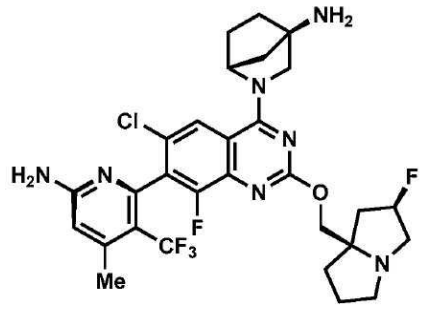


[0597]

[0598] 중간체 17

[0599] *6-(6-클로로-4-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-8-플루오로-2-((2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

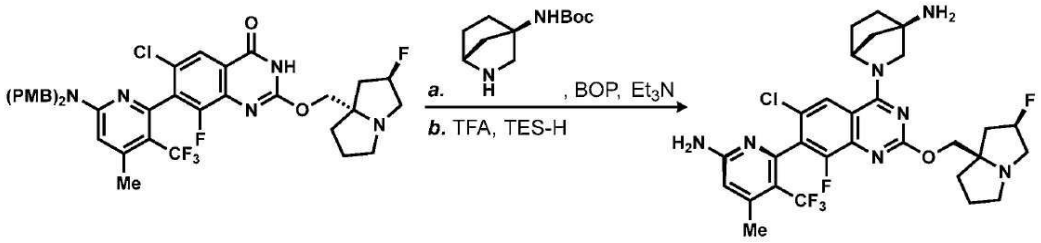
[0600] 적절한 출발 물질을 사용하여 본원에 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여 원하는 생성물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.49-5.62 (m, 1H), 4.50-4.61 (m, 2H), 4.40-4.49 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 8H), 3.51-3.52 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 1H), 3.15-3.20 (m, 2H), 2.36-2.50 (m, 2H), 2.15-2.36 (m, 1H), 1.37 (q, J = 6.80 Hz, 3H), 1.29 (q, J = 6.80 Hz, 3H).



[0601]

[0602] 중간체 18

[0603] *(1R,4R)-2-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-아민*



[0604]

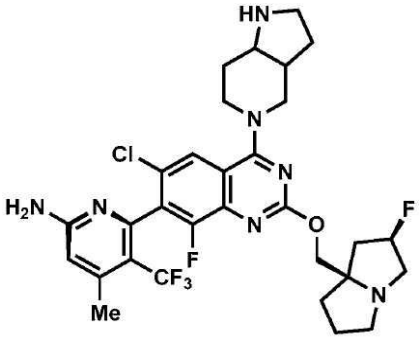
[0605] *단계 1: tert-부틸 ((1R,4R)-2-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-*

아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일)카르바메이트

[0606] 7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4(3H)-온 (중간체 14B, 50 mg, 0.07 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (57 mg, 0.13 mmol)를 합하고, 아세토니트릴 (5 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (20 μL, 0.13 mmol), 이어서 tert-부틸 ((1R,4R)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일)카르바메이트 (14 mg, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 가열하였다. 물 (10 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{50}H_{56}ClF_5N_7O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 964.4, 실측치: 963.8.

[0607] *단계 2: (1R,4R)-2-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-아민*

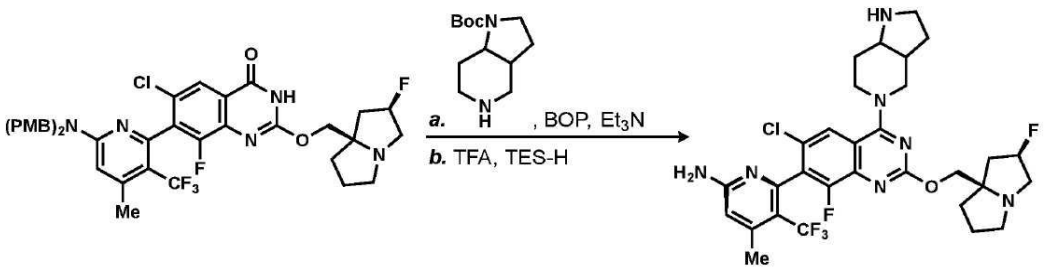
[0608] tert-부틸 ((1R,4R)-2-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일)카르바메이트 (단계 1로부터, 80 mg, 0.08 mmol)를 TFA (1.5 mL)에 용해시키고, 트리에틸실란 (10 μL, 0.06 mmol) 및 물 (0.05 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 직접적으로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물 (19 mg, 0.03 mmol, 33%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{29}H_{32}ClF_5N_7O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 624.2, 실측치: 624.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 - 7.64 (m, 1H), 6.44 - 6.28 (m, 1H), 5.38 - 5.17 (m, 1H), 4.92 (br d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 2H), 4.33 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.87 (br dd, *J* = 2.6, 9.4 Hz, 1H), 3.60 - 3.36 (m, 2H), 3.28 - 3.06 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.72 - 2.54 (m, 3H), 2.47 - 2.29 (m, 4H), 2.23 - 2.09 (m, 7H), 2.00 (s, 4H), 1.94 - 1.81 (m, 3H), 1.82 - 1.69 (m, 3H), 1.62 (br d, *J* = 9.5 Hz, 2H).



[0609]

[0610] 중간체 19

[0611] *6-(6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(옥타히드로-5H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*



[0612]

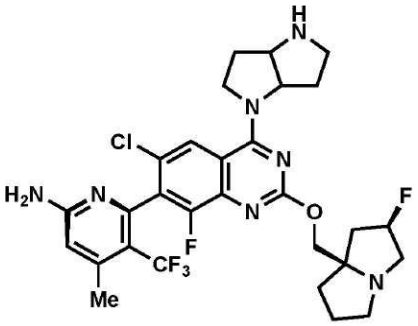
[0613] *단계 1: tert-부틸 5-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)옥타히드로-1H-*

피롤로[3,2-c]피리딘-1-카르복실레이트

[0614] 7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4(3H)-온 (중간체 14B, 50 mg, 0.07 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (43 mg, 0.10 mmol)를 합하고, 아세토니트릴 (2 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (14 μL, 0.10 mmol), 이어서 tert-부틸 옥타히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-카르복실레이트 (15 mg, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 가열하였다. 물 (10 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{51}H_{58}ClF_5N_7O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 978.4, 실측치: 978.2.

[0615] *단계 2: 6-(6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(옥타히드로-5H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

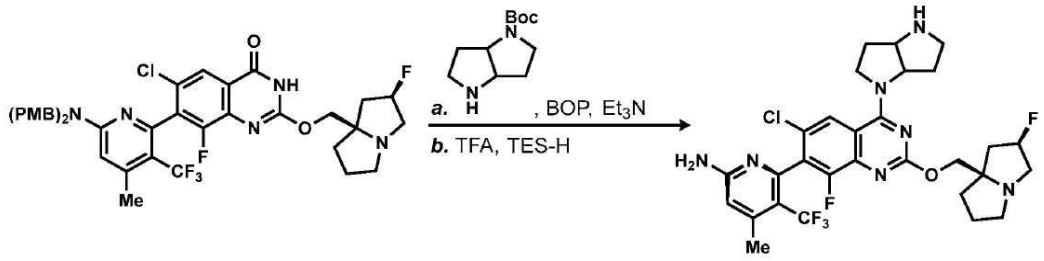
[0616] tert-부틸 5-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)옥타히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-카르복실레이트 (단계 1로부터, 50 mg, 0.05 mmol)를 TFA (1.5 mL)에 용해시키고, 트리에틸실란 (10 μL, 0.06 mmol) 및 물 (0.05 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 직접적으로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물 (23 mg, 0.04 mmol, 68%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{30}H_{34}ClF_5N_7O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 638.2, 실측치: 638.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.28-5.49 (m, 1H), 4.36-4.44 (m, 2H), 4.08-4.19 (m, 2H), 3.70-3.90 (m, 3H), 3.41-3.48 (m, 2H), 3.13-3.33 (m, 2H), 3.13-3.16 (m, 2H), 2.79-2.82 (m, 2H), 2.47-2.47 (m, 3H), 1.93-2.05 (m, 9H).



[0617]

[0618] 중간체 20

[0619] *6-(6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(헥사히드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-일)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*



[0620]

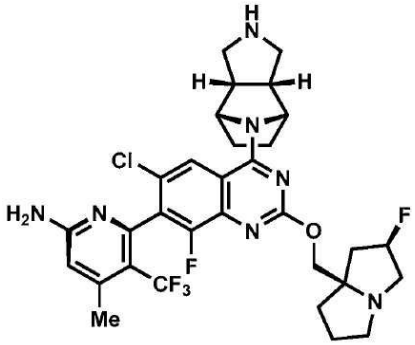
[0621] *단계 1: tert-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)헥사히드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-카르복실레이트*

[0622] 7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4(3H)-온 (중간체 14B, 50 mg,

0.07 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (43 mg, 0.10 mmol)를 합하고, 아세토니트릴 (2 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (14 μL, 0.10 mmol), 이어서 tert-부틸 헥사히드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-카르복실레이트 (17 mg, 0.08 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 가열하였다. 물 (10 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{50}H_{57}ClF_5N_7O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 964.4, 실측치: 964.2.

[0623] *단계 2: 6-(6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(헥사히드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-일)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

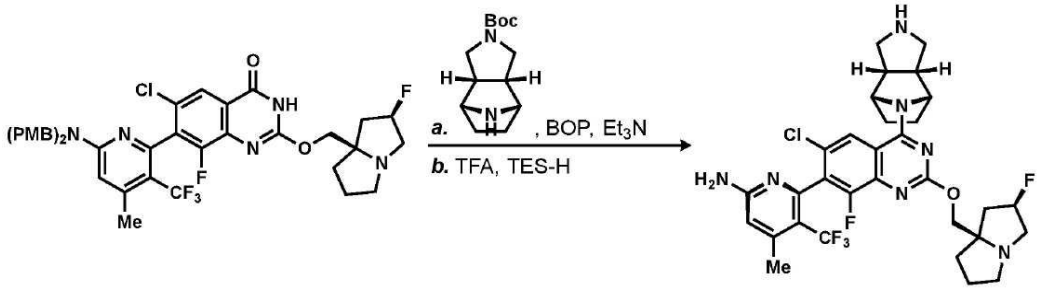
[0624] tert-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)헥사히드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-카르복실레이트 (단계 1로부터, 52 mg, 0.054 mmol)를 TFA (1.5 mL)에 용해시키고, 트리에틸실란 (10 μL, 0.06 mmol) 및 물 (0.05 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 직접적으로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물을 그의 TFA 염으로서 제공하였다 (28 mg, 0.04 mmol, 70%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{29}H_{32}ClF_5N_7O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 624.2, 실측치: 624.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.40-5.59 (m, 2H), 4.70-4.85 (m, 2H), 4.32-4.50 (m, 3H), 4.05-4.05 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 5H), 2.68-2.80 (m, 1H), 2.46-2.53 (m, 9H), 2.28-2.43 (m, 3H).



[0625]

[0626] 중간체 21

[0627] *6-(6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((3aR,4S,7R,7aS)-옥타히드로-1H-4,7-에피미노이소인돌-8-일)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*



[0628]

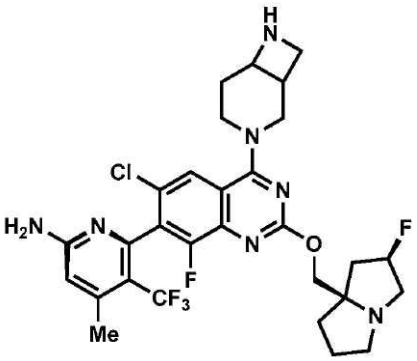
[0629] *단계 1: tert-부틸 (3aR,4S,7R,7aS)-8-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)옥타히드로-2H-4,7-에피미노이소인돌-2-카르복실레이트*

[0630] 7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4(3H)-온 (중간체 14B, 50 mg, 0.07 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (57 mg, 0.13

mmol)를 합하고, 아세토니트릴 (5 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (18 μL, 0.13 mmol), 이어서 tert-부틸 (3aR,4S,7R,7aS)-옥타히드로-2H-4,7-에피미노이소인돌-2-카르복실레이트 (15 mg, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 가열하였다. 물 (10 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{52}H_{58}ClF_5N_7O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 990.4, 실측치: 990.0.

[0631] *단계 2: 6-(6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((3aR,4S,7R,7aS)-옥타히드로-1H-4,7-에피미노이소인돌-8-일)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

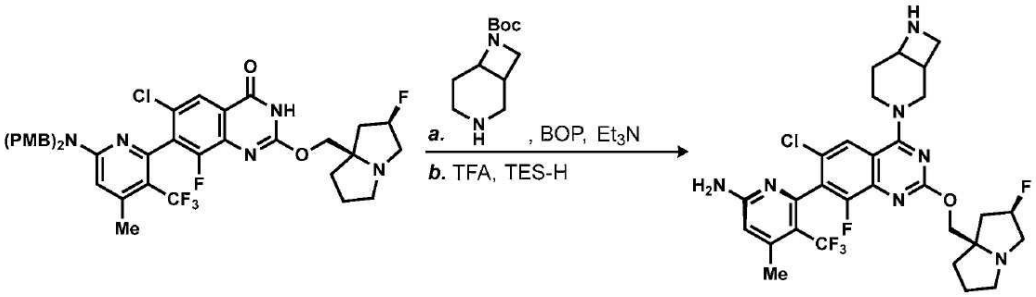
[0632] tert-부틸 (3aR,4S,7R,7aS)-8-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)옥타히드로-2H-4,7-에피미노이소인돌-2-카르복실레이트 (단계 1로부터, 80 mg, 0.08 mmol)를 TFA (1.5 mL)에 용해시키고, 트리에틸실란 (10 μL, 0.06 mmol) 및 물 (0.05 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 직접적으로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물 (13 mg, 0.02 mmol, 24%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{31}H_{34}ClF_5N_7O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 650.2, 실측치: 649.8; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 - 7.57 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.43 - 5.16 (m, 2H), 4.74 (br s, 3H), 4.40 - 4.13 (m, 2H), 3.53 - 3.33 (m, 1H), 3.15 - 2.98 (m, 3H), 2.95 - 2.77 (m, 3H), 2.75 - 2.69 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 2H), 2.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.94 - 1.62 (m,2H).



[0633]

[0634] 중간체 22

[0635] *6-(4-(3,7-디아자바이시클로[4.2.0]옥탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*



[0636]

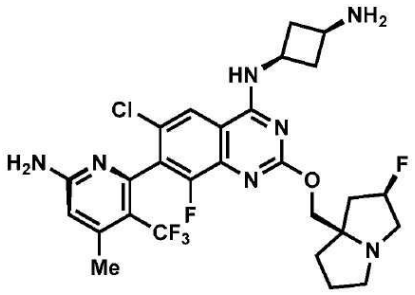
[0637] *단계 1: tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,7-디아자바이시클로[4.2.0]옥탄-7-카르복실레이트*

[0638] 7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4(3H)-온 (중간체 14B, 50 mg, 0.07 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (43 mg, 0.10

mmol)를 합하고, 아세토니트릴 (5 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (14 μL, 0.10 mmol), 이어서 tert-부틸 3,7-디아자바이시클로[4.2.0]옥탄-7-카르복실레이트 (17 mg, 0.08 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 가열하였다. 물 (10 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{50}H_{56}ClF_5N_7O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 964.4, 실측치: 964.2.

[0639] *단계 2: 6-(4-(3,7-디아자바이시클로[4.2.0]옥탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

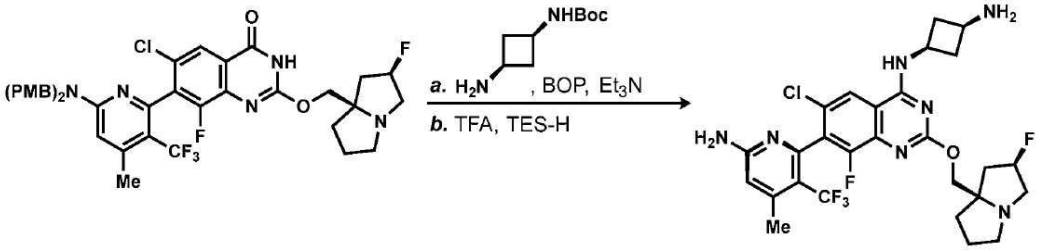
[0640] tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,7-디아자바이시클로[4.2.0]옥탄-7-카르복실레이트 (단계 1로부터, 54 mg, 0.06 mmol)를 TFA (1.5 mL)에 용해시키고, 트리에틸실란 (10 μL, 0.06 mmol) 및 물 (0.05 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 직접적으로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물 (12 mg, 0.02 mmol, 33%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{29}H_{32}ClF_5N_7O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 624.2, 실측치: 624.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07-8.09 (m, 1H), 6.63 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 5.31-5.44 (m, 1H), 4.70-4.90 (m, 1H), 4.37-4.50 (m, 3H), 3.94-4.17 (m, 4H), 3.32-3.35 (m, 2H), 3.19-3.22 (m, 1H), 2.86-2.89 (m, 2H), 2.38-2.55 (m, 5H), 2.16-2.19 (m, 1H), 1.95-2.03 (m, 4H).



[0641]

[0642] 중간체 23

[0643] *(1s,3S)-N1-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)시클로부탄-1,3-디아민*



[0644]

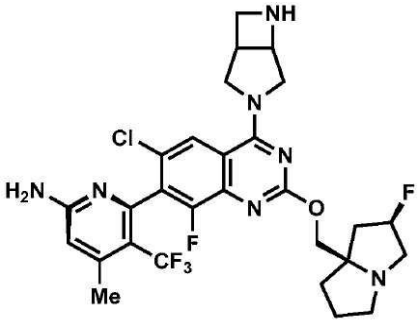
[0645] *단계 1: tert-부틸 ((1S,3s)-3-((7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)아미노)시클로부틸)카르바메이트*

[0646] 7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4(3H)-온 (중간체 14B, 70 mg, 0.09 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (60 mg, 0.14 mmol)를 합하고, 아세토니트릴 (5 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (20 μL, 0.14 mmol), 이어서 tert-부틸 ((1s,3s)-3-아미노시클로부틸)카르바메이트 (17 mg, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 가열하였다. 물 (10 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{48}H_{54}ClF_5N_7O_5$에 대한

$[M+H]^+$ 이론치: 938.4, 실측치: 938.4.

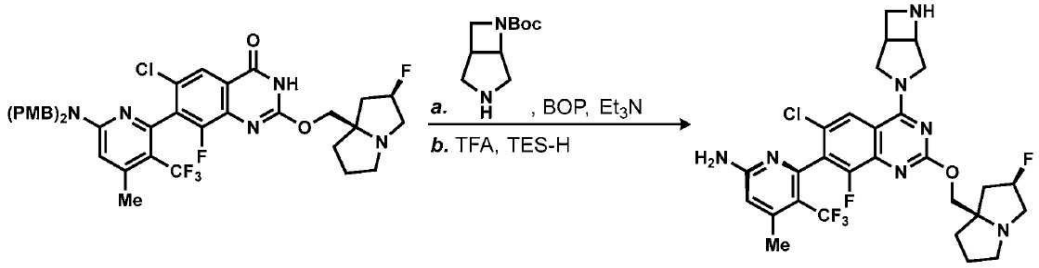
[0647] *단계 2: (1s,3S)-N1-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)시클로부탄-1,3-디아민*

[0648] tert-부틸 ((1S,3s)-3-((7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)아미노)시클로부틸)카르바메이트 (73 mg, 0.078 mmol)를 TFA (1.5 mL)에 용해시키고, 트리에틸실란 (10 μL, 0.06 mmol) 및 물 (0.05 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 직접적으로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물을 AcOH 염으로서 제공하였다 (17 mg, 0.03 mmol, 34%의 수율). LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{27}H_{30}ClF_5N_7O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 598.2, 실측치: 598.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 - 8.03 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.59 - 5.23 (m, 1H), 4.56 - 4.06 (m, 4H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 3H), 2.87 (td, *J* = 5.5, 11.0 Hz, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.47 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 3H), 1.96 - 1.95 (m, 3H), 1.92 - 1.82 (m, 1H).

[0649] 

[0650] 중간체 24

[0651] *6-(4-(3,6-디아자바이시클로[3.2.0]헵탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

[0652] 

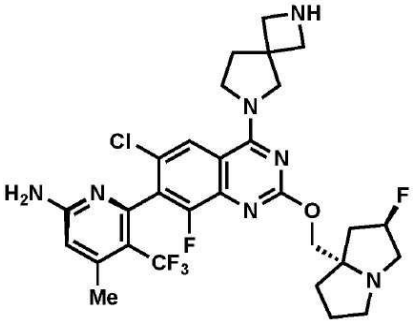
[0653] *단계 1: tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,6-디아자바이시클로[3.2.0]헵탄-6-카르복실레이트*

[0654] 7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4(3H)-온 (중간체 14B, 60 mg, 0.08 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (52 mg, 0.12 mmol)를 합하고, 아세토니트릴 (5 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (17 μL, 0.12 mmol), 이어서 tert-부틸 3,6-디아자바이시클로[3.2.0]헵탄-6-카르복실레이트 (31 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 가열하였다. 물 (10 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{49}H_{54}ClF_5N_7O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 950.4, 실측치: 950.4.

[0655] *단계 2: 6-(4-(3,6-디아자바이시클로[3.2.0]헵탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히*

드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민

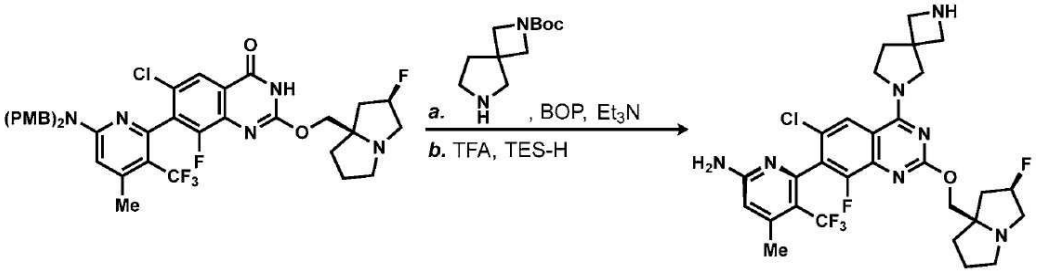
[0656] tert-부틸 3-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,6-디아자바이시클로[3.2.0]헵탄-6-카르복실레이트 (단계 1로부터, 60 mg, 0.063 mmol)를 TFA (1.5 mL)에 용해시키고, 트리에틸실란 (10 μL, 0.06 mmol) 및 물 (0.05 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 직접적으로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물 (17 mg, 0.03 mmol, 41%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{28}H_{30}ClF_5N_7O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 610.2, 실측치: 610.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22-8.23 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.37 (d, J = 52.80 Hz, 1H), 4.64-4.72 (m, 1H), 4.42-4.50 (m, 2H), 3.95-4.09 (m, 3H), 3.50-3.55 (m, 3H), 3.15-3.23 (m, 2H), 2.88-2.89 (m, 1H), 2.47-2.51 (m, 3H), 2.09-2.21 (m, 4H), 1.93-2.00 (m, 4H).



[0657]

[0658] 중간체 24-1

[0659] *6-(6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*



[0660]

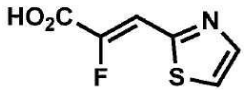
[0661] *단계 1: tert-부틸 6-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트*

[0662] 7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4(3H)-온 (중간체 14B, 50 mg, 0.07 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (29 mg, 0.07 mmol)를 합하고, 아세토니트릴 (5 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (10 μL, 0.07 mmol), 이어서 tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트 (13.78 mg, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 가열하였다. 물 (10 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{50}H_{56}ClF_5N_7O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 964.4, 실측치: 964.4.

[0663] *단계 2: 6-(6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*

[0664] tert-부틸 6-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2,6-디아자스피로[3.

4]옥탄-2-카르복실레이트 (단계 1로부터, 50 mg, 0.052 mmol)를 TFA (1.5 mL)에 용해시키고, 트리에틸실란 (10 μL, 0.06 mmol) 및 물 (0.05 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 직접적으로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물을 포름산 염으로서 제공하였다 (8 mg, 0.01 mmol, 20%의 수율). LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{29}H_{32}ClF_5N_7O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 624.2, 실측치: 624.2.

[0665] 

[0666] *중간체 25*

[0667] *(Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산*

[0668] *단계 1: 에틸 (E)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴레이트의 제조*

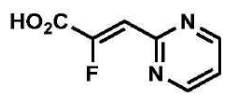
[0669] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트 (1.1 g, 4.5 mmol)를 THF (25 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액, 0.18 g, 4.5 mmol)을 고체로서 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반시키고, 티아졸-2-카르브알데히드 (0.51 g, 4.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 (20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 상기 용액을 물 (20 mL) 및 EtOAc (150 mL)로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 수성 상을 추가로 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 60% 아세톤/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (E)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴레이트 (^{1}H NMR에 의해 판단 시 10:1의 E/Z, 620 mg, 3.1 mmol, 68%의 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_8H_9FNO_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 202.0; 실측치: 202.2; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=22.2 Hz, 1H), 4.43 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0670] *단계 2: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0671] 에틸 (E)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴레이트 (620 mg, 3.1 mmol)를 톨루엔 (15 mL)에 용해시키고, 요오드 (39 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 7일 동안 가열하였다. 상기 용액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴레이트 (509 mg, 2.5 mmol, 82%의 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_8H_9FNO_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 202.0; 실측치: 202.0; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (dd, *J*=3.2, 2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=33.3, 0.8 Hz, 1H), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

[0672] *단계 3: (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산의 제조*

[0673] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴레이트 (510 mg, 2.5 mmol)를 MeOH (15 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액 (1.0 M, 2.5 mL, 2.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 추가의 물 (1.5 mL)을 첨가하고, 수성 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액 (1.0 M, 2.5 mL, 2.5 mmol)을 적가하였다. 10분 후, 백색 고체가 침전되었다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고 MeCN으로 세척하였다. 상기 고체를 진공 하에 건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (337 mg, 1.9 mmol, 77%의 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_6H_5FNO_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 174.0; 실측치: 173.8; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 2H), 7.29 (d, *J*=34.5 Hz, 1H).

[0674] 

[0675] *중간체 26*

[0676] *(Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산*

[0677] *단계 1: 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

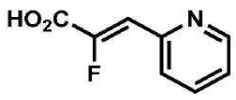
[0678] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트 (1.6 g, 6.6 mmol)를 THF (50 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액, 0.26 g, 6.6 mmol)을 고체로서 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반시키고, 피리미딘-2-카르브알데히드 (0.71 g, 6.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 (20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 상기 용액을 물 (20 mL) 및 EtOAc (150 mL)로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 수성 상을 추가로 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 90% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴레이트 (1H NMR에 의해 판단 시 5:1의 E/Z, 592 mg, 3.0 mmol, 46%의 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_9H_{10}FN_2O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 197.2; 실측치: 197.1; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 7.18 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=17.5 Hz, 1H), 4.28 (q, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.39 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0679] *단계 2: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0680] 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴레이트 (592 mg, 3.0 mmol)를 톨루엔 (15 mL)에 용해시키고, 요오드 (38 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 7일 동안 가열하였다. 상기 용액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴레이트 (253 mg, 1.3 mmol, 43%의 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_9H_{10}FN_2O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 197.2; 실측치: 196.6; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 7.21 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=30.8 Hz, 1H), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0681] *단계 3: (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산의 제조*

[0682] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴레이트 (253 mg, 1.3 mmol)를 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액 (1.0 M, 1.3 mL, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 추가의 물 (1.0 mL)을 첨가하고, 수성 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액 (1.0 M, 2.5 mL, 2.5 mmol)을 적가하였다. 10분 후, 백색 고체가 침전되었다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산 (190 mg, 1.1 mmol, 88%의 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_7H_6FN_2O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 169.1; 실측치: 168.8; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 7.46 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=31.5 Hz, 1H).

[0683] 

[0684] 중간체 27

[0685] *(Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산*

[0686] *단계 1: 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0687] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트 (1.5 g, 6.2 mmol)를 THF (31 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액, 0.25 g, 6.2 mmol)을 고체로서 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반시키고, 피콜린알데히드 (0.66 g, 6.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 (15 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 상기 용액을 물 (20 mL) 및 EtOAc (100 mL)로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 수성 상을 추가로 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트 (^1H NMR에 의해 판단 시 3:1의 E/Z 혼합물, 910 mg, 4.6 mmol, 75%의 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{10}H_{11}FNO_2$에 대해 $[M+H]^+$ 이론치: 196.1; 실측치: 196.1; E 이성질체는 다음과 같이 보고됨: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ

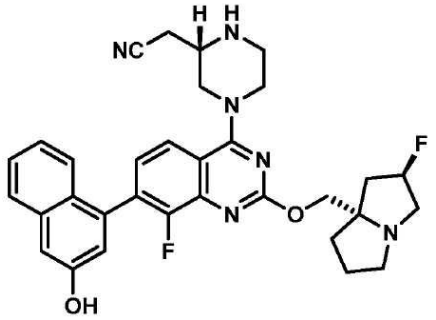
8.59 (dd, *J*=4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (ddd, *J*=7.9, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=7.6, 4.9 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=20.4 Hz, 1H), 4.25 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

[0688] *단계 2: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0689] 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트 (420 mg, 2.1 mmol)를 톨루엔 (10 mL)에 용해시키고, 요오드 (27 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 7일 동안 가열하였다. 상기 용액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (0 → 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트 (240 mg, 1.2 mmol, 58%의 수율)를 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{10}H_{11}FNO_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 196.1; 실측치: 196.1; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (ddd, *J*=5.0, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J*=8.0, 1.2, 0.8 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J*=8.0, 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J*=7.8, 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=34.9 Hz, 1H), 4.36 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

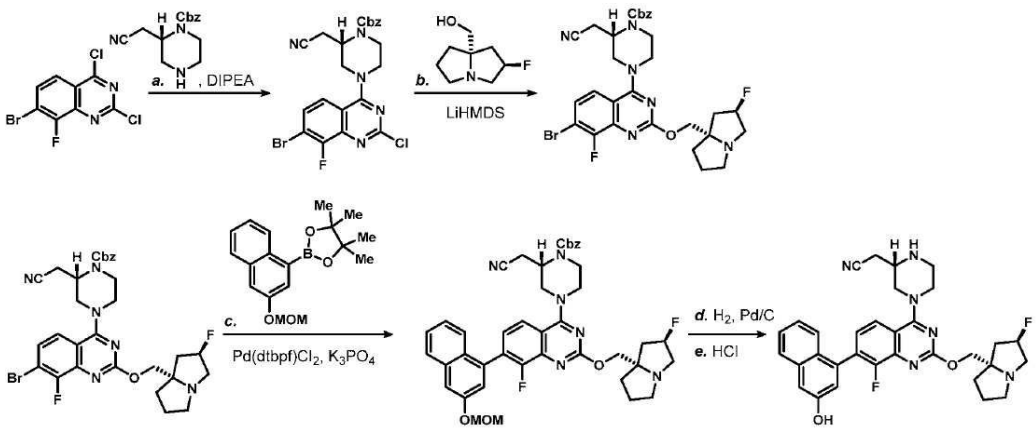
[0690] *단계 3: (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산의 제조*

[0691] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트 (415 mg, 2.1 mmol)를 MeOH (15 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨 용액 (1.0 M, 2.1 mL, 2.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 추가의 물 (2.0 mL)을 첨가하고, 수성 용액을 0℃까지 냉각시켰다. HCl 용액 (1.0 M, 2.1 mL, 2.1 mmol)을 적가하였다. 10분 후, 백색 고체가 침전되었다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고, Et_2O로 세척하였다. 상기 고체를 진공 하에 건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (235 mg, 1.4 mmol, 66%의 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_8H_7FNO_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 168.0; 실측치: 167.8. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (ddd, *J*=4.8, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J*=8.0, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (ddd, *J*=8.0, 1.1, 0.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=35.3 Hz, 1H).

[0692] 

[0693] 중간체 28

[0694] *2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0695] 

[0696] *단계 1: 벤질 (S)-4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트*

[0697] 7-브로모-2,4-디클로로-8-플루오로퀴나졸린 (500 mg, 1.7 mmol)을 디옥산 (15 ml)에 용해시키고, DIPEA (0.89 mL, 5.1 mmol), 이어서 벤질 (S)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (440 mg, 1.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석시키고, NaOH 용액 (1.0 M, 2 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 층들을 분리하고, 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하였다. 합한 수성 층을 EtOAc (2 x 20 mL)로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (5 → 50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (760 mg, 1.5 mmol, 87%의 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{22}H_{19}BrClFN_5O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 518.0; 실측치: 517.9; NMR: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (dd, *J*=9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*=9.1, 6.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 5H), 5.24 - 5.12 (m, 2H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 2H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 2H).

[0698] *단계 2: 벤질 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트*

[0699] 벤질 (S)-4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (단계 1로부터, 250 mg, 0.48 mmol) 및 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올, HCl 염 (구매 가능하거나, 또는 WO 2022/031678에 기술된 절차에 따라 제조, 104 mg, 0.53 mmol)을 THF (8 mL)에 현탁시키고, LiHMDS의 용액 (THF 중 1.0 M, 1.1 mL, 1.1 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석시키고, 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 8% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (184 mg, 0.29 mmol, 60%의 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{30}H_{32}BrF_2N_6O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 641.2 ; 실측치: 641.1.

[0700] *단계 3: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트*

[0701] 벤질 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (단계 2로부터, 80 mg, 0.125 mmol), 2-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (39 mg, 0.125 mmol), 및 제3인산칼륨 용액 (2.0 M, 0.19 mL, 0.375 mmol)을 디옥산 (2 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 질소 스트림으로 15분 동안 퍼지하였다. [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (4 mg, 0.006 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc (20 mL)로 희석시켰다. 유기 상을 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 6% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (51 mg, 0.07 mmol, 55%의 수율)을 황백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{42}H_{43}F_2N_6O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 749.3; 실측치: 749.3.

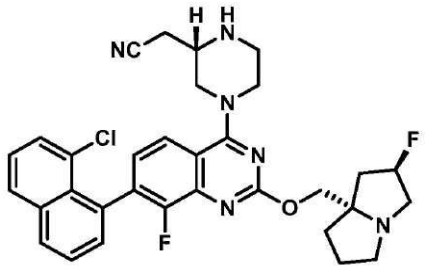
[0702] *단계 4: 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0703] 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (단계 3으로부터, 50 mg, 0.07 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐 (10 wt. %, 36 mg, 0.03 mmol)을 에탄올 (10 mL)에 현탁시켰다. 수소 가스를 반응 혼합물을 통해 5분 동안 버블링시켰다. 반응 혼합물을 2시간 동안 양압의 수소 (1 atm, 벌룬) 하에 유지하였다. 필터 케이크가 건조되지 않도록 주의하면서 반응 혼합물을 규조토 (Celite™)를 통해 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 조 잔사는 충분한 순도의 것이어서 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{34}H_{37}F_2N_6O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 615.3; 실측치: 615.2.

[0704] *단계 5: 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-히*

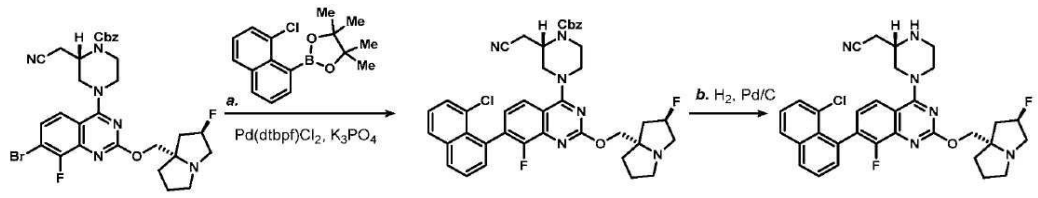
드록시나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴

[0705] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (단계 4로부터, 37 mg, 0.06 mmol)을 HCl 용액 (디옥산 중 4.0 M, 0.5 mL, 2.0 mmol)에 현탁시키고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 직접적으로 농축시키고, 추가로 고진공에서 건조시켜 원하는 생성물을 HCl 염으로서 제공하였다 (정량적 수율이 추정됨). 조 물질은 충분한 순도의 것이어서 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{32}H_{33}F_2N_6O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 571.3; 실측치: 571.2.

[0706] 

[0707] 중간체 29

[0708] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

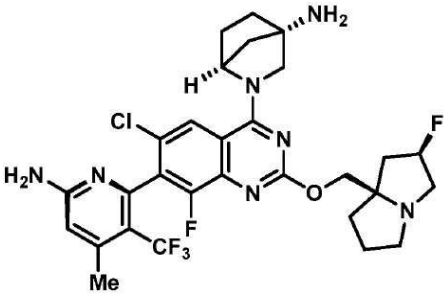
[0709] 

[0710] *단계 1: 벤질 (S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트*

[0711] 벤질 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (140 mg, 0.22 mmol), 2-(8-클로로나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (63 mg, 0.22 mmol), 및 제3인산칼륨 용액 (2.0 M, 0.33 mL, 0.66 mmol)을 디옥산 (2 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 질소 스트림으로 15분 동안 퍼지하였다. [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (7 mg, 0.01 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc (20 mL)로 희석시켰다. 유기 상을 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 6% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (78 mg, 0.11 mmol, 49%의 수율)을 황백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{40}H_{38}ClF_2N_6O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 723.3; 실측치: 723.2.

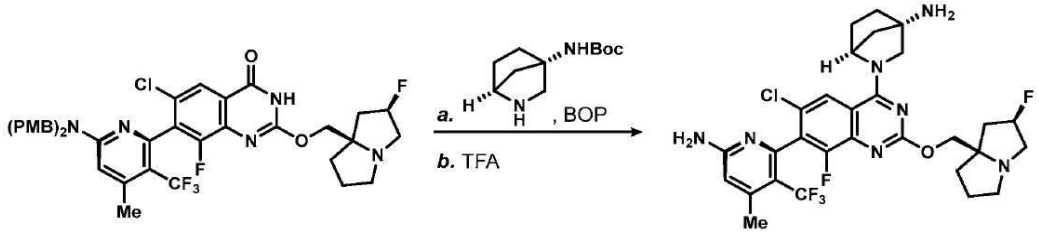
[0712] *단계 2: 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0713] 벤질 (S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (단계 1, 58 mg, 0.08 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐 (10 wt. %, 36 mg, 0.03 mmol)을 에탄올 (10 mL)에 현탁시켰다. 수소 가스를 반응 혼합물을 통해 5분 동안 버블링시켰다. 반응 혼합물을 2시간 동안 양압의 수소 (1 atm, 벌룬) 하에 유지하였다. 필터 케이크가 건조되지 않도록 주의하면서 반응 혼합물을 규조토 (Celite™)를 통해 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 조 잔사는 충분한 순도의 것이어서 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{32}H_{33}ClF_2N_6O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 589.3 ; 실측치: 589.2.

[0714] 

[0715] 중간체 30

[0716] *(1S,4S)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-아민*

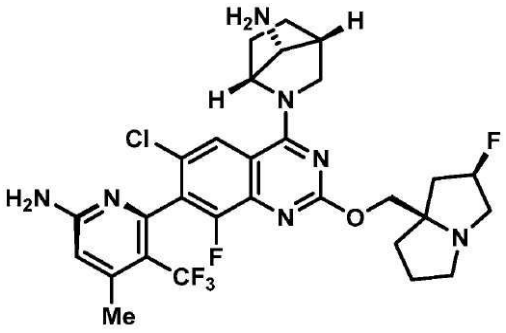
[0717] 

[0718] *단계 1: tert-부틸 N-[(1S,4S)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(6-{비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일]카르바메이트*

[0719] 7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4(3H)-온 (중간체 14B, 50 mg, 0.065 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (57 mg, 0.13 mmol)를 합하고, 아세토니트릴 (5 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (18 μL, 0.13 mmol), 이어서 tert-부틸 ((1S,4S)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일)카르바메이트 (14 mg, 0.065 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 가열하였다. 물 (10 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사는 충분한 순도의 것이어서 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{50}H_{56}ClF_5N_7O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 964.4, 실측치: 963.8.

[0720] *단계 2: (1S,4S)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-아민*

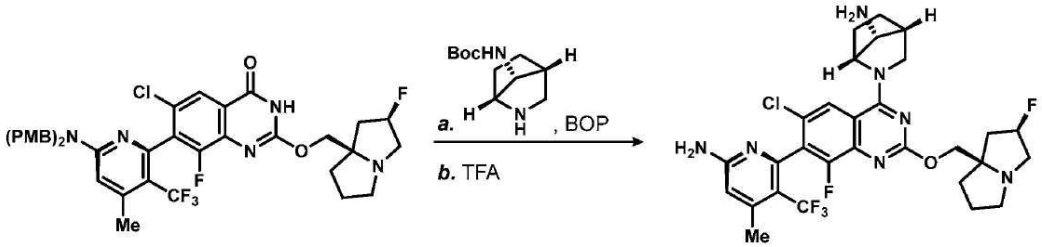
[0721] Tert-부틸 N-[(1S,4S)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(6-{비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일]카르바메이트 (단계 1로부터, 70 mg, 0.06 mmol)를 TFA (1.5 mL)에 용해시키고, 트리에틸실란 (10 μL, 0.06 mmol) 및 물 (0.05 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 직접적으로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물 (15 mg, 0.02 mmol, 37%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{29}H_{32}ClF_5N_7O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 624.2, 실측치: 624.1; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 - 7.63 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.52 - 5.25 (m, 1H), 5.14 - 4.99 (m, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.45 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.95 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.47 (m, 1H), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.79 - 2.59 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.20 (dt, *J* = 6.4, 12.9 Hz, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 4H), 2.07 - 1.94 (m, 8H), 1.86 - 1.71 (m, 4H).



[0722]

[0723] 중간체 31

[0724] *(1R,4R,7R)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-7-아민*



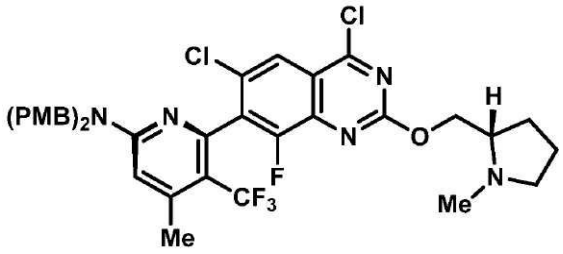
[0725]

[0726] *단계 1: tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(6-{비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트*

[0727] 7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4(3H)-온 (중간체 14B, 50 mg, 0.065 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (43 mg, 0.10 mmol)를 합하고, 아세토니트릴 (2 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (14 μL, 0.10 mmol), 이어서 tert-부틸 ((7R)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-7-일)카르바메이트 (17 mg, 0.08 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 가열하였다. 물 (10 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 중성 알루미나에서의 컬럼 크로마토그래피 (45% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (52 mg, 0.05 mmol, 81%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{50}H_{56}ClF_5N_7O_5$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 964.4, 실측치: 964.5.

[0728] *단계 2: (1R,4R,7R)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-7-아민*

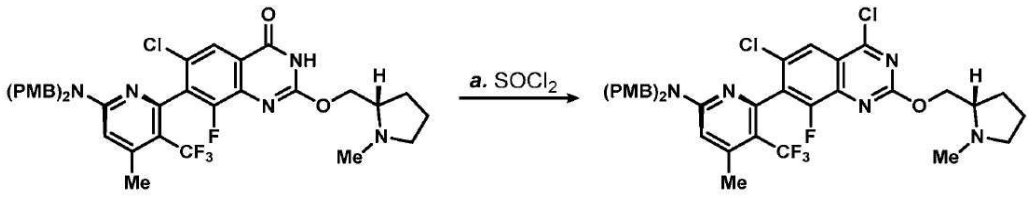
[0729] tert-부틸 N-[(1R,4R,7R)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-(6-{비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노}-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-7-일]카르바메이트 (단계 1로부터, 52 mg, 0.05 mmol)를 TFA (1.5 mL)에 용해시키고, 트리에틸실란 (1 μL, 0.006 mmol) 및 물 (0.05 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 직접적으로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 제공하였다 (26 mg, 0.035 mmol, 64%의 수율). LC/MS (ESI) *m/z*: $C_{29}H_{32}ClF_5N_7O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 624.2, 실측치: 624.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.45-5.58 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.79-4.81 (m, 3H), 4.38-4.97 (m, 1H), 3.99-4.09 (m, 1H), 3.33-3.81 (m, 4H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.61-2.82 (m, 1H), 2.47-2.59 (m, 5H), 2.09 (m, 6H), 1.82-1.90 (m, 1H).



[0730]

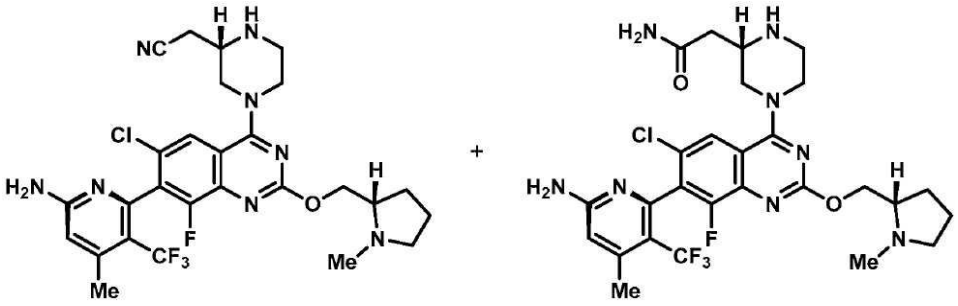
[0731] 중간체 32

[0732] *(5M)-6-(4,6-디클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민*



[0733]

[0734] 7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4(3H)-온 (중간체 6I, 240 mg, 0.33 mmol)을 DCM (1.6 mL)에 용해시키고, 티오닐 클로라이드 (240 μL, 3.3 mmol), 이어서 한 방울의 DMF (대략 10 μL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 농축시키고, 조 생성물을 톨루엔 (3 x 2 mL)으로부터 공비혼합시켜 원하는 생성물인 갈색 고체를 HCl 염으로서 제공하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{37}H_{36}Cl_2F_4N_5O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 744.2; 실측치: 744.1.



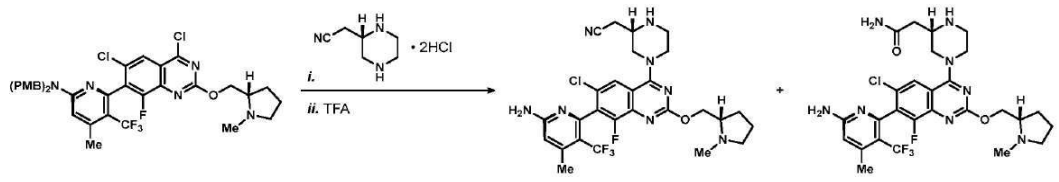
[0735]

[0736] 중간체 33A 및 33B

[0737] *2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]피페라진-2-일]아세토니트릴*

[0738] 및

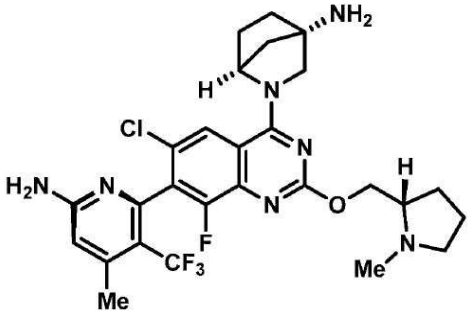
[0739] *2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]피페라진-2-일]아세트아미드*



[0740]

[0741] 6-(4,6-디클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민, HCl 염 (중간체 32, 40 mg, 0.05 mmol) 및 (S)-2-(피페라진-2-일)아세토니트릴, 2HCl 염 (15 mg, 0.08 mmol)을 합하고, DCM (500 μL)에 현탁시켰다. DIPEA (45 μL, 0.26 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 30분 동안 가열하였다. 그 후 상기 용액에 트리에틸실란 (80 μL, 0.5 mmol), TFA (500 μL),

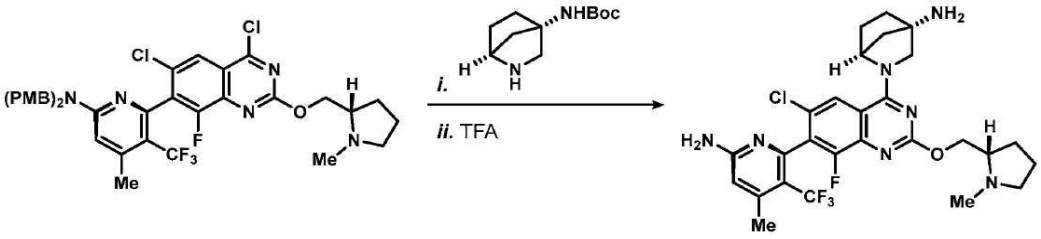
및 한 방울의 물 (대략 10 μL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 87% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/13% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (7.5 mg, 0.013 mmol, 25%의 수율)을 니트릴 가수분해 생성물 (8.7 mg, 0.014 mmol, 28%의 수율)과 함께 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{27}H_{30}ClF_4N_8O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 593.2; 실측치: 593.2 [원하는 생성물]; 및 LC/MS (ESI) m/z: $C_{27}H_{31}ClF_4N_8O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 611.2; 실측치: 611.4 [가수분해 생성물]; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.39 (dd, *J*=10.8, 4.5 Hz, 1H), 4.24 - 4.09 (m, 3H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.75 - 2.70 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.37 (br s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 3H) [원하는 생성물] 및 ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.43 - 7.43 (m, 1H), 7.41 (br s, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 4.39 (dd, *J*=10.6, 4.5 Hz, 1H), 4.24 (br d, *J*=12.7 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 3.17 (br t, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.09 (br d, *J*=5.8 Hz, 1H), 3.01 (br d, *J*=11.8 Hz, 1H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.37 (br s, 3H), 2.36 (br s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 3H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.71 - 1.60 (m, 3H) [가수분해 생성물].



[0742]

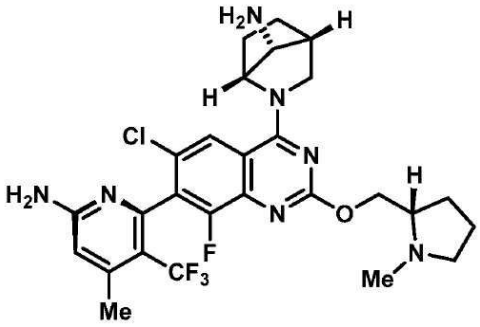
[0743] 중간체 34

[0744] *(1S,4S)-2-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-아민*



[0745]

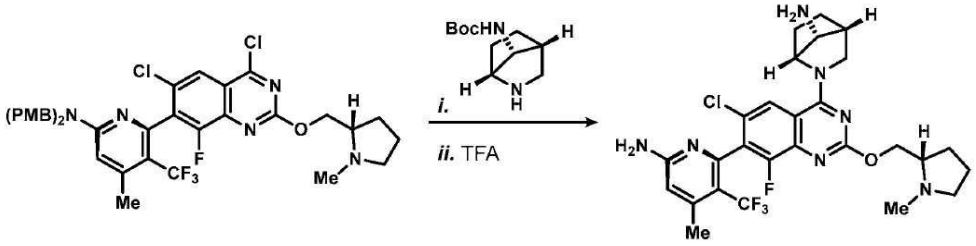
[0746] 6-(4,6-디클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민, HCl 염 (중간체 32, 35 mg, 0.045 mmol) 및 tert-부틸 ((1S,4S)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일)카르바메이트 (중간체 37, 11 mg, 0.054 mmol)를 합하고, DCM (500 μL)에 현탁시켰다. DIPEA (40 μL, 0.22 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 30분 동안 가열하였다. 그 후 상기 용액에 트리에틸실란 (29 μL, 0.18 mmol), TFA (500 μL), 및 한 방울의 물 (대략 10 μL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 직접적으로 농축시키고, 조 잔사를 톨루엔 (3 x 1 mL)으로부터 공비혼합시켜 원하는 생성물을 TFA 염으로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{27}H_{31}ClF_4N_7O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 580.0; 실측치: 580.3.



[0747]

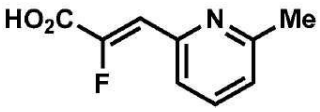
[0748] 중간체 35

[0749] *(1R,4R,7R)-2-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-7-아민*



[0750]

[0751] 6-(4,6-디클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민, HCl 염 (중간체 32, 35 mg, 0.045 mmol) 및 tert-부틸 ((1R,4R,7R)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-7-일)카르바메이트 (11 mg, 0.054 mmol)를 합하고, DCM (500 μL)에 현탁시켰다. DIPEA (40 μL, 0.22 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 30분 동안 가열하였다. 그 후 상기 용액에 트리에틸실란 (29 μL, 0.18 mmol), TFA (500 μL), 및 한 방울의 물 (대략 10 μL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 직접적으로 농축시키고, 조 잔사를 톨루엔 (3 x 1 mL)으로부터 공비혼합시켜 원하는 생성물을 TFA 염으로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{27}H_{31}ClF_4N_7O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 580.0; 실측치: 580.1.



[0752]

[0753] 중간체 36

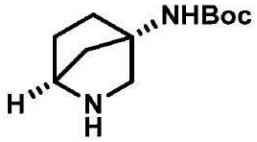
[0754] *(Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴산*

[0755] *단계 1: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘 -2-일)아크릴레이트*

[0756] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트 (250 mg, 1.0 mmol)를 THF (5 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액, 41 mg, 1.0 mmol)을 고체로서 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반시키고, 6-메틸피리딘-2-카르브알데히드 (125 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 상기 용액을 물 (10 mL) 및 EtOAc (50 mL)로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 수성 상을 추가로 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 5 μm 입자; 구배: 5:95 MeCN:H_2O + 0.05% TFA → 95:5 MeCN:H_2O + 0.05% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (31 mg, 0.15 mmol, 14%의 수율)을 제공하였다; LC/MS (ESI) m/z: $C_{11}H_{13}FNO_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 210.1; 실측치: 209.7; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=35.2 Hz, 1H), 4.34 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.36 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

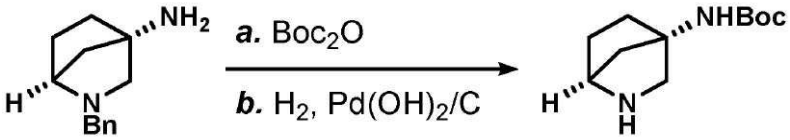
[0757] *단계 2: (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴산*

[0758] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-4-일)아크릴레이트 (31 mg, 0.15 mmol)를 MeOH (1.5 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨 용액 (1.0 M, 150 μL, 0.15 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물 (1 mL)로 희석시키고, 염산 용액 (1.0 M, 150 μL, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 동결건조시키고, 조 물질을 추가 정제 없이 사용하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_9H_9FNO_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 182.1; 실측치: 182.1; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=35.4 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

[0759] 

[0760] 중간체 37

[0761] *Tert-부틸 ((1S,4S)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일)카르바메이트*

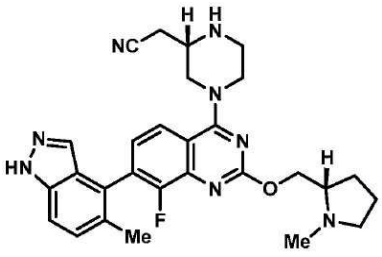
[0762] 

[0763] *단계 1: Tert-부틸 ((1S,4S)-2-벤질-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일)카르바메이트*

[0764] (1S,4S)-2-벤질-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-아민 (구매가능하거나, 또는 미국 특허 제8,476,295 B2호에 기술된 절차에 따라 또한 제조할 수 있음) (20.2 g, 100 mmol)을 물 (150 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 0℃까지 냉각시키고, 용액의 pH가 대략 14가 될 때까지 고체 NaOH (대략 24 g)를 일부씩 첨가하였다. DCM (300 mL) 중 디-tert-부틸 디카르보네이트 (26.2 g, 120 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 용액을 1시간 동안 교반시켰다. 층들을 분리하고, 수성 층을 추가로 DCM (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 고온 헵탄으로부터 재결정화하여 원하는 생성물 (24.7 g, 82 mmol, 82%의 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 - 7.15 (m, 5H), 4.94 - 4.67 (m, 1H), 3.87 - 3.59 (m, 2H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.10 - 2.85 (m, 1H), 2.64 - 2.30 (m, 1H), 2.16 - 19.2 (m, 2H), 1.88-1.58 (m, 4 H), 1.43 (s, 9H).

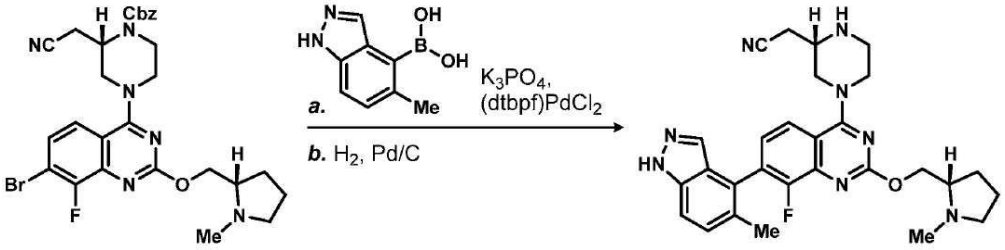
[0765] *단계 2: Tert-부틸 ((1S,4S)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일)카르바메이트*

[0766] Tert-부틸 ((1S,4S)-2-벤질-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일)카르바메이트 (17 g, 56 mmol)를 MeOH (250 mL)에 용해시키고, 탄소 상의 수산화팔라듐 (20 wt.%, 1.7 g)을 고체로서 첨가하였다. 수소 가스를 5분 동안 상기 용액을 통해 버블링하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 16시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 규조토 (Celite™)를 통해 여과시키고 상기 용액을 농축시켜 원하는 생성물 (11 g, 52 mmol, 92%의 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.09 (br s, 1H), 3.92 - 3.58 (m, 2H), 1.95 (br s, 1H), 2.03 - 1.66 (m, 6H), 1.30 (s, 9H).

[0767] 

[0768] 중간체 38

[0769] *2-((2S)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

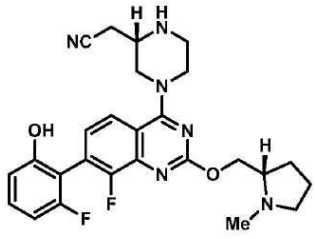
[0770] 

[0771] *단계 1: 벤질 (2S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0772] 벤질 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.335 mmol) 및 (5-메틸-1H-인다졸-4-일)보론산 (59 mg, 0.335 mmol)을 고체로서 합하고, 디옥산 (4 mL)에 용해시켰다. 인산칼륨 용액 (2.0 M, 0.5 mL, 1.0 mmol)을 첨가하고, 질소를 15분 동안 상기 용액을 통해 살포하였다. [1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), (dtbpf)$PdCl_2$ (11 mg, 0.017 mmol)를 고체로서 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (10 mL)로 희석시키고, 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 8% MeOH/DCM + 5% NH_4OH)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (159 mg, 0.245 mmol, 73%의 수율)을 황백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{36}H_{38}FN_8O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 649.3; 실측치: 649.3; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 7H), 5.27 - 5.16 (m, 2H), 4.83 - 4.74 (m, 3H), 4.56 - 4.51 (m, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 3H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 2H), 3.12 - 2.94 (m, 3H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.30 (d, J=3.1 Hz, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 3H).

[0773] *단계 2: 2-((2S)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

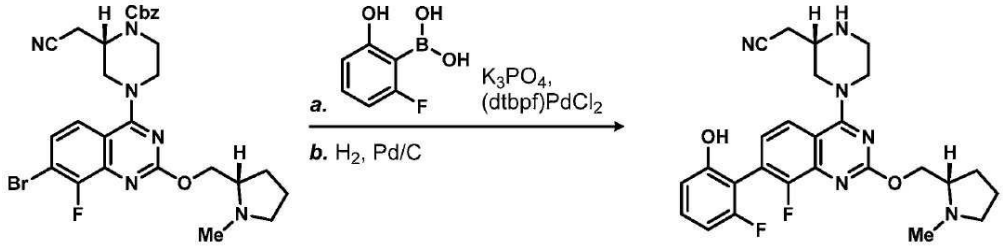
[0774] 벤질 (2S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.23 mmol)를 EtOH (20 mL)에 용해시키고, 탄소 상의 팔라듐 (10 wt.%, 246 mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 수소 가스를 상기 용액을 통해 버블링하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 (벌룬) 하에 1.5시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 Celite™ 패드를 통해 여과시키고 농축시켜 원하는 생성물을 제공하였으며, 이는 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{28}H_{32}FN_8O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 515.3; 실측치: 515.2; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J*=8.3, 6.6 Hz, 1H), 4.58 - 4.45 (m, 3H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 3.24 - 2.99 (m, 5H), 2.85 - 2.79 (m, 1H), 2.72 (dd, *J*=6.3, 2.6 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 3H).

[0775] 

[0776] 중간체 39

[0777] *2-((2S)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피*

페라진-2-일)아세토니트릴



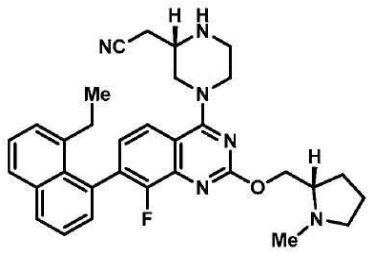
[0778]

[0779] *단계 1: 벤질 (2S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0780] 벤질 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.335 mmol) 및 (2-플루오로-6-히드록시페닐)보론산 (52 mg, 0.335 mmol)을 고체로서 합하고, 디옥산 (4 mL)에 용해시켰다. 인산칼륨 용액 (2.0 M, 0.5 mL, 1.0 mmol)을 첨가하고, 질소를 15분 동안 상기 용액을 통해 살포하였다. [1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), (dtbpf)$PdCl_2$ (11 mg, 0.017 mmol)를 고체로서 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (10 mL)로 희석시키고, 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 10% MeOH/DCM + 5% NH_4OH)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (160 mg, 0.25 mmol, 76%의 수율)을 황백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{34}H_{35}F_2N_6O_4$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 629.3; 실측치: 629.4; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 6H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 6.77 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.70 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.25 - 5.16 (m, 2H), 4.82 - 4.77 (m, 2H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.61 - 3.42 (m, 2H), 3.13 - 2.95 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 3H).

[0781] *단계 2: 2-((2S)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

[0782] 벤질 (2S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.32 mmol)를 EtOH (20 mL)에 용해시키고, 탄소 상의 팔라듐 (10 wt.%, 340 mg, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 수소 가스를 상기 용액을 통해 버블링하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 (벌룬) 하에 1.5시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 Celite™ 패드를 통해 여과시키고 농축시켜 원하는 생성물을 제공하였으며, 이는 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{26}H_{29}F_2N_6O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 495.2; 실측치: 495.2; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 6.76 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.73 - 2.67 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.90 - 1.72 (m, 3H).

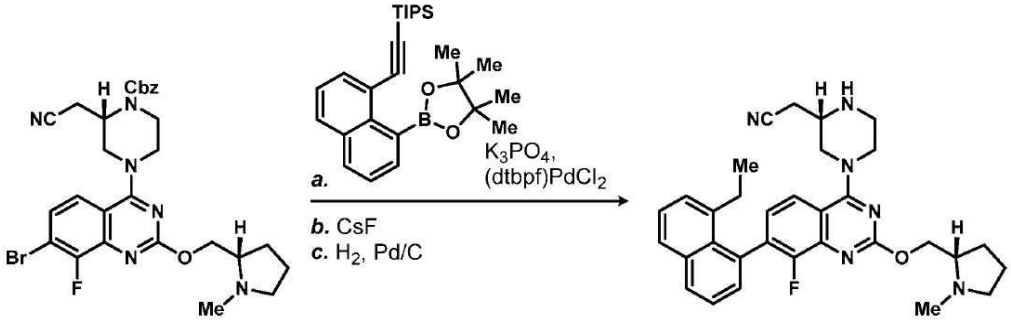


[0783]

[0784] 중간체 40

[0785] *2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-*

2-일)아세토니트릴

[0786] 

[0787] *단계 1: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

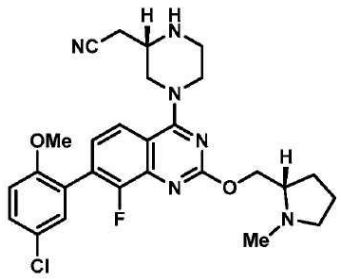
[0788] 벤질 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (70mg, 0.12 mmol) 및 (8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)보론산 (41 mg, 0.12 mmol)을 고체로서 합하고, 디옥산 (4 mL)에 용해시켰다. 인산칼륨 용액 (2.0 M, 0.18 mL, 0.35 mmol)을 첨가하고, 질소를 15분 동안 상기 용액을 통해 살포하였다. [1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), (dtbpf)$PdCl_2$ (3.8 mg, 5.9 μmol)를 고체로서 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (10 mL)로 희석시키고, 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 8% MeOH/DCM + 5% NH_4OH)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (60 mg, 0.07 mmol, 62%의 수율)을 황백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{49}H_{58}FN_6O_3Si$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 825.4; 실측치: 825.8; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 7H), 5.27 - 5.10 (m, 3H), 4.65 - 4.29 (m, 6H), 4.52 - 4.28 (m, 3H), 3.83 - 3.60 (m, 1H), 3.56 - 3.37 (m, 1H), 3.20 - 2.89 (m, 4H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 0.90 - 0.85 (m, 18H), 0.62 - 0.45 (m, 3H).

[0789] *단계 2: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0790] 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.061 mmol)를 DMF (4 mL)에 용해시키고, CsF (28 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc (10 mL) 및 염수 (5 mL)로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{40}H_{38}FN_6O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 669.3; 실측치: 669.5.

[0791] *단계 3: 2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

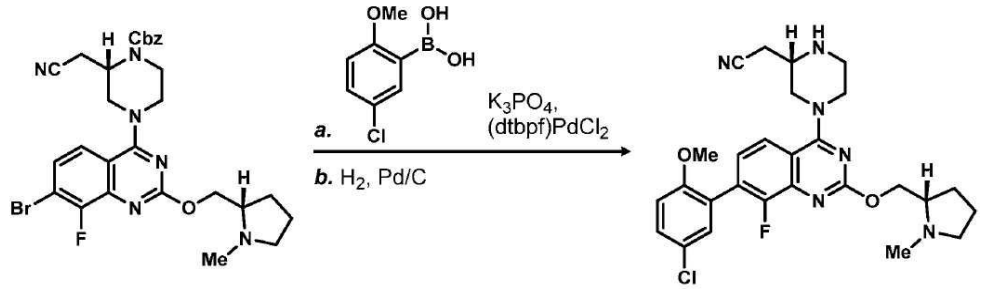
[0792] 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.075 mmol)를 EtOH (10 mL)에 용해시키고, 탄소 상의 팔라듐 (10 wt.%, 80 mg, 0.075 mmol)을 첨가하였다. 수소 가스를 상기 용액을 통해 버블링하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 (벌룬) 하에 1.5시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 Celite™ 패드를 통해 여과시키고 농축시켜 원하는 생성물을 제공하였으며, 이는 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{32}H_{36}FN_6O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 539.3; 실측치: 539.2.



[0793]

[0794] 중간체 41

[0795] *2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*



[0796]

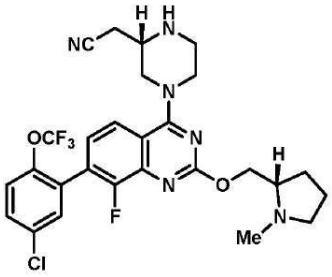
[0797] *단계 1: 벤질 (S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0798] 벤질 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (70 mg, 0.117 mmol) 및 (5-클로로-2-메톡시페닐)보론산 (21.84 mg, 0.117 mmol)을 고체로서 합하고, 디옥산 (4 mL)에 용해시켰다. 인산칼륨 용액 (2.0 M, 0.18 mL, 1.0 mmol)을 첨가하고, 질소를 15분 동안 상기 용액을 통해 살포하였다. [1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), (dtbpf)$PdCl_2$ (3.8 mg, 5.8 μmol)를 고체로서 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (10 mL)로 희석시키고, 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 8% MeOH/DCM + 5% NH_4OH)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (55 mg, 0.08 mmol, 71%의 수율)을 황백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{35}H_{37}ClFN_6O_4$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 659.3; 실측치: 659.4; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 8H), 7.13 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.26 - 5.15 (m, 2H), 4.80 - 4.76 (m, 2H), 4.62 - 4.49 (m, 2H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 - 3.68 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.16 - 2.12 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 3H).

[0799] *단계 2: 2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

[0800] 벤질 (S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (60 mg, 0.09 mmol)를 EtOH (15 mL)에 용해시키고, 탄소 상의 팔라듐 (10 wt.%, 97 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 수소 가스를 상기 용액을 통해 버블링하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 (벌룬) 하에 1.5시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 Celite™ 패드를 통해 여과시키고 농축시켜 원하는 생성물을 제공하였으며, 이는 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{27}H_{31}ClFN_6O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 525.2; 실측치: 525.4; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J*=8.5, 6.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 4H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.46 - 3.40 (m, 1H),

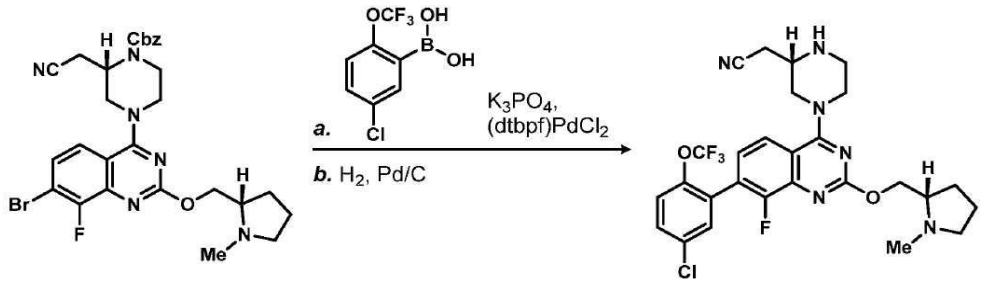
3.19 - 3.10 (m, 3H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.72 - 2.68 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 3H).



[0801]

[0802] 중간체 42

[0803] *2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*



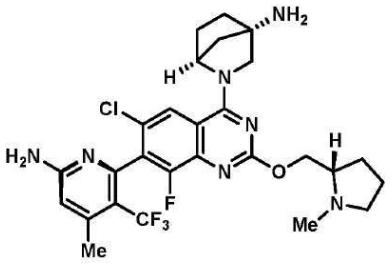
[0804]

[0805] *단계 1: 벤질 (S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0806] 벤질 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (75 mg, 0.126 mmol) 및 (5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)보론산 (30 mg, 0.126 mmol)을 고체로서 합하고, 디옥산 (4 mL)에 용해시켰다. 인산칼륨 용액 (2.0 M, 0.19 mL, 1.0 mmol)을 첨가하고, 질소를 15분 동안 상기 용액을 통해 살포하였다. [1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), (dtbpf)$PdCl_2$ (4.1 mg, 6.3 μmol)를 고체로서 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (10 mL)로 희석시키고, 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 8% MeOH/DCM + 5% NH_4OH)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (67 mg, 0.09 mmol, 75%의 수율)을 황백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{35}H_{34}ClF_4N_6O_4$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 713.2; 실측치: 713.5; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 5H), 5.25 - 5.13 (m, 2H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.57 (br s, 3H), 4.54 - 4.46 (m, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.93 - 1.75 (m, 3H).

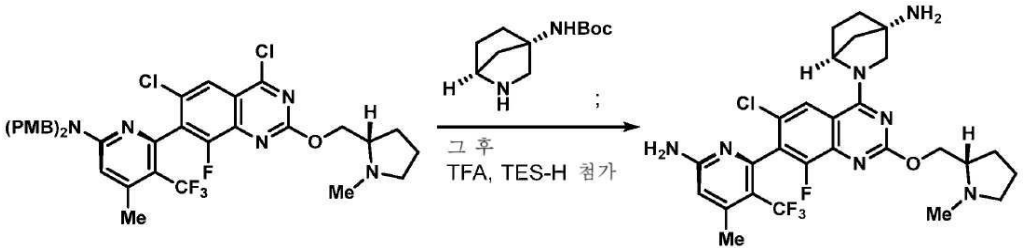
[0807] *단계 2: 2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

[0808] 벤질 (S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (65 mg, 0.09 mmol)를 EtOH (15 mL)에 용해시키고, 탄소 상의 팔라듐 (10 wt.%, 97 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 수소 가스를 상기 용액을 통해 버블링하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 (벌룬) 하에 1.5시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 Celite™ 패드를 통해 여과시키고 농축시켜 원하는 생성물을 제공하였으며, 이는 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{27}H_{28}ClF_4N_6O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 579.2; 실측치: 579.2.

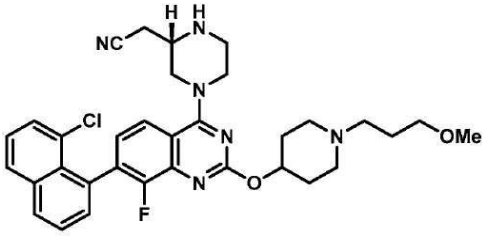
[0809] 

[0810] 중간체 43

[0811] *(1S,4S)-2-((R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-아민*

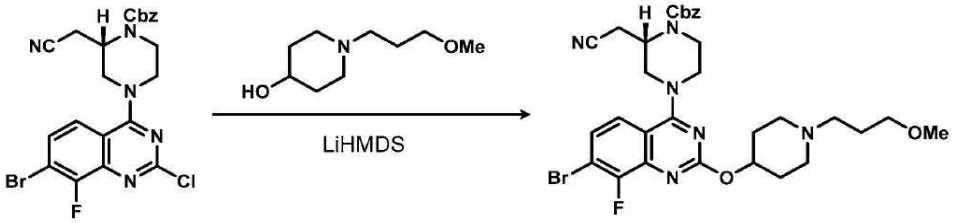
[0812] 

[0813] 6-((R)-4,6-디클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민, HCl (35 mg, 0.045 mmol) 및 tert-부틸 ((1S,4S)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일)카르바메이트 (11.42 mg, 0.054 mmol)를 합하고, DCM (0.5 mL)에 현탁시켰다. DIPEA (39 μl, 0.22 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 15분 동안 가열하였다. 트리에틸실란 (29 μl, 0.18 mmol) 및 TFA (0.5 mL)를 이 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 40℃에서 추가의 16시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 직접적으로 농축시키고, 조 잔사를 톨루엔 (3 x 1 mL)으로부터 공비혼합시켜 원하는 생성물을 조 오일로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{27}H_{31}ClF_4N_7O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 580.2; 실측치: 580.3.

[0814] 

[0815] 중간체 44

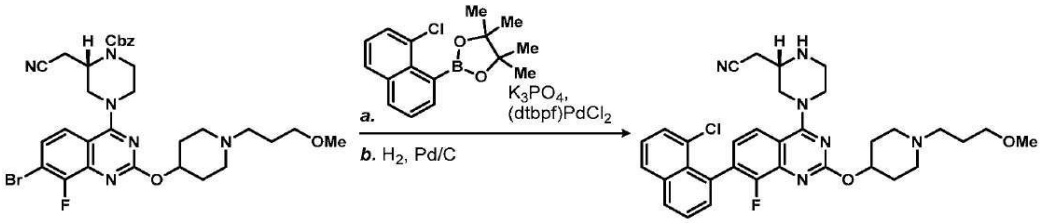
[0816] *(S)-2-(4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-(3-메톡시프로필)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0817] 

[0818] *단계 1: 벤질 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-((1-(3-메톡시프로필)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0819] (S)-4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.23 mmol) 및 1-(3-메톡시프로필)피페리딘-4-올 (40 mg, 0.23 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, LiHMDS 용액 (THF

중 1.0 M, 0.5 mL, 0.5 mmol)을 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (5 mL) 및 EtOAc (10 mL)로 켄칭하였다. 층들을 분리하고, 유기 상을 추가로 염수 (5 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 8% MeOH/DCM + 5% NH_4OH)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (81 mg, 0.12 mmol, 53%의 수율)을 연한 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{31}H_{36}BrFN_6O_4$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 655.2; 실측치: 655.4; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=9.3, 6.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 5H), 5.27 - 5.08 (m, 3H), 4.68 - 4.55 (m, 2H), 4.33 (br d, *J*=4.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 3H), 3.30 (br s, 1H), 3.10 - 2.94 (m, 2H), 2.94 - 2.74 (m, 2H), 2.57 - 2.43 (m, 2H), 2.29 - 2.08 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 2H).



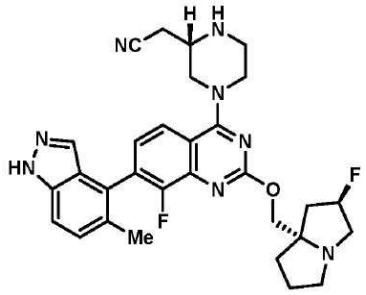
[0820]

[0821] *단계 2: 벤질 (S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-(3-메톡시프로필)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0822] 벤질 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-((1-(3-메톡시프로필)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (80 mg, 0.12 mmol) 및 2-(8-클로로나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (35 mg, 0.12 mmol)을 고체로서 합하고, 디옥산 (2 mL)에 용해시켰다. 인산칼륨 용액 (2.0 M, 0.18 mL, 1.0 mmol)을 첨가하고, 질소를 15분 동안 상기 용액을 통해 살포하였다. [1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), (dtbpf)$PdCl_2$ (4.0 mg, 6.1 μmol)를 고체로서 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (10 mL)로 희석시키고, 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 8% MeOH/DCM + 5% NH_4OH)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (30 mg, 0.04 mmol, %의 수율)을 황백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{41}H_{33}ClFN_6O_4$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 737.3; 실측치: 737.2.

[0823] *단계 3: (S)-2-(4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-(3-메톡시프로필)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

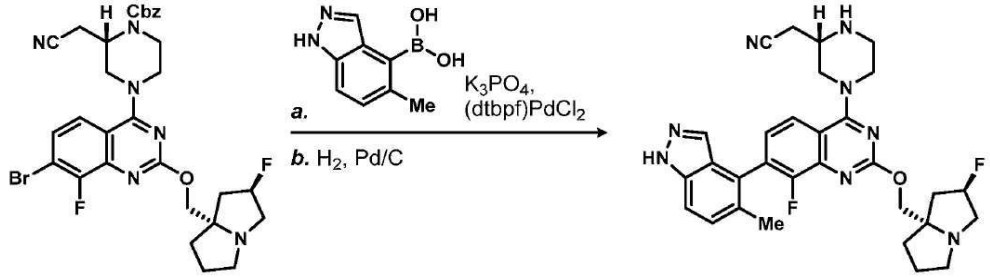
[0824] 벤질 (S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-(3-메톡시프로필)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (30 mg, 0.04 mmol)를 EtOH (10 mL)에 용해시키고, 탄소 상의 팔라듐 (10 wt.%, 43 mg, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 수소 가스를 상기 용액을 통해 버블링하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 (벌룬) 하에 1.5시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 Celite™ 패드를 통해 여과시키고 농축시켜 원하는 생성물을 제공하였으며, 이는 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{33}H_{37}ClFN_6O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 603.2; 실측치: 603.5; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.99 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.85 (br d, *J*=8.9 Hz, 2H) 7.77 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.55 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 5.29 - 5.19 (m, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.29 (br dd, *J*=15.3, 2.6 Hz, 2H), 4.15 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 3H), 3.36 - 3.34 (m, 2H), 3.24 - 3.08 (m, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 2H), 2.80 - 2.65 (m, 2H), 2.55 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.65 (m, 2H), 1.42 - 1.23 (m, 2H).



[0825]

[0826] 중간체 45

[0827] *2-((2S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*



[0828]

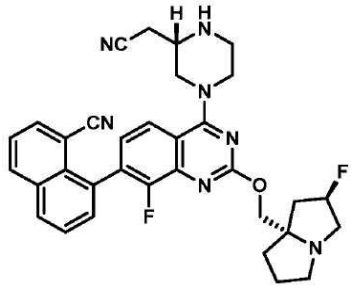
[0829] *단계 1: 벤질 (2S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0830] 벤질 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (70 mg, 0.11 mmol) 및 (5-메틸-1H-인다졸-4-일)보론산 (19 mg, 0.11 mmol)을 고체로서 합하고, 디옥산 (2 mL)에 용해시켰다. 인산칼륨 용액 (2.0 M, 0.16 mL, 0.33 mmol)을 첨가하고, 질소를 15분 동안 상기 용액을 통해 살포하였다. [1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), (dtbpf)$PdCl_2$ (4.0 mg, 6.1 μmol)를 고체로서 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (10 mL)로 희석시키고, 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 8% MeOH/DCM + 5% NH_4OH)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (39 mg, 0.06 mmol, 52%의 수율)을 황백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{38}H_{39}F_2N_8O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 693.3; 실측치: 693.5; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.55 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 7H), 5.31 (d, *J*=56.4 Hz, 1H), 5.22 - 5.17 (m, 2H), 4.60 - 4.53 (m, 2H), 4.50 - 4.41 (m, 2H), 4.33 - 4.23 (m, 2H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.27 - 2.12 (m, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H).

[0831] *단계 2: 2-((2S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

[0832] 벤질
(2S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (39 mg, 0.056 mmol)를 EtOH (10 mL)에 용해시키고, 탄소 상의 팔라듐 (10 wt.%, 59 mg, 0.056 mmol)을 첨가하였다. 수소 가스를 상기 용액을 통해 버블링하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 (벌룬) 하에 1.5시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 Celite™ 패드를 통해 여과시키고 농축시켜 원하는 생성물을 제공하였으며, 이는 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{30}H_{33}F_2N_8O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 559.3; 실측치: 559.4; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J*=8.6, 6.5, 1.9 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=55.8 Hz, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 1H),

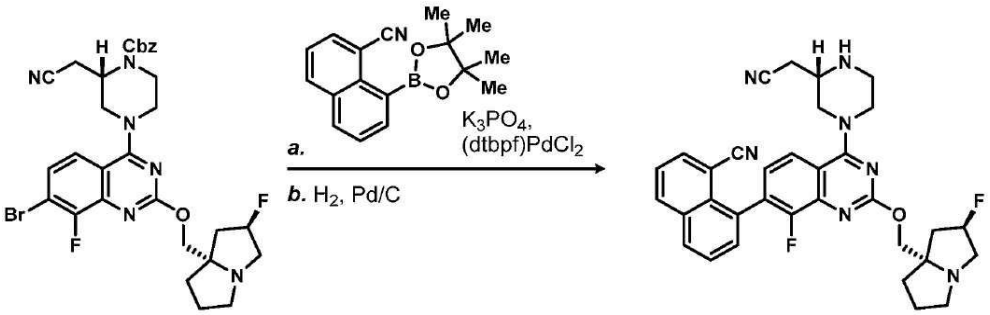
4.41 - 4.35 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 4.13 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.27 - 3.10 (m, 8H), 3.06 - 2.98 (m, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 1H).



[0833]

[0834] 중간체 46

[0835] *8-(4-((S)-3-(시아노메틸)피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-1-나프토니트릴*



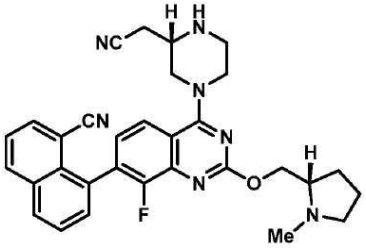
[0836]

[0837] *단계 1: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(7-(8-시아노나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0838] 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(7-(8-시아노나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (70 mg, 0.11 mmol) 및 8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-나프토니트릴 (31 mg, 0.11 mmol)을 고체로서 합하고, 디옥산 (2 mL)에 용해시켰다. 인산칼륨 용액 (2.0 M, 0.16 mL, 0.33 mmol)을 첨가하고, 질소를 15분 동안 상기 용액을 통해 살포하였다. [1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), (dtbpf)$PdCl_2$ (3.6 mg, 5.5 μmol)를 고체로서 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (10 mL)로 희석시키고, 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 8% MeOH/DCM + 5% NH_4OH)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (35 mg, 0.05 mmol, 45%의 수율)을 황백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{41}H_{38}F_2N_7O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 714.3; 실측치: 714.3.

[0839] *단계 2: 8-(4-((S)-3-(시아노메틸)피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-1-나프토니트릴의 제조*

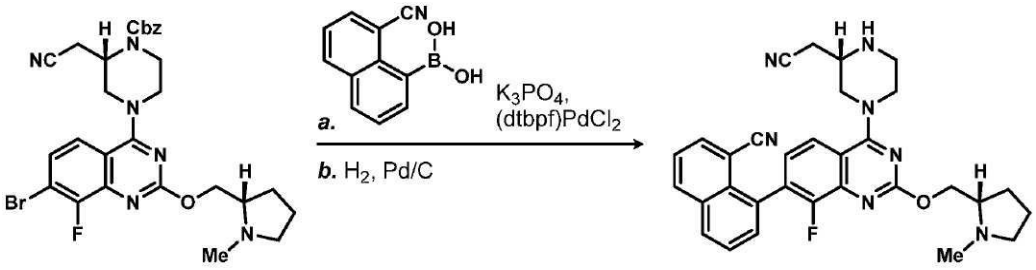
[0840] 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(7-(8-시아노나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (30 mg, 0.04 mmol)를 EtOH (10 mL)에 용해시키고, 탄소 상의 팔라듐 (10 wt.%, 45 mg, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 수소 가스를 상기 용액을 통해 버블링하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 (벌룬) 하에 1.5시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 Celite™ 패드를 통해 여과시키고 농축시켜 원하는 생성물을 제공하였으며, 이는 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{33}H_{32}F_2N_7O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 559.3; 실측치: 559.4.



[0841]

[0842] 중간체 47

[0843] *8-(4-((S)-3-(시아노메틸)피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-1-나프토니트릴*



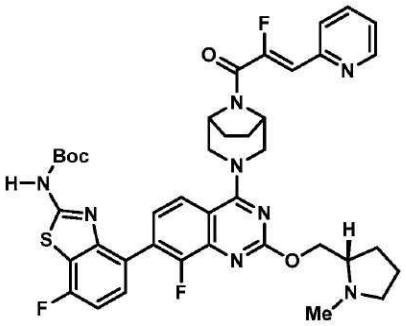
[0844]

[0845] *단계 1: 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(7-(8-시아노나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0846] 벤질 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (70mg, 0.12 mmol) 및 (8-시아노나프탈렌-1-일)보론산 (23 mg, 0.12 mmol)을 고체로서 합하고, 디옥산 (4 mL)에 용해시켰다. 인산칼륨 용액 (2.0 M, 0.18 mL, 0.35 mmol)을 첨가하고, 질소를 15분 동안 상기 용액을 통해 살포하였다. [1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), $(dtbpf)PdCl_2$ (3.8 mg, 5.9 μmol)를 고체로서 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (10 mL)로 희석시키고, 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 8% MeOH/DCM + 5% NH_4OH)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (40 mg, 0.06 mmol, 51%의 수율)을 황백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{39}H_{37}FN_7O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 670.3; 실측치: 670.5.

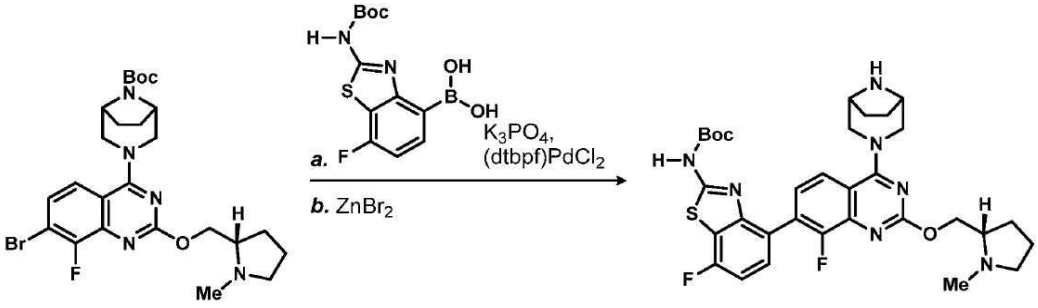
[0847] *단계 2: 8-(4-((S)-3-(시아노메틸)피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-1-나프토니트릴의 제조*

[0848] 벤질 (S)-2-(시아노메틸)-4-(7-(8-시아노나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (40 mg, 0.06 mmol)를 EtOH (10 mL)에 용해시키고, 탄소 상의 팔라듐 (10 wt.%, 64 mg, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 수소 가스를 상기 용액을 통해 버블링하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 (벌룬) 하에 1.5시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 Celite™ 패드를 통해 여과시키고 농축시켜 원하는 생성물을 제공하였으며, 이는 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용할 수 있었다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{31}H_{31}FN_7O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 536.3; 실측치: 536.4.

[0849] 

[0850] 중간체 48

[0851] *tert*-부틸 (7-플루오로-4-(8-플루오로-4-((1R,5S)-8-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트

[0852] 

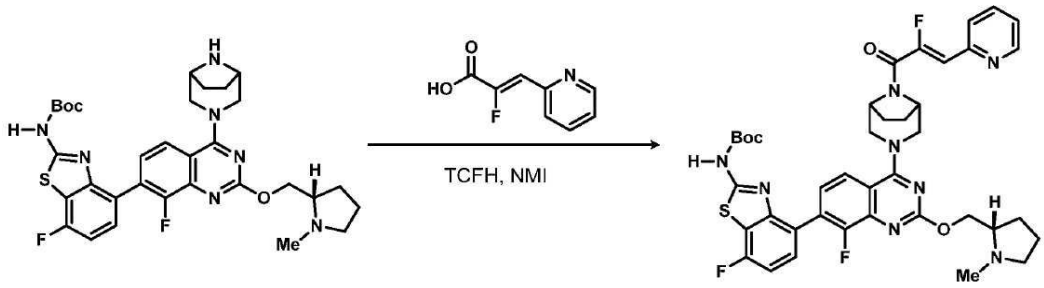
[0853] *단계 1: tert*-부틸 (1R,5S)-3-(7-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트의 제조

[0854] Tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-브로모-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (200mg, 0.36 mmol) 및 (2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)보론산 (113 mg, 0.36 mmol)을 고체로서 합하고, 디옥산 (5 mL)에 용해시켰다. 인산칼륨 용액 (2.0 M, 0.55 mL, 1.1 mmol)을 첨가하고, 질소를 15분 동안 상기 용액을 통해 살포하였다. [1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), (dtbpf)$PdCl_2$ (11.8 mg, 0.018 mmol)를 고체로서 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (10 mL)로 희석시키고, 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 8% MeOH/DCM + 5% NH_4OH)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (60 mg, 0.08 mmol, 22%의 수율)을 황백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{37}H_{45}F_2N_7O_5S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 738.3; 실측치: 738.6.

[0855] *단계 2: tert*-부틸 (4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트의 제조

[0856] Tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (60 mg, 0.08 mmol)를 DCM (5 mL)에 용해시키고, 브롬화아연 (37 mg, 0.16 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 40℃에서 3시간 동안 가열하였다. 물 (10 mL)을 첨가하여 반응물을 켄칭하고, 혼합물을 10분 동안 교반시켰다. EtOAc (10 mL)를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 합한 유기 상을 추가로 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 30 mm x 100 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 100% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/0% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로서 제공하였다 (30 mg, 0.05 mmol, 58%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{32}H_{38}F_2N_7O_3S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치:

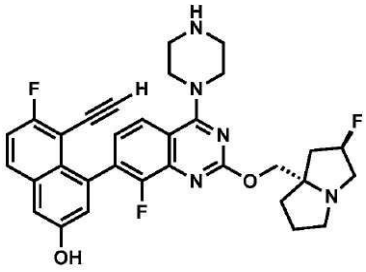
638.3; 실측치: 638.4; ^{1}H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.80 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=8.3, 5.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=8.5, 6.7 Hz, 1H), 7.17 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.54 (br s, 1H), 4.53 (br s, 1H), 4.51 (br d, *J*=13.3 Hz, 2H), 3.67 (br s, 2H), 3.62 (br d, *J*=12.7 Hz, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.97 - 1.92 (m, 5H), 1.90 - 1.82 (m, 5H), 1.56 (s, 9H).



[0857]

[0858] *단계 3: tert-부틸 (7-플루오로-4-(8-플루오로-4-((1R,5S)-8-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트의 제조*

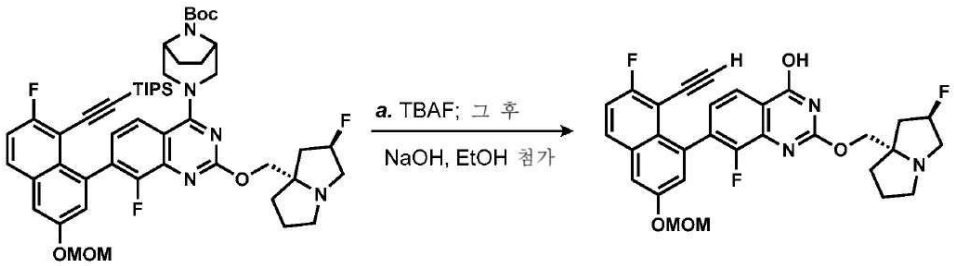
[0859] Tert-부틸 (4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트 (30 mg, 0.05 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (8 mg, 0.05 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (40 μL, 0.5 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (7 mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)을 첨가하고, 층들을 분리하였다. 유기 상을 염수 (5 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{40}H_{42}F_3N_8O_4S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 786.3; 실측치: 786.3.



[0860]

[0861] 중간체 49

[0862] *5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올*

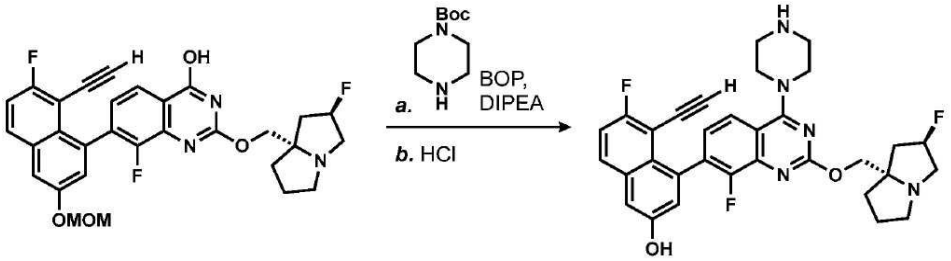


[0863]

[0864] *단계 1: 7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-올의 제조*

[0865] tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (WO2022/061251에 기술된 절차에 따라 제조, 430 mg, 0.58 mmol)를 THF (6 mL)에 용해시키고, TBAF

용액 (THF 중 1.0 M, 0.58 mL, 0.58 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시키고, 농축시켰다. 잔사를 EtOH (6 mL)에 녹이고, 수산화나트륨 용액 (1.0 M, 1.7 mL, 1.7 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 및 70℃에서 추가의 16시간 동안 가열하였다. EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)을 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (5 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (256 mg, 0.23 mmol, 40%의 수율)을 제공하였다; LC/MS (ESI) m/z: $C_{30}H_{27}F_3N_3O_4$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 550.2; 실측치: 550.1; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.82 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.53 (br t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 5.44 - 5.22 (m, 2H), 5.31 (d, *J*=56.7 Hz, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.40 - 3.23 (m, 1H), 3.25 - 3.01 (m, 3H), 2.84 (br d, *J*=5.8 Hz, 1H), 2.24 - 1.94 (m, 3H), 1.89 - 1.76 (m, 3H).



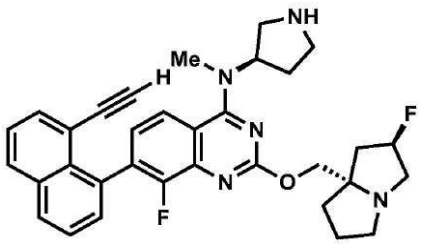
[0866]

[0867] *단계 2: tert-부틸 4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0868] 7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-올 (20 mg, 0.04 mmol)을 MeCN (0.5 mL)에 용해시켰다. Tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (14 mg, 0.07 mmol) 및 DIPEA (0.03 mL, 0.18 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 농축시키고, 조 잔사를 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{39}H_{43}F_3N_5O_5$에 대한 [M+H]+ 이론치: 718.3; 실측치: 718.2.

[0869] *단계 3: 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올의 제조*

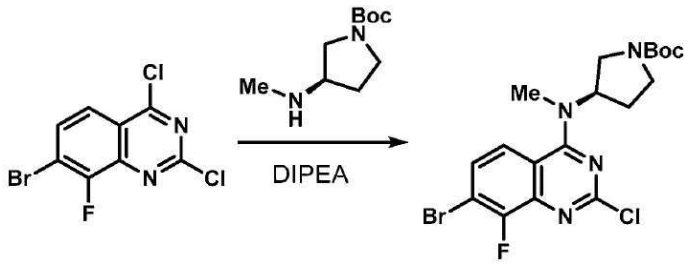
[0870] tert-부틸 4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (26 mg, 0.04 mmol)를 디옥산 (0.5 mL) 및 메탄올 (0.5 mL)에 용해시켰다. HCl 용액 (디옥산 중 4.0 M, 0.1 mL, 0.4 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 94% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/6% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 비스 TFA 염으로서 제공하였다 (21.1 mg, 0.03 mmol, 73%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{32}H_{31}F_3N_5O_2$에 대한 [M+H]+ 이론치: 574.2; 실측치: 574.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 - 9.03 (m, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.56 (d, J=52.2 Hz, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 4H), 3.88 - 3.72 (m, 3H), 3.53 - 3.42 (m, 5H), 3.42 - 3.27 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 1H).



[0871]

[0872] 중간체 50

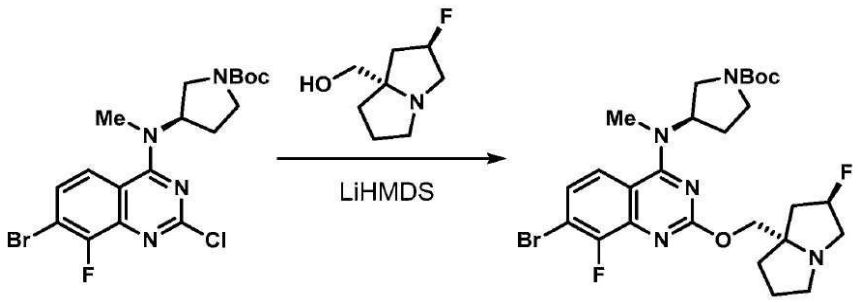
[0873] *7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-((R)-피롤리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민*



[0874]

[0875] *단계 1: tert-부틸 (R)-3-((7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

[0876] 7-브로모-2,4-디클로로-8-플루오로퀴나졸린 (450 mg, 1.52 mmol)을 DCM (5 mL)에 현탁시키고, 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. DIPEA (0.40 mL, 2.28 mmol), 이어서 tert-부틸 (R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (335 mg, 1.67 mmol)를 첨가하고, 상기 용액을 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨 후 직접적으로 농축시켜 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{18}H_{22}BrClFN_4O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 459.1; 실측치: 459.0.

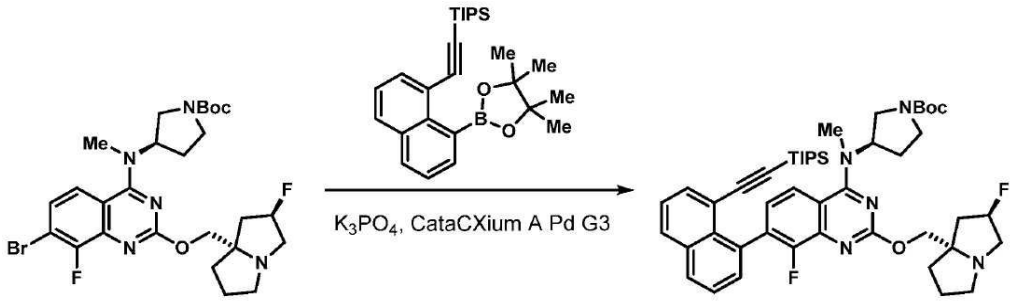


[0877]

[0878] *단계 2: tert-부틸 (R)-3-((7-브로모-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

[0879] ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올 (242 mg, 1.52 mmol)을 THF (5.0 mL)에 용해시키고, LiHMDS 용액 (THF 중 1.0 M, 3.8 mL, 3.8 mmol)을 적가하였다. 5분 동안 교반시킨 후, tert-부틸 (R)-3-((7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (700 mg, 1.52 mmol)를 고체로서 첨가하고, 반응 혼합물을 65℃에서 48시간 동안 가열하였다.

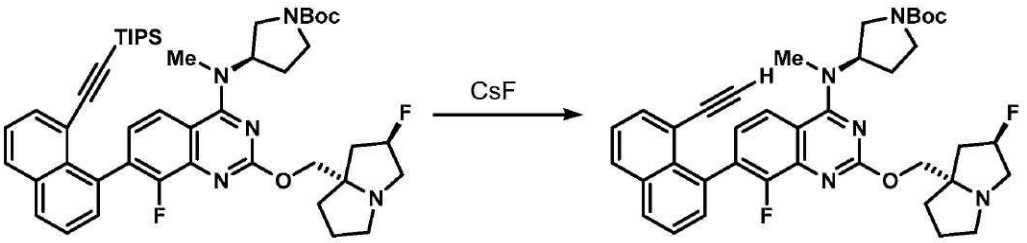
[0880] 반응 혼합물을 직접적으로 농축시키고, 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 100% EtOAc + 5% Et_3N/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (500 mg, 0.858 mmol, 두 단계에 걸쳐 56.4%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{26}H_{35}BrClF_2N_5O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 582.2; 실측치: 582.2; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (dd, *J*=9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=9.0, 6.3 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=53.8 Hz, 1H), 5.13 - 5.04 (m, 1H), 4.26 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 4.15 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.72 - 3.56 (m, 1H), 3.50 - 3.30 (m, 2H), 3.28 - 3.14 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.29 - 2.10 (m, 5H), 1.98 - 1.83 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).



[0881]

[0882] *단계 3: tert-부틸 (R)-3-((8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

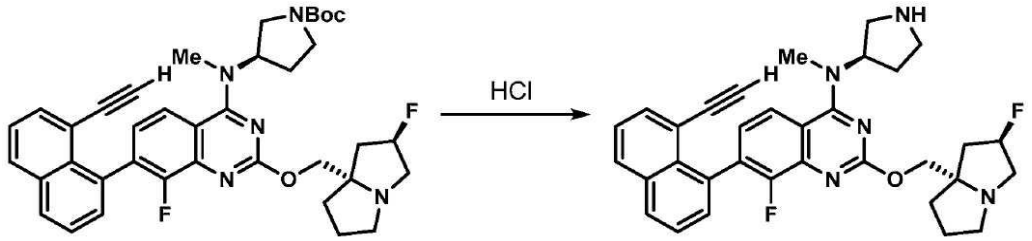
[0883] tert-부틸 (S)-3-((7-브로모-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.086 mmol), 트리이소프로필((8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)실란 (37 mg, 0.086 mmol), 및 메탄술포나토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물 (cataCXium A Palladacycle Gen3) (3.1 mg, 4.3 μmol)을 고체로서 마이크로웨이브 바이알에서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 공정을 3회 수행하였다. 탈기된 디옥산 (2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 직접적으로 농축시키고, 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0→ 10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (65 mg, 0.080 mmol, 93%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{47}H_{62}F_2N_5O_3Si$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 810.5; 실측치: 810.9; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 5.32 (d, *J*=55.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.14 (m, 2H), 3.97 - 3.60 (m, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 3H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.51 - 2.12 (m, 6H), 2.09 - 1.85 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.49 - 1.48 (m, 3H), 0.95 - 0.86 (m, 18H), 0.63 - 0.52 (m, 3H).



[0884]

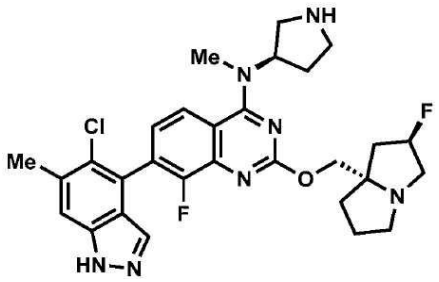
[0885] *단계 4: tert-부틸 (R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

[0886] tert-부틸 (S)-3-((8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (60 mg, 0.074 mmol)를 DMF (2 mL)에 용해시키고, 플루오르화세슘 (34 mg, 0.22 mmol)을 고체로서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 현탁액을 실온까지 냉각시키고, EtOAc (5 mL) 및 물 (5 mL)로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 유기 상을 추가로 염수 (5 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{38}H_{42}F_2N_5O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 654.3 실측치: 654.4.

[0887] 

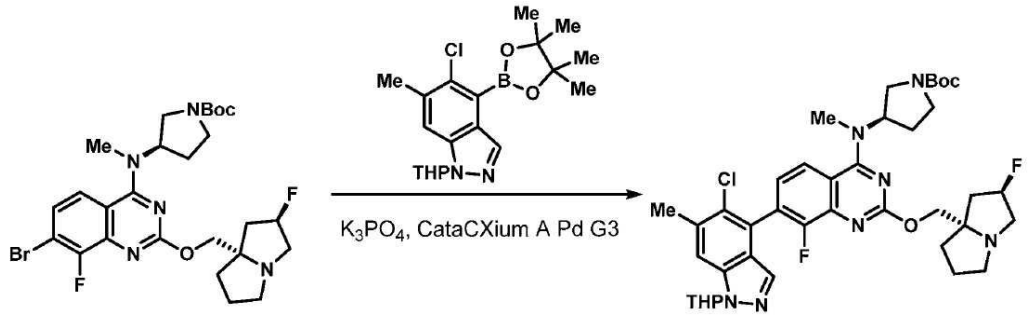
[0888] *단계 5: 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-((R)-피롤리딘-3-일)피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민의 제조*

[0889] tert-부틸 (S)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로-테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (48 mg, 0.073 mmol)를 DMF (0.5 mL)에 용해시키고, HCL의 용액 (디옥산 중 4.0 M, 0.25 mL, 1.0 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 직접적으로 농축시키고, 조 잔사를 DCM (2 x 5 mL)으로부터 증발시켜 원하는 생성물을 그의 HCl 염으로서 제공하였다 (40 mg, 0.068 mmol, 두 단계에 걸쳐 92%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{33}H_{34}F_2N_5O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 554.3; 실측치: 554.2.

[0890] 

[0891] 중간체 51

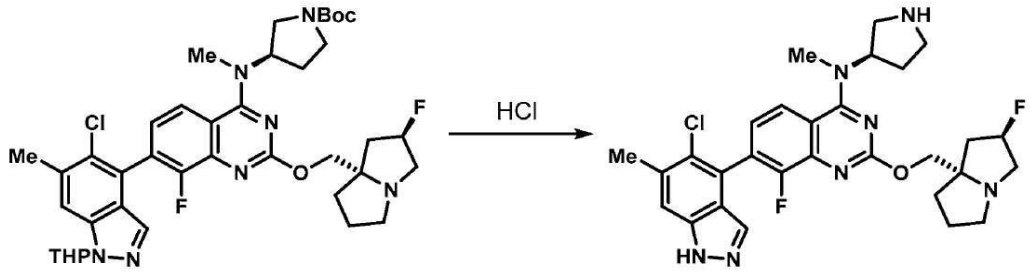
[0892] *7-(5-클로로-6-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-((R)-피롤리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민*

[0893] 

[0894] *단계 1: tert-부틸 (3R)-3-((7-(5-클로로-6-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조*

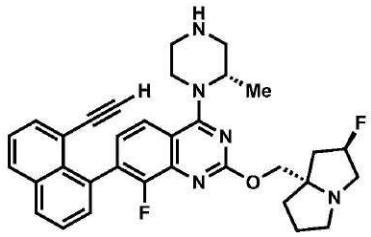
[0895] tert-부틸 (S)-3-((7-브로모-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.086 mmol), 5-클로로-6-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸 (구매가능, 32 mg, 0.086 mmol), 및 메탄술포나토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물 (cataCXium A Palladacycle Gen3) (3.1 mg, 4.3 μmol)을 고체로서 마이크로웨이브 바이알에서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 공정을 3회 수행하였다. 탈기된 디옥산 (2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 직접적으로 농축시키고, 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0→ 8% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (51 mg, 0.067 mmol, 79%의

수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{39}H_{49}ClF_2N_7O_4$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 752.3; 실측치: 752.3.

[0896] 

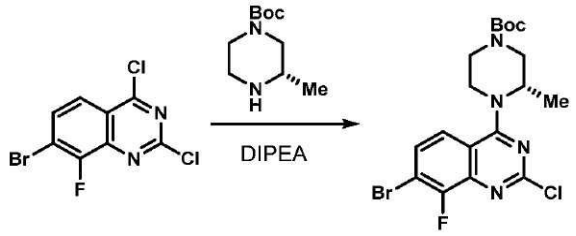
[0897] *단계 2: 7-(5-클로로-6-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-((R)-피롤리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조*

[0898] tert-부틸 (3S)-3-((7-(5-클로로-6-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (51 mg, 0.067 mmol)를 디옥산 (0.5 mL)에 용해시키고, HCL의 용액 (디옥산 중 4.0 M, 0.25 mL, 1.0 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 직접적으로 농축시키고, 조 잔사를 DCM (2 x 5 mL)으로부터 증발시켜 원하는 생성물을 그의 HCl 염으로서 제공하였다 (30 mg, 0.046 mmol, 69%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{29}H_{33}ClF_2N_7O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 568.2; 실측치: 568.2.

[0899] 

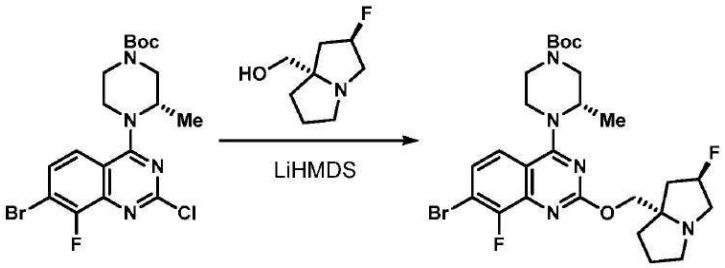
[0900] 중간체 52

[0901] *7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린*

[0902] 

[0903] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

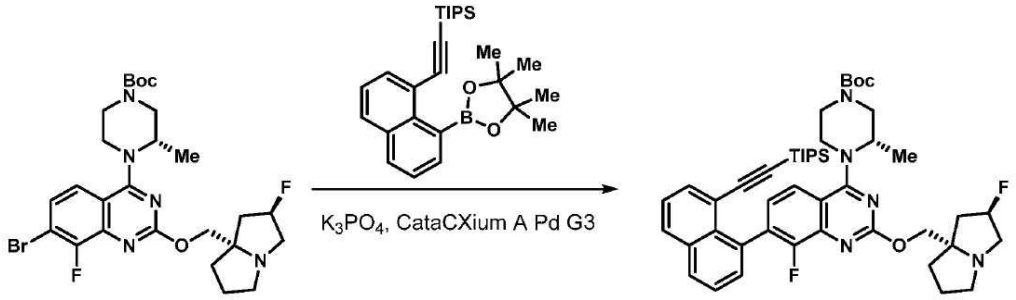
[0904] 7-브로모-2,4-디클로로-8-플루오로퀴나졸린 (500 mg, 1.69 mmol)을 디옥산 (15 mL)에 용해시켰다. DIPEA (0.9 mL, 5.1 mmol)를 적가하고, 이어서 tert-부틸 (S)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (340 mg, 1.69 mmol)가 뒤따랐다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 농축시키고, 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (5 → 50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (701 mg, 1.53 mmol, 90%의 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{18}H_{22}BrClFN_4O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 459.1; 실측치: 459.1; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (dd, *J*=9.1, 6.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=9.1, 0.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.30 - 3.82 (m, 3H), 3.69 - 3.53 (m, 1H), 3.37 - 2.86 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.44 (d, *J*=6.8 Hz, 3H).



[0905]

[0906] *단계 2: tert-부틸 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

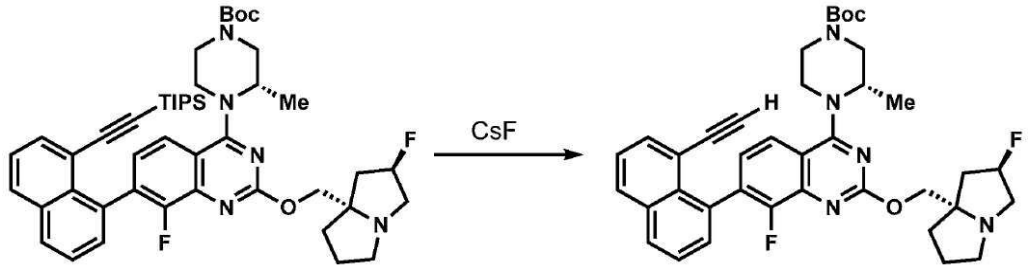
[0907] tert-부틸 (S)-4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 1.09 mmol) 및 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올, HCl 염 (234 mg, 1.20 mmol)을 THF (12 mL)에 용해시키고, LiHMDS 용액 (THF 중 1.0 M, 2.4 mL, 2.4 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 부분적으로 농축시키고, 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (50 → 100% EtOAc + 5% Et_3N/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (415 mg, 0.71 mmol, 66%의 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{26}H_{35}BrF_2N_5O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 582.2; 실측치: 582.1; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (dd, *J*=9.0, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=9.0, 6.4 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=54.6 Hz, 1H), 4.79 - 4.69 (m, 1H), 4.27 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.20 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.30 - 3.13 (m, 5H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.39 - 2.09 (m, 3H), 2.02 - 1.85 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.40 (d, *J*=6.7 Hz, 3H).



[0908]

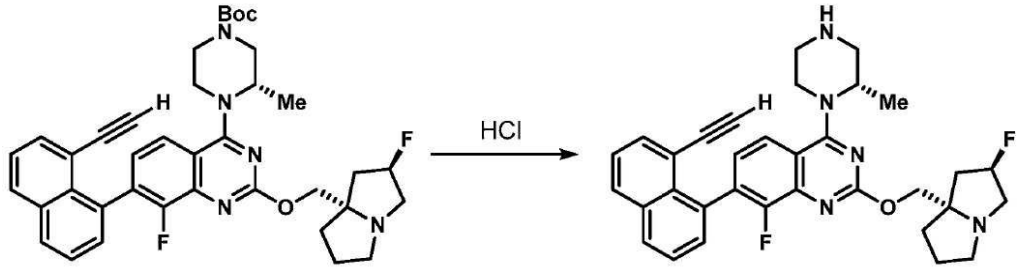
[0909] *단계 3: tert-부틸 (S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0910] tert-부틸 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.258 mmol), 트리이소프로필((8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)실란 (112 mg, 0.26 mmol), 및 메탄술포나토(디아다만틸-n-부틸포스피노)-2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, [cataCXium A Palladacycle Gen. 3] (9.4 mg, 0.013 mmol)을 고체로서 마이크로웨이브 바이알에서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 공정을 3회 수행하였다. 탈기된 디옥산 (2 mL) 및 인산칼륨 용액 (물 중 2.0 M, 390 μL, 0.77 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 직접적으로 농축시키고, 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 → 10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (190 mg, 0.024 mmol, 91%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{47}H_{62}F_2N_5O_3Si$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 810.5; 실측치: 810.3; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 5.30 (d, *J*=55.0 Hz, 1H), 4.96 - 4.87 (m, 1H), 4.34 - 4.07 (m, 4H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 1H), 3.28 - 3.13 (m, 5H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.40 - 2.12 (m, 3H), 2.10 - 1.93 (m, 3H), 1.54 (d, *J*=6.7 Hz, 1.5H), 1.52 - 1.49 (m, 9H), 1.37 (d, *J*=6.6 Hz, 1.5H), 0.93 - 0.85 (m, 18H), 0.59 - 0.50 (m, 3H).

[0911] 

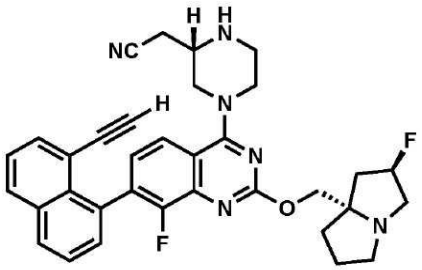
[0912] *단계 4: tert-부틸 (S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0913] tert-부틸 (S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (190 mg, 0.235 mmol)를 DMF (3 mL)에 용해시키고, 플루오르화세슘 (107 mg, 0.70 mmol)을 고체로서 첨가하였다. 혼합물을 60 ℃에서 1시간 동안 가열하였다. 현탁액을 실온까지 냉각시키고, EtOAc (10 mL) 및 물 (5 mL)로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 유기 상을 추가로 염수 (5 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{38}H_{42}F_2N_5O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 654.3; 실측치: 654.5.

[0914] 

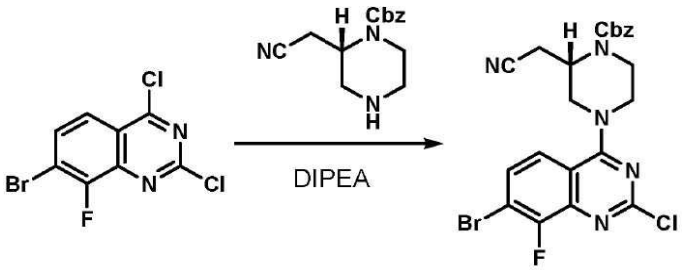
[0915] *단계 5: 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린의 제조*

[0916] tert-부틸 (S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (140 mg, 0.214 mmol)를 디옥산 (1.0 mL)에 용해시키고, HCL의 용액 (디옥산 중 4.0 M, 0.25 mL, 1.0 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 직접적으로 농축시키고, 조 잔사를 DCM (2 x 5 mL)으로부터 증발시켜 원하는 생성물을 그의 HCl 염으로서 제공하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{33}H_{34}F_2N_5O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 554.3; 실측치: 554.2.

[0917] 

[0918] 중간체 53

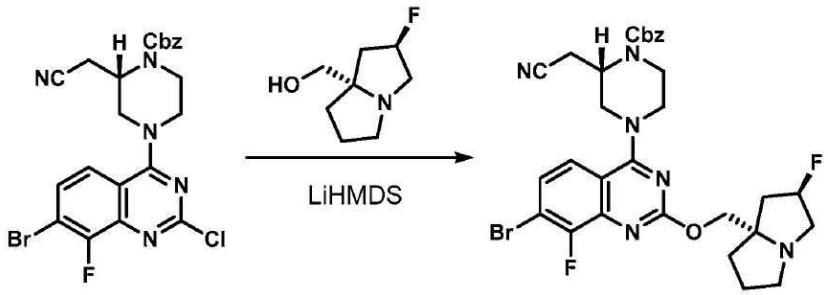
[0919] *2-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*



[0920]

[0921] *단계 1: 벤질 (S)-4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

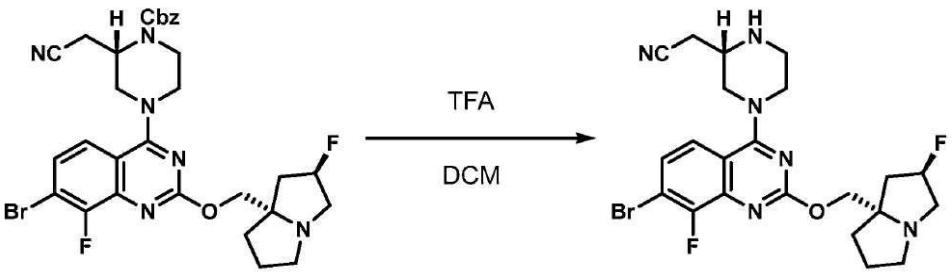
[0922] 7-브로모-2,4-디클로로-8-플루오로퀴나졸린 (500 mg, 1.69 mmol)을 디옥산 (15 mL)에 용해시켰다. DIPEA (0.9 mL, 5.1 mmol)를 적가하고, 이어서 tert-부틸 벤질 (S)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (438 mg, 1.69 mmol)가 뒤따랐다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 농축시키고, 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (5 → 50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (790 mg, 1.53 mmol, 90%의 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{22}H_{19}BrClFN_5O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 518.0; 실측치: 518.1; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (dd, *J*=9.2, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*=9.2, 6.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 5H), 5.24 - 5.14 (m, 2H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 2H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.05 - 2.88 (m, 2H).



[0923]

[0924] *단계 2: 벤질 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

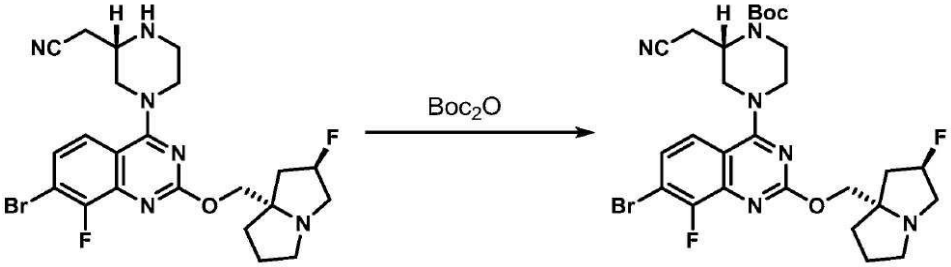
[0925] 벤질 (S)-4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)-피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.23 mmol) 및 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올, HCl 염 (50 mg, 0.25 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, LiHMDS 용액 (THF 중 1.0 M, 0.51 mL, 0.51 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 부분적으로 농축시키고, 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (50 → 100% EtOAc + 5% Et_3N/헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (90 mg, 0.14 mmol, 61%의 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{30}H_{32}BrF_2N_6O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 641.2; 실측치: 641.3; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.72 (dd, *J*=9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=9.0, 6.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 5H), 5.30 (d, *J*=54.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 2H), 4.28 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.23 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 4H), 3.06 - 2.94 (m, 3H), 2.39 - 2.09 (m, 3H), 2.02 - 1.85 (m, 3H).



[0926]

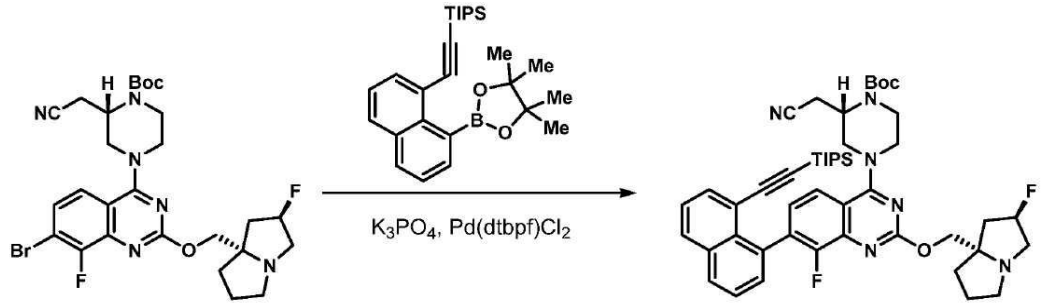
[0927] *단계 3: 2-((S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

[0928] 벤질 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.156 mmol)를 마이크로웨이브 바이알에 넣고, DCM (1 mL) 및 TFA (0.25 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 90℃에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 직접적으로 농축시키고, 잔사를 DCM (3 x 5 mL)으로부터 증발시켰다. 조 물질을 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{22}H_{26}BrF_2N_6O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 507.1; 실측치: 507.1.

[0929] 

[0930] *단계 4: tert-부틸 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

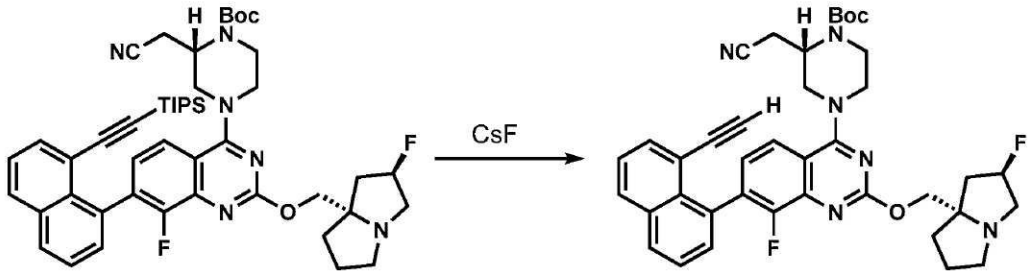
[0931] 2-((S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (110 mg, 0.217 mmol)을 DCM (15 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민 (0.09 mL, 0.65 mmol), 이어서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (0.08 mL, 0.325 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 농축시키고, 조 잔사를 직접적으로 컬럼 크로마토그래피 (0 → 8% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (85 mg, 0.140 mmol, 65%의 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{27}H_{34}BrF_2N_6O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 607.1; 실측치: 607.3; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (dd, *J*=9.0, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=9.0, 6.4 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=53.3 Hz, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 2H), 4.29 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.23 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 4H), 3.06 - 2.84 (m, 3H), 2.37 - 2.11 (m, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 3H), 1.51 (s, 9H).

[0932] 

[0933] *단계 5: tert-부틸 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

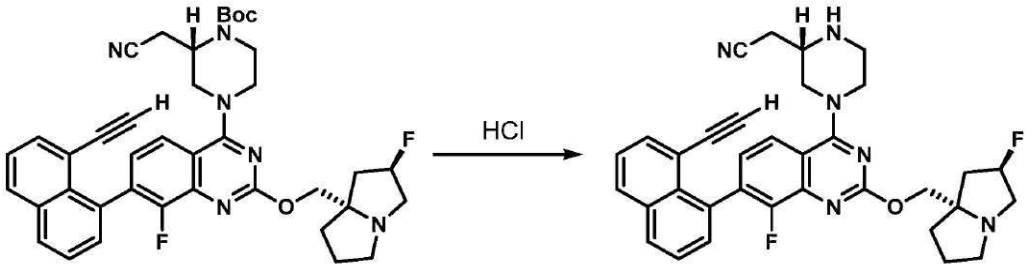
[0934] tert-부틸 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (70 mg, 0.115 mmol), 트리이소프로필((8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)실란 (50 mg, 0.12 mmol), 및 [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) (3.8 mg, 5.8 μmol)을 고체로서 마이크로웨이브 바이알에서 합하였다. 바이알을 밀봉하였다. 대기를 배기시키고 질소로 대체하였다. 이 공정을 3회 수행하였다. 탈기된 디옥산 (5 mL) 및 인산칼륨 용액 (물 중 2.0 M, 170 μL, 0.35 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 직접적으로 농축시키고, 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (0 →

8% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (190 mg, 0.024 mmol, 91%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{48}H_{61}F_2N_6O_3Si$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 835.4; 실측치: 835.4; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 5.30 (d, *J*=53.3 Hz, 1H), 4.78 - 4.69 (m, 1H), 4.56 - 4.34 (m, 2H), 4.34 - 4.02 (m, 4H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 4H), 3.11 - 2.85 (m, 3H), 2.47 - 2.12 (m, 3H), 2.04 - 1.87 (m, 3H), 1.55 - 1.49 (m, 9H), 0.92 - 0.84 (m, 18H), 0.61 - 0.51 (m, 3H).

[0935] 

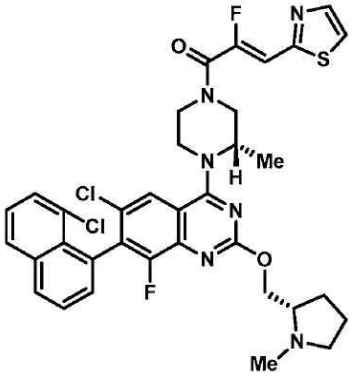
[0936] *단계 6: tert-부틸 (S)-2-(시아노메틸)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0937] tert-부틸 (S)-2-(시아노메틸)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.060 mmol)를 DMF (3 mL)에 용해시키고, 플루오르화세슘 (27 mg, 0.18 mmol)을 고체로서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 현탁액을 실온까지 냉각시키고, EtOAc (10 mL) 및 물 (5 mL)로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 유기 상을 추가로 염수 (5 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 잔사를 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{39}H_{41}F_2N_6O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 679.3; 실측치: 679.3.

[0938] 

[0939] *단계 7: 2-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴의 제조*

[0940] tert-부틸 (S)-2-(시아노메틸)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (40 mg, 0.059 mmol)를 디옥산 (1.0 mL)에 용해시키고, HCL의 용액 (디옥산 중 4.0 M, 1.0 mL, 4.0 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 직접적으로 농축시키고, 조 잔사를 DCM (3 x 5 mL)으로부터 증발시켜 원하는 생성물을 그의 HCl 염으로서 제공하였다 (정량적 수율이 추정됨). LC/MS (ESI) m/z: $C_{34}H_{33}F_2N_6O$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 579.3; 실측치: 579.4.

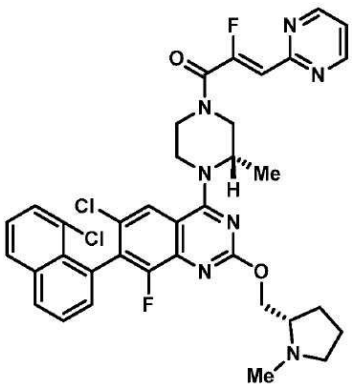


[0941]

[0942] 실시예 1

[0943] *(Z)-1-((3S)-4-(6-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[0944] 6-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린 (중간체 1, 14 mg, 0.025 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 22 mg, 0.13 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.4 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (20 μL, 0.25 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (35 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 72% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/28% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염 (8 mg, 0.009 mmol, 34%의 수율)으로서 황백색 고체로서 제공하였으며, 이는 2가지 회전장애이성질체들의 혼합물이다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{35}H_{33}Cl_2F_2N_6O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 709.2; 실측치: 709.0. NMR: *스펙트럼은 회전장애이성질체들의 혼합물이며; 물 신호 억제 방법을 사용하였다* ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 - 8.18 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 7.85 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.10 (d, *J*=37.6 Hz, 1H), 4.93 - 4.80 (m, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.35 - 4.11 (m, 2H), 3.88 - 3.56 (m, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 3H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 3H).



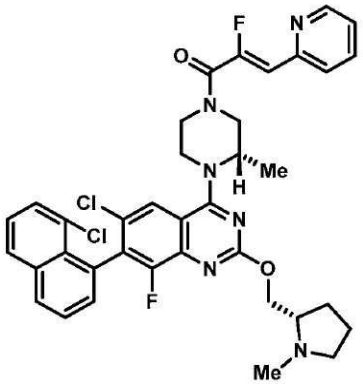
[0945]

[0946] 실시예 2

[0947] *(Z)-1-((3S)-4-(6-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[0948] 6-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린 (중간체 1, 14 mg, 0.025 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산 (중간체 26, 22 mg, 0.13 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.4 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (20 μL, 0.25 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (35 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다.

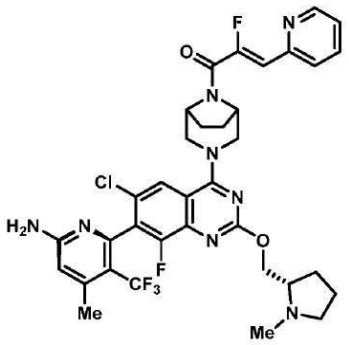
반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 77% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/23% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 2가지 회전장애이성질체들의 혼합물로서 제공하였다 (5.8 mg, 0.006 mmol, 25%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{36}H_{34}Cl_2F_2N_7O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 704.2; 실측치: 704.1. NMR: *스펙트럼은 회전장애이성질체들의 혼합물이며; 물 신호 억제 방법을 사용하였다* ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.58 - 7.58 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.45 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=35.2 Hz, 1H), 4.96 - 4.80 (m, 1H), 4.79 - 4.69 (m, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 4.39 - 4.04 (m, 3H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 3.00 - 2.91 (m, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.44 - 1.35 (m, 3H).

[0949] 

[0950] 실시예 3

[0951] *(Z)-1-((3S)-4-(6-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[0952] 6-클로로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린 (중간체 1, 14 mg, 0.025 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 27, 22 mg, 0.13 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.4 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (20 μL, 0.25 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (35 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 81% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/19% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 회전장애이성질체들의 혼합물로서 제공하였다. 키랄 SFC를 사용한 두 번째 정제 (컬럼: Chiralcel OD-H, 30 mm x 250 mm, 5 μm 입자; 유량: 100 mL/분; 컬럼 온도: 40℃, 등용매: 80% CO_2:20% MeOH + 0.1% NH_4OH; λ = 254 nm)에 의해 절대 입체화학이 알려지지 않은 단일 회전장애 이성질체인 원하는 화합물을 비스-TFA 염 (1.3 mg, 0.001 mmol, 6%의 수율)으로 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{37}H_{35}Cl_2F_2N_6O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 702.9; 실측치: 702.9.

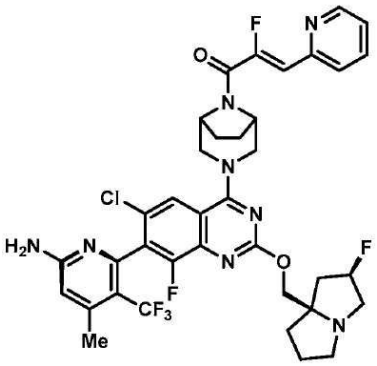


[0953]

[0954] 실시예 4

[0955] *(Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[0956] (5M)-6-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (중간체 6, 3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 27, 4 mg, 0.026 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (4 μL, 0.05 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (7.3 mg, 0.026 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 77% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/23% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 단일 회전장애이성질체로서 제공하였다 (2.7 mg, 0.004 mmol, 72%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{35}H_{35}ClF_5N_8O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 729.2; 실측치: 729.1. NMR: *물 신호 억제 방법을 사용하였다* ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=8.0, 7.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=7.0, 5.0 Hz, 1H), 6.83 (br s, 2H), 6.81 (d, *J*=37.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 2H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 3.87 - 3.56 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.47 - 2.24 (m, 6H), 2.04 - 1.82 (m, 4H), 1.81 - 1.63 (m, 4H).



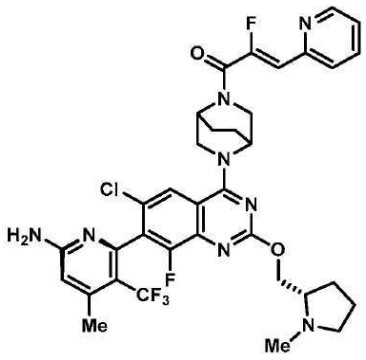
[0957]

[0958] 실시예 5

[0959] *(Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[0960] (5M)-6-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (중간체 9, 3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 27, 4 mg, 0.026 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (4 μL, 0.05 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메

틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (7 mg, 0.026 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 74% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/26% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 단일 회전장애이성질체로서 제공하였다 (3.5 mg, 0.005 mmol, 94%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{37}H_{36}ClF_6N_8O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 773.3; 실측치: 773.1. NMR: *물 신호 억제 방법을 사용하였다;* ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.0, 7.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=7.0, 5.0 Hz, 1H), 6.84 (br s, 1H), 6.82 (d, J=37.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.56 - 5.33 (m, 1H), 4.85 - 4.73 (m, 2H), 4.66 - 4.50 (m, 1H), 4.47 - 4.28 (m, 1H), 3.86 - 3.54 (m, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 3H), 2.23 - 1.71 (m, 8H).

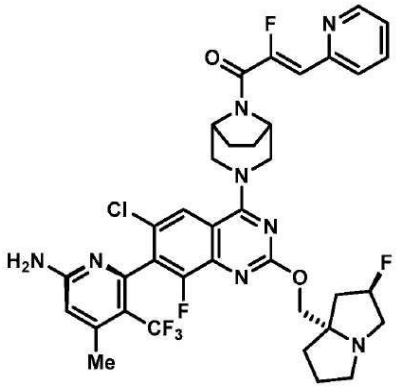


[0961]

[0962] 실시예 6

[0963] *(Z)-1-(5-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄-2-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[0964] (5M)-6-(4-(2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (중간체 7, 3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 27, 4 mg, 0.026 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (4 μL, 0.05 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (7.3 mg, 0.026 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 74% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/26% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (1.1 mg, 0.001 mmol, 29%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{35}H_{35}ClF_5N_8O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 729.2; 실측치: 729.1. NMR: *스펙트럼은 부분입체이성질체 (C4 아민)의 존재로 인해 복잡해지며; 물 신호 억제 방법을 사용하였다* ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 - 8.62 (m, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.78 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.38 (br d, *J*=4.4 Hz, 1H), 6.85 (br s, 2H), 6.61 (d, *J*=39.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.13 - 4.98 (m, 1H), 4.69 - 4.43 (m, 3H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 3H), 2.29 - 2.03 (m, 3H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.70 (m, 3H).

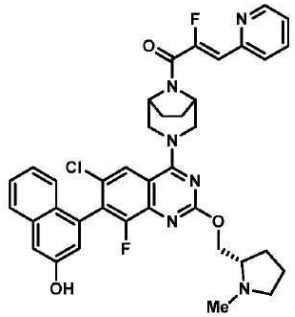


[0965]

[0966] 실시예 7

[0967] *(Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[0968] (5M)-6-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (중간체 10, 3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 27, 4 mg, 0.026 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (4 μL, 0.055 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (7 mg, 0.026 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 72% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/28% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (1.4 mg, 0.002 mmol, 38%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{37}H_{36}ClF_6N_8O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 773.2; 실측치: 773.2. NMR: *물 신호 억제 방법을 사용하였다* ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=7.8, 7.0 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.81 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=7.1, 5.3 Hz, 1H), 6.83 (br s, 2H), 6.82 (d, *J*=37.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.63 - 5.43 (m, 1H), 4.85 - 4.75 (m, 2H), 4.71 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.35 (m, 2H), 3.87 - 3.53 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.40 - 2.34 (m, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.81 (m, 4H), 1.79 - 1.69 (m, 1H).



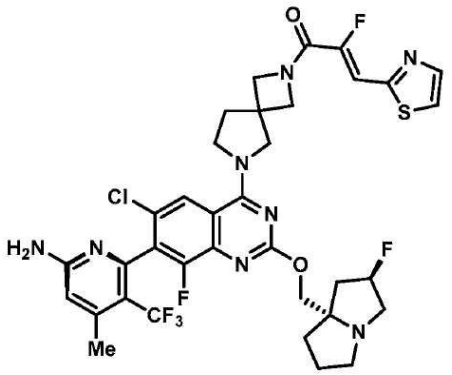
[0969]

[0970] 실시예 8

[0971] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(6-클로로-8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[0972] 5-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올 (중간체 8, 3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 27, 4.6 mg, 0.027 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (4 μL, 0.25 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (7.7 mg, 0.026 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (100 μL)을

첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 77% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/23% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 2가지 회전장애이성질체들의 혼합물로서 제공하였다 (2.4 mg, 0.003 mmol, 62%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{38}H_{36}ClF_2N_6O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 697.2; 실측치: 697.1. NMR: *스펙트럼은 부분입체이성질체들의 존재로 인해 복잡해지며; 물 신호 억제 방법을 사용하였다* ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.66 (br d, J=4.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.29 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.06 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J=38.0 Hz, 1H), 4.85 - 4.76 (m, 2H), 4.62 - 4.51 (m, 2H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 3.84 - 3.66 (m, 1H), 3.44 - 3.31 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 3H), 1.78 - 1.62 (m, 3H).

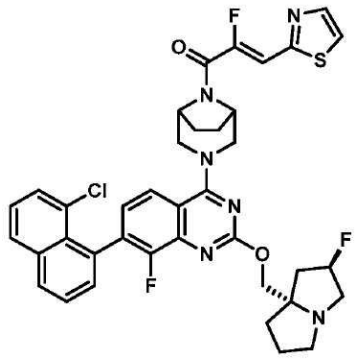


[0973]

[0974] 실시예 9

[0975] *(Z)-1-(6-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[0976] (5M)-6-(6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (중간체 24-1, 3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 2.5 mg, 0.014 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (2 μL, 0.029 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4 mg, 0.014 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 77% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/23% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (1.7 mg, 0.002 mmol, 45%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{35}H_{34}ClF_6N_8O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 779.2; 실측치: 779.0. NMR: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.15 (d, *J*=36.3 Hz, 1H), 6.76 (br s, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.50 - 5.31 (m, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.35 (br d, *J*=1.2 Hz, 3H), 2.33 - 2.21 (m, 4H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.83 (m, 3H).

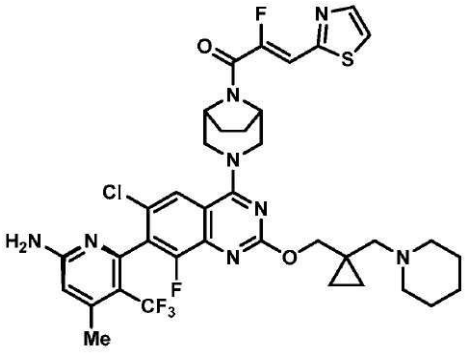


[0977]

[0978] 실시예 10

[0979] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[0980] 4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린 (중간체 16, 3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 2.5 mg, 0.016 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (2.5 μL, 0.031 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4 mg, 0.016 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접 적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 66% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/34% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (1.7 mg, 0.002 mmol, 44%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{38}H_{35}ClF_3N_6O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 731.2; 실측치: 730.9. NMR: *이 스펙트럼은 NMR 시간 척도에서 전환되지 않는 (그러나 키랄 크로마토그래피에서 분리되지 않는) 회전장애이성질체들의 존재로 인해 복잡해졌다.* ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 - 8.12 (m, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.19 (d, *J*=36.6 Hz, 1H), 5.35 - 5.18 (m, 1H), 4.83 - 4.74 (m, 2H), 4.51 (br d, *J*=12.9 Hz, 1H), 4.44 (br d, *J*=12.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J*=10.3, 2.0 Hz, 1H), 4.02 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.13 - 2.99 (m, 3H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.19 - 1.90 (m, 5H), 1.89 - 1.67 (m, 5H).



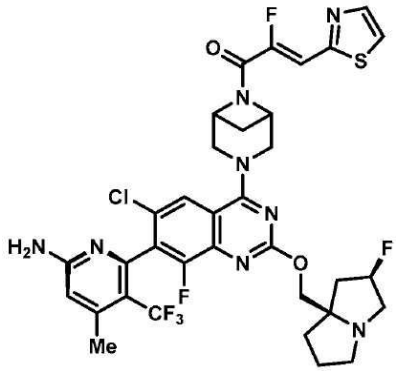
[0981]

[0982] 실시예 11

[0983] *(Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((1-(피페리딘-1-일메틸)시클로프로필)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[0984] (5M)-6-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((1-(피페리딘-1-일메틸)시클로프로필)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (중간체 12, 3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 2.5 mg, 0.014 mmol)을 고체로서 합하고, DMF

(0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (2 μL, 0.028 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4 mg, 0.014 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 74% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/26% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (3.5 mg, 0.004 mmol, 93%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{37}H_{39}ClF_5N_8O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 731.2; 실측치: 730.9. NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.18 (d, *J*=36.7 Hz, 1H), 6.76 (br s, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.76 (br d, *J*=10.8 Hz, 2H), 4.60 - 4.46 (m, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 2.45 - 2.29 (m, 8H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 4H), 1.36 - 1.27 (m, 2H), 0.62 (br s, 2H), 0.41 (br s, 2H).

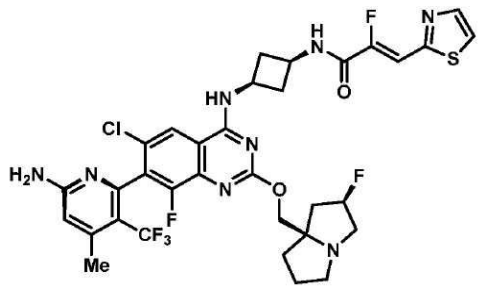


[0985]

[0986] 실시예 12

[0987] *(Z)-1-(3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,6-디아자바이시클로[3.1.1]헵탄-6-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[0988] (5M)-6-(4-(3,6-디아자바이시클로[3.1.1]헵탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (중간체 15, 3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 2.6 mg, 0.015 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (2 μL, 0.030 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4 mg, 0.015 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/20% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (1.7 mg, 0.002 mmol, 45%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{34}H_{32}ClF_6N_8O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 765.2; 실측치: 764.9. NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.01 - 7.98 (m, 1H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.16 (d, *J*=36.2 Hz, 1H), 6.76 (br s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.44 - 5.28 (m, 1H), 5.11 - 4.99 (m, 1H), 4.61 (br d, *J*=1.7 Hz, 1H), 4.55 (s, 5H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 4H), 2.05 - 1.84 (m, 3H), 1.79 - 1.71 (m, 2H).

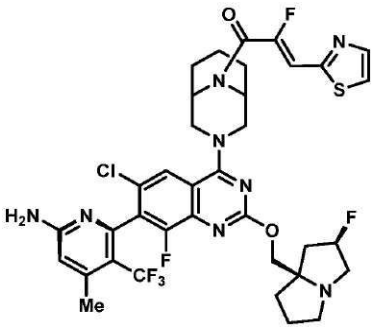


[0989]

[0990] 실시예 13

[0991] *(Z)-N-((1S,3s)-3-(((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)아미노)시클로부틸)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴아미드*

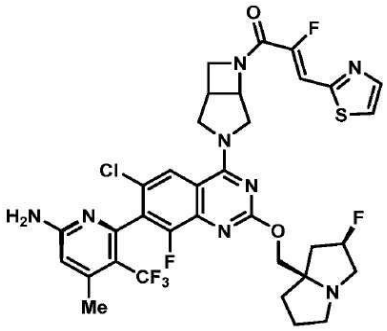
[0992] (1s,3S)-N1-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)시클로부탄-1,3-디아민 (중간체 23, 3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 2.6 mg, 0.015 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (4 μL, 0.050 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4 mg, 0.015 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (2.3 mg, 0.003 mmol, 61%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{33}H_{32}ClF_6N_8O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 753.2; 실측치: 752.9. NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 8.67 (br d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.03 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 1H), 7.23 (d, *J*=36.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.44 - 5.28 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 3H), 2.39 - 2.34 (m, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 3H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 1H).

[0993] 

[0994] 실시예 14

[0995] *(Z)-1-(3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,9-디아자바이시클로[3.3.1]노난-9-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[0996] (5M)-6-(4-(3,9-디아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (중간체 14, 3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 2.4 mg, 0.014 mmol). 1-메틸이미다졸 (4 μL, 0.047 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4 mg, 0.014 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (2.1 mg, 0.003 mmol, 56%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{36}H_{36}ClF_6N_8O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 793.2; 실측치: 793.0. NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.07 (d, *J*=38.0 Hz, 1H), 6.83 (br s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.45 - 5.27 (m, 1H), 4.72 - 4.36 (m, 4H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.87 - 3.52 (m, 2H), 3.00 - 2.76 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.37 (br s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.10 - 1.78 (m, 9H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 1H).

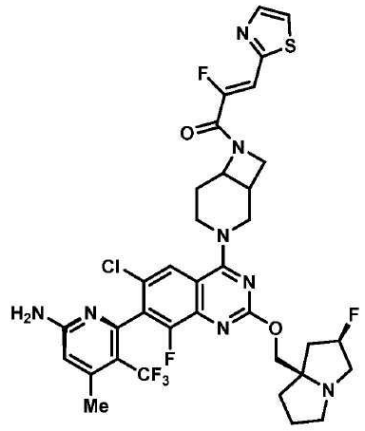


[0997]

[0998] 실시예 15

[0999] *(Z)-1-(3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,6-디아자바이시클로[3.2.0]헵탄-6-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1000] (5M)-6-(4-(3,6-디아자바이시클로[3.2.0]헵탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (중간체 24, 3 mg, 0.005 mmol) (2가지 시스-부분입체이성질체들의 혼합물로서) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 2.5 mg, 0.015 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (4 μL, 0.049 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4 mg, 0.015 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 87% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/13% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 다음의 2가지 생성물을 단일 부분입체이성질체로서 그리고 비스-TFA 염으로서, 그러나 절대 입체화학은 알려지지 않은 것으로서 제공하였다: 이성질체 1 (1.3 mg, 0.001 mmol, 27%의 수율) 및 이성질체 2 (1.2 mg, 0.001 mmol, 25%의 수율). 이성질체 1: LC/MS (ESI) m/z: $C_{34}H_{32}ClF_6N_8O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 765.2; 실측치: 764.9. NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.13 (d, *J*=35.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.57 - 5.30 (m, 1H), 5.13 - 4.90 (m, 1H), 4.77 - 4.47 (m, 4H), 4.24 - 3.97 (m, 1H), 3.88 - 3.61 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 4H), 2.27 - 1.91 (m, 5H). 이성질체 2: LC/MS (ESI) m/z: $C_{34}H_{32}ClF_6N_8O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 765.2; 실측치: 764.9. NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 - 8.12 (m, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.10 (d, *J*=37.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.56 - 5.40 (m, 1H), 5.11 - 5.04 (m, 1H), 4.79 - 4.49 (m, 4H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 2.39 - 2.33 (m, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.25 - 1.93 (m, 5H).



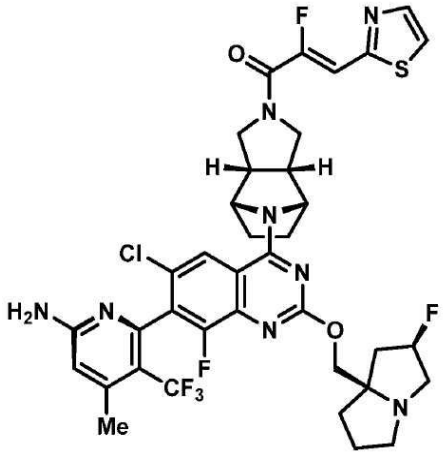
[1001]

[1002] 실시예 16

[1003] *(Z)-1-(3-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,7-디아자바이시클로[4.2.0]옥탄-7-일)*

-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온

[1004] (5M)-6-((7R)-4-(3,7-디아자바이시클로[4.2.0]옥탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (중간체 22, 3 mg, 0.005 mmol) (2가지 시스-부분입체이성질체들의 혼합물로서) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 2.5 mg, 0.014 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (4 μL, 0.049 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4 mg, 0.014 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/21% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (1.1 mg, 0.001 mmol, 29%의 수율)을 시스-부분입체이성질체들의 혼합물로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{35}H_{33}ClF_6N_8O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 779.2; 실측치: 778.9. NMR: *화합물은 2가지 부분입체이성질체들의 혼합물이며; 스펙트럼은 수득된 대로 보고된다* ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 - 8.08 (m, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 2H), 7.20 (d, *J*=35.8 Hz, 0.4H), 7.16 (d, *J*=36.0 Hz, 0.6H), 6.82 (br s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.42 - 5.24 (m, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 0.4H), 4.79 - 4.70 (m, 0.6H), 4.61 - 4.52 (m, 0.6H), 4.45 - 4.01 (m, 4.4H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 3.32 - 3.20 (m, 0.6H), 3.00 - 2.91 (m, 0.4), 2.36 (br s, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.96 - 1.76 (m, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 1H).



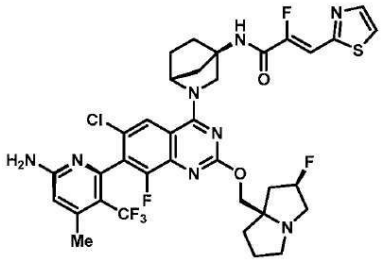
[1005]

[1006] 실시예 17

[1007] *(Z)-1-((3aR,4S,7R,7aS)-8-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)옥타히드로-2H-4,7-에피미노이소인돌-2-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1008] (5M)-6-(6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((3aR,4S,7R,7aS)-옥타히드로-1H-4,7-에피미노이소인돌-8-일)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (중간체 21, 3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 2.4 mg, 0.014 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (4 μL, 0.048 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4 mg, 0.014 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/20% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (1.8 mg, 0.002 mmol, 48%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{37}H_{36}ClF_6N_8O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 805.2; 실측치: 804.9. NMR: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.14 (d, *J*=36.9 Hz, 1H), 6.83 (br s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.46 - 5.29 (m, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 2H), 4.26 - 3.91 (m, 3H), 3.15 - 2.95 (m, 1H), 2.36 (br s, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.81 -

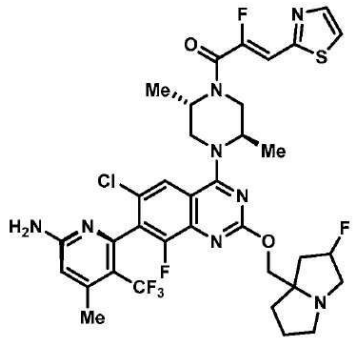
1.64 (m, 3H).

[1009] 

[1010] 실시예 18

[1011] *(Z)-N-((1R,4R)-2-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴아미드*

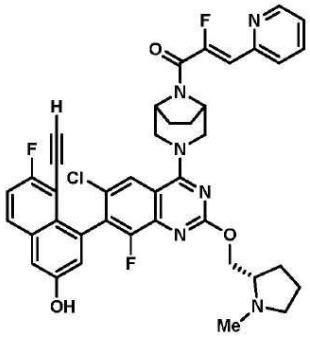
[1012] (1R,4R)-2-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-아민 (중간체 18, 3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 2.4 mg, 0.014 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (4 μL, 0.048 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4 mg, 0.014 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/20% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (1.6 mg, 0.002 mmol, 43%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{35}H_{34}ClF_6N_8O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 779.2; 실측치: 778.9. NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 2H), 7.91 (br s, 1H), 7.28 (d, *J*=35.9 Hz, 1H), 6.82 (br s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.43 - 5.27 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.11 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.05 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.36 (br s, 3H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.16 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 2.09 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 5H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 1H).

[1013] 

[1014] 실시예 19

[1015] *(Z)-1-((2S,5R)-4-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1016] 적절한 출발 물질을 사용하여 본원에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 중간체 17 및 중간체 25로부터 원하는 생성물을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.06 (br d, *J*=39.6 Hz, 1H), 6.82 (br s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.39 - 5.18 (m, 1H), 4.85 - 4.69 (m, 1H), 4.68 - 4.34 (m, 1H), 4.20 - 4.00 (m, 3H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 1H), 2.90 - 2.76 (m, 1H), 2.36 (br s, 3H), 2.21 - 1.97 (m, 3H), 1.88 - 1.71 (m, 3H), 1.43 - 1.19 (m, 6H).

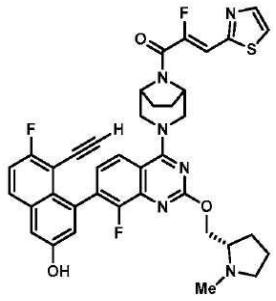


[1017]

[1018] 실시예 20

[1019] *(2Z)-1-{3-[6-클로로-7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일}-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1020] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 (중간체 2, 20 mg, 0.034 mmol) 및 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 27, 5.6 mg, 0.034 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (27 μL, 0.34 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (9.5 mg, 0.034 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (50 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 71% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/29% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 회전장애이성질체들의 혼합물로서 제공하였다. 이 혼합물을 키랄 SFC (컬럼: Chiralcel OD-H, 30 mm x 250 mm, 5 μm 입자; 유량: 85 mL/분; 컬럼 온도: 40℃, 등용매: 55% CO_2:45% MeOH + 0.1% NH_4OH; λ = 230 nm)에 의해 정제하여 다음의 2가지 생성물 (각각 절대 입체화학이 알려지지 않은 단일 부분입체이성질체로서)을 제공하였다: 이성질체 1 (1.0 mg, 0.001 mmol, 4%의 수율) 및 이성질체 2 (2.4 mg, 0.003 mmol, 10%의 수율). 이성질체 1: LC/MS (ESI) m/z: $C_{40}H_{35}ClF_3N_6O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 739.2; 실측치: 739.2. NMR 분석에 대해 불충분한 물질을 수득하였다; 이성질체 2: LC/MS (ESI) m/z: $C_{40}H_{35}ClF_3N_6O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 739.2; 실측치: 739.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (br s, 1H), 8.66 (br d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 3H), 7.82 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.29 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=37.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 2H), 4.54 - 4.43 (m, 2H), 4.40 (dd, *J*=10.5, 4.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J*=10.6, 6.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 1H), 3.82 - 3.61 (m, 3H), 3.11 - 3.07 (m, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (q, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 3H).



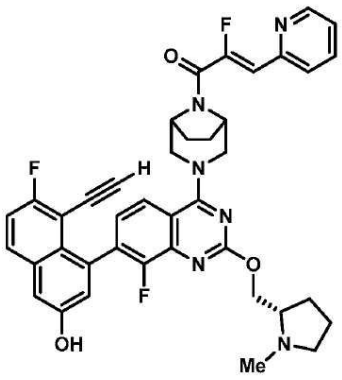
[1021]

[1022] 실시예 21

[1023] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-*

1-온

[1024] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 (중간체 11, 15 mg, 0.027 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 4.7 mg, 0.027 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (22 μL, 0.27 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (7.6 mg, 0.027 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/20% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (8.1 mg, 0.011 mmol, 42%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{38}H_{34}F_3N_6O_3S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 711.2; 실측치: 711.1. NMR: *물 신호 억제 방법을 사용하였으며, 이는 또한 확장된 나프톨 양성자를 숨긴다* ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.96 (dd, *J*=8.7, 6.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=9.0, 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J*=8.5, 7.6 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=36.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 2H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 2H), 4.34 - 4.17 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.76 - 3.60 (m, 2H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 2.45 (br s, 3H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 4H), 1.77 - 1.64 (m, 3H).



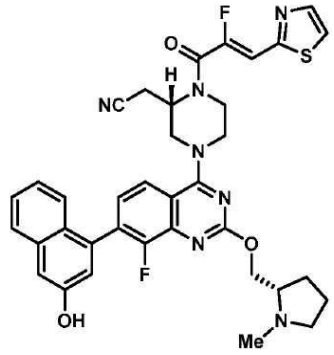
[1025]

[1026] 실시예 22

[1027] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1028] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 (중간체 11, 15 mg, 0.027 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 27, 4.5 mg, 0.027 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (22 μL, 0.27 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (7.6 mg, 0.027 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/21% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (8.2 mg, 0.012 mmol, 43%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{40}H_{36}F_3N_6O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 705.3; 실측치: 705.2. NMR: *물 신호 억제 방법을 사용하였으며, 이는 또한 확장된 나프톨 양성자를 숨긴다* ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (br d, *J*=4.7 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J*=8.7, 6.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=7.9, 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.77 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=9.5, 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=7.5, 4.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=8.0, 7.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=37.8 Hz, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 2H), 4.56 - 4.46 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 -

2.14 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 4H), 1.72 - 1.59 (m, 3H).

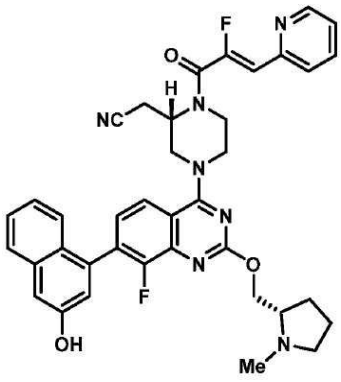


[1029]

[1030] 실시예 23

[1031] *2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1032] 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (중간체 4, 15 mg, 0.028 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 4.5 mg, 0.028 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (23 μL, 0.28 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (7.6 mg, 0.028 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 84% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/16% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (3.3 mg, 0.005 mmol, 17%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{36}H_{34}F_2N_7O_3S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 676.3; 실측치: 676.1. NMR: *물 신호 억제 방법을 사용하였다* ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (br d, J=4.1 Hz, 1H), 7.98 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.27 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J=38.9 Hz, 1H), 5.11 - 4.81 (m, 1H), 4.48 - 4.29 (m, 3H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 3H).



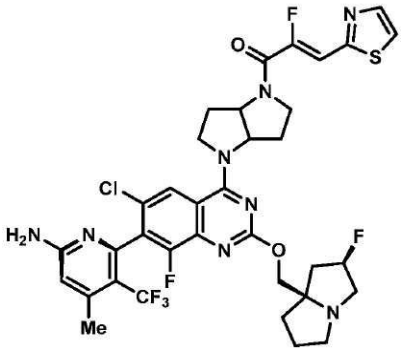
[1033]

[1034] 실시예 24

[1035] *2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1036] 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (중간체 4, 15 mg, 0.028 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 27, 4.8 mg, 0.028 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (23 μL, 0.28 mmol),

이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (7.6 mg, 0.028 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 88% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/12% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 제공하였다 (10.6 mg, 0.012 mmol, 42%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{38}H_{36}F_2N_7O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 682.2; 실측치: 682.2. NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (br s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 3H), 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.28 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.11 (d, *J*=37.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 5.01 - 4.89 (m, 1H), 4.76 (dd, *J*=12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J*=12.5, 6.6 Hz, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 1H), 3.79 (br d, *J*=3.2 Hz, 1H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 2H).

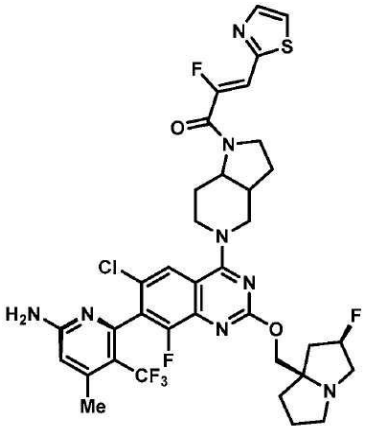


[1037]

[1038] 실시예 25

[1039] *(Z)-1-(4-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)헥사히드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1040] (5M)-6-((7R)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(헥사히드로피롤로[3,2-b]피롤-1(2H)-일)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (중간체 20, 10 mg, 0.016 mmol) (2가지 시스-부분입체이성질체들의 혼합물로서) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 8.3 mg, 0.048 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (8 μL, 0.096 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (13.5 mg, 0.048 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 74% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/26% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 다음의 2가지 생성물을 절대 입체화학이 알려지지 않은 단일 부분입체이성질체로서 제공하였다: 이성질체 1 (4 mg, 0.005 mmol, 32%의 수율) 및 이성질체 2 (4.1 mg, 0.005 mmol, 33%의 수율). 이성질체 1: LC/MS (ESI) m/z: $C_{35}H_{34}ClF_6N_8O_3S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 779.2; 실측치: 779.2. NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (br s, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 2H), 7.24 (d, *J*=37.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.52 - 5.29 (m, 1H), 5.17 - 5.04 (m, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 1H), 4.34 - 4.03 (m, 3H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 1H), 3.19 - 2.83 (m, 1H), 2.45 - 2.28 (m, 6H), 2.26 - 2.07 (m, 3H), 2.06 - 1.83 (m, 3H), 1.82 - 1.65 (m, 1H). 이성질체 2: NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (br s, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.24 (d, *J*=36.6 Hz, 1H), 6.86 (br s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.50 - 5.28 (m, 1H), 5.17 - 5.06 (m, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.35 - 4.11 (m, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.86 - 3.71 (m, 1H), 3.11 - 2.75 (m, 1H), 2.43 - 2.23 (m, 6H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 2.04 - 1.82 (m, 3H), 1.81 - 1.65 (m, 1H).

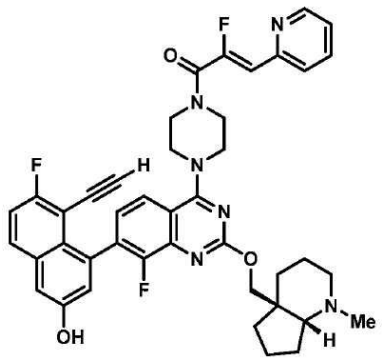


[1041]

[1042] 실시예 26

[1043] *(Z)-1-(5-((7M)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)옥타히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1044] (5M)-6-(6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aR)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(옥타히드로-5H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (중간체 19, 10 mg, 0.016 mmol) (2가지 시스-부분입체이성질체들의 혼합물로서) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 8.3 mg, 0.048 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (8 μL, 0.096 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (13.5 mg, 0.048 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 72% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/28% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 2가지 부분입체이성질체들의 혼합물로서 제공하였다. 이 혼합물을 키랄 SFC (컬럼: Chiralcel OD-H, 30 mm x 250 mm, 5 μm 입자; 유량: 85 mL/분; 컬럼 온도: 40℃, 등용매: 70% CO_2:30% MeOH + 0.1% NH_4OH; λ = 295 nm)에 의해 정제하여 다음의 2가지 생성물 (각각 절대 입체화학이 알려지지 않은 단일 부분입체이성질체로서)을 제공하였다: 이성질체 1 (2.5 mg, 0.003 mmol, 20%의 수율) 및 이성질체 2 (1.8 mg, 0.002 mmol, 14%의 수율). 이성질체 1: LC/MS (ESI) m/z: $C_{36}H_{35}ClF_6N_8O_3S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 793.2; 실측치: 773.0. NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 - 7.97 (m, 2H), 7.91 (br s, 1H), 7.19 (d, *J*=36.6 Hz, 1H), 6.84 (br s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.57 - 5.32 (m, 1H), 4.59 - 4.15 (m, 3H), 4.12 - 3.92 (m, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 3.72 - 3.50 (m, 2H), 2.75 - 2.57 (m, 1H), 2.37 (br s, 3H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 1.82 (m, 8H). 이성질체 2: LC/MS (ESI) m/z: $C_{36}H_{36}ClF_6N_8O_3S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 793.2; 실측치: 793.0. NMR: *이 샘플은 정제 공정 중 일부 지점에서 TFA로 오염되었다.* ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (br d, *J*=10.3 Hz, 2H), 7.94 (br s, 1H), 7.19 (d, *J*=36.8 Hz, 1H), 6.86 (br s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.59 - 5.43 (m, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 2H), 4.45 - 4.19 (m, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.37 (br s, 3H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.28 - 2.09 (m, 4H), 2.09 - 1.87 (m, 4H).

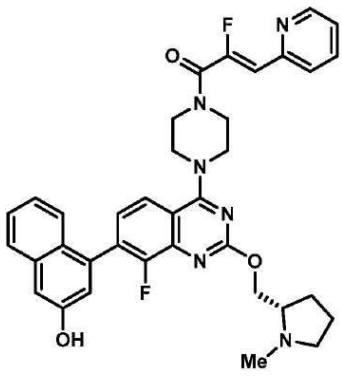


[1045]

[1046] 실시예 27

[1047] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1048] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 (중간체 11, 3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 27, 2.5 mg, 0.015 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (2 μL, 0.03 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4 mg, 0.015 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 76% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/24% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (3.5 mg, 0.005 mmol, 94%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{36}H_{36}ClF_6N_8O_3S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 759.3; 실측치: 759.1. NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J*=8.8, 6.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=7.9, 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=9.0, 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=7.5, 4.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=8.0, 7.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=37.9 Hz, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 2H), 4.54 - 4.36 (m, 3H), 4.12 (dd, *J*=10.7, 3.8 Hz, 1H), 3.86 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.19 (br s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 4H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.67 - 1.54 (m, 6H), 1.53 - 1.46 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 1H).



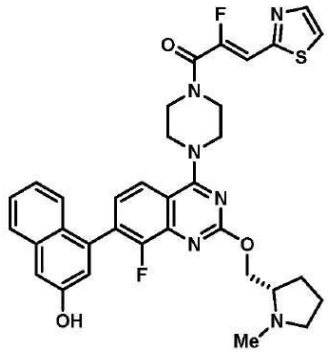
[1049]

[1050] 실시예 28

[1051] *(S,Z)-2-플루오로-1-(4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1052] (S)-4-(8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올 (중간체 3, 15 mg, 0.031 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 27, 5.1 mg, 0.031 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (25 μL, 0.31 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트

라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (8.6 mg, 0.031 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 94% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/6% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 제공하였다 (21 mg, 0.024 mmol, 79%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{36}H_{35}F_2N_6O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 637.3; 실측치: 637.0. NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (br s, 1H), 8.66 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.81 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 7.11 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=38.7 Hz, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 4H), 3.96 - 3.81 (m, 4H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.97 (br s, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.11 (br d, *J*=3.7 Hz, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 2H).

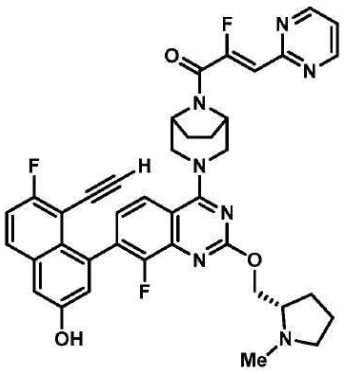


[1053]

[1054] 실시예 29

[1055] *(S,Z)-2-플루오로-1-(4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1056] (S)-4-(8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올 (중간체 3, 15 mg, 0.031 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 5.3 mg, 0.031 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (25 μL, 0.31 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (8.6 mg, 0.031 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 82% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/18% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (14.9 mg, 0.023 mmol, 75%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{34}H_{33}F_2N_6O_3S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 637.3; 실측치: 637.0. NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (br s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.94 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.32 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=37.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 4H), 3.93 - 3.83 (m, 4H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 3H).

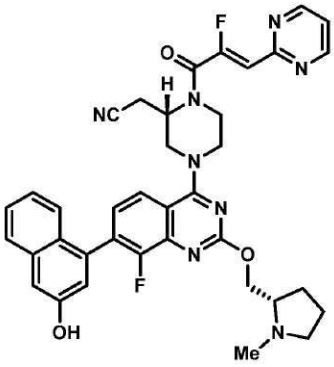


[1057]

[1058] 실시예 30

[1059] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1060] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 (중간체 11, 15 mg, 0.027 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산 (중간체 26, 4.5 mg, 0.027 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (22 μL, 0.27 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (7.6 mg, 0.027 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 85% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/15% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (9.5 mg, 0.014 mmol, 50%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{39}H_{35}F_3N_7O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 706.3; 실측치: 706.0. NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (br s, 1H), 8.90 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 7.96 (dd, *J*=8.7, 6.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=9.5, 8.0 Hz, 2H), 7.45 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J*=8.0, 7.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=34.6 Hz, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 2H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.42 (br s, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 4H), 1.77 - 1.60 (m, 3H).



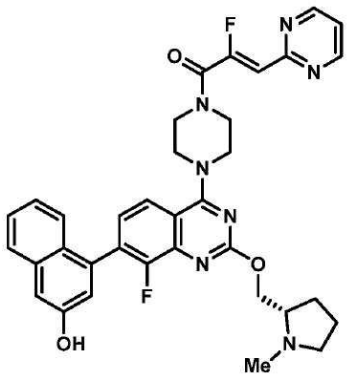
[1061]

[1062] 실시예 31

[1063] *2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1064] 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (중간체 4, 15 mg, 0.028 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산 (중간체 26, 4.8 mg, 0.028 mmol). 1-메틸이미다졸 (23 μL, 0.28 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (8 mg, 0.028 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직

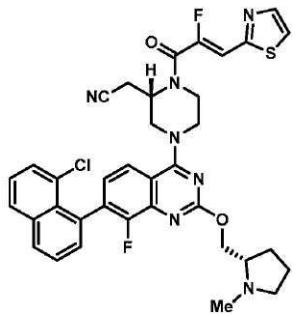
접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 91% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/9% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (15.7 mg, 0.018 mmol, 63%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{37}H_{35}F_2N_8O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 677.3; 실측치: 677.0. NMR: *물 신호 억제 방법을 사용하였다* ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (br d, J=4.1 Hz, 1H), 7.98 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.27 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J=38.9 Hz, 1H), 5.11 - 4.81 (m, 1H), 4.48 - 4.29 (m, 3H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 3H).

[1065] 

[1066] 실시예 32

[1067] *(S,Z)-2-플루오로-1-(4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리미딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

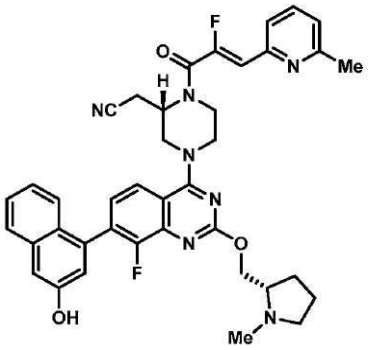
[1068] (S)-4-(8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올 (중간체 3, 15 mg, 0.031 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산 (중간체 26, 5.2 mg, 0.031 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (25 μL, 0.31 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (8.6 mg, 0.031 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 94% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/6% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 제공하였다 (19.2 mg, 0.022 mmol, 72%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{35}H_{34}F_2N_7O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 638.3; 실측치: 638.1. NMR: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (br s, 1H), 8.90 (br d, *J*=4.7 Hz, 2H), 8.02 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.82 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=4.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.63 (d, *J*=35.9 Hz, 1H), 5.08 - 4.82 (m, 1H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 2H), 4.17 - 3.93 (m, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 3H), 2.97 (br s, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.13 (s, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 2H).

[1069] 

[1070] 실시예 33

[1071] *2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1072] 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (중간체 5, 15 mg, 0.028 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 4.5 mg, 0.028 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (23 μL, 0.28 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (7.6 mg, 0.028 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 74% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/26% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (6.3 mg, 0.009 mmol, 30%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{36}H_{33}ClF_2N_7O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 700.2; 실측치: 700.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 2H), 7.90 (dd, *J*=8.6, 3.4 Hz, 1H), 7.70 (td, *J*=7.7, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (br d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.51 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.09 (d, *J*=37.7 Hz, 1H), 5.04 - 4.85 (m, 1H), 4.45 - 4.18 (m, 5H), 4.20 - 3.81 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.41 (br s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 3H).

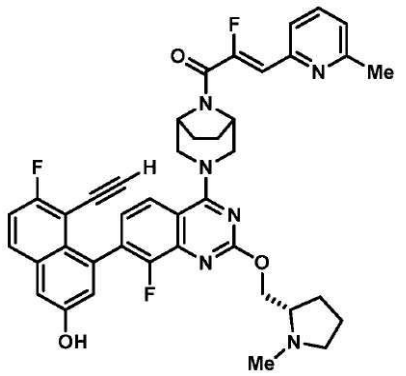
[1073] 

[1074] 실시예 34

[1075] *2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1076] 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (중간체 4, 15 mg, 0.028 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 36, 7 mg, 0.028 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (23 μL, 0.28 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (7.6 mg, 0.028 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 93% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/7% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 제공하였다 (11.8 mg, 0.015 mmol, 53%의 수율); LC/MS (ESI) m/z: $C_{39}H_{38}F_2N_7O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 690.3; 실측치: 690.4; NMR: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (br s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 8.04 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.64 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 3H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 6.61 (d, *J*=38.8 Hz, 1H), 5.09 - 4.88 (m, 1H), 4.77 (br dd, *J*=12.7, 3.2 Hz, 1H), 4.63 (br dd, *J*=12.7, 7.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 3H), 3.20 - 3.08 (m, 6H), 2.98 (br s, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 1H),

1.98 - 1.87 (m, 2H).

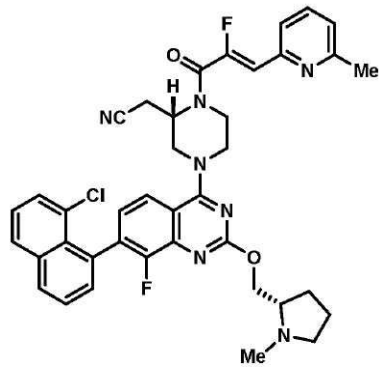


[1077]

[1078] 실시예 35

[1079] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1080] 4-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올 (중간체 11, 15 mg, 0.027 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 36, 7.0 mg, 0.027 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (22 μL, 0.27 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (7.6 mg, 0.027 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 76% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/24% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (10.0 mg, 0.014 mmol, 50%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{41}H_{38}F_3N_6O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 719.3; 실측치: 719.3; NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 7.96 (dd, *J*=9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.62 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.07 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=38.1 Hz, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 2H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 2H), 4.38 - 4.23 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.17 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 2.49 (br s, 3H), 2.09 - 1.91 (m, 4H), 1.90 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.64 (m, 3H).



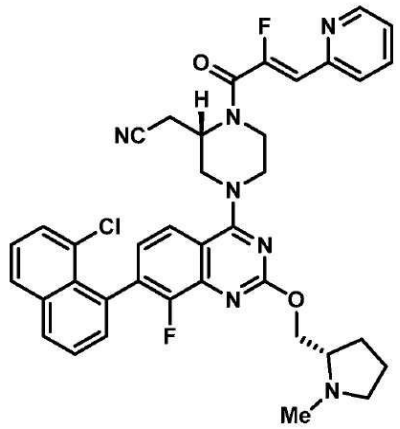
[1081]

[1082] 실시예 36

[1083] *2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1084] 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로naphthyl)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (중간체 5, 20 mg, 0.037 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 36, 9.5 mg, 0.037 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (29 μL, 0.37 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (10.3 mg, 0.037 mmol)를

첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 70% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/30% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (6.7 mg, 0.009 mmol, 25%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{39}H_{37}ClF_2N_7O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 708.3; 실측치: 708.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 - 8.15 (m, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 6.58 (d, *J*=40.1 Hz, 1H), 5.06 - 4.82 (m, 1H), 4.38 (dt, *J*=10.8, 5.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 2H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.49 (br s, 3H), 2.35 (d, *J*=2.4 Hz, 4H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.73 - 1.55 (m, 4H).

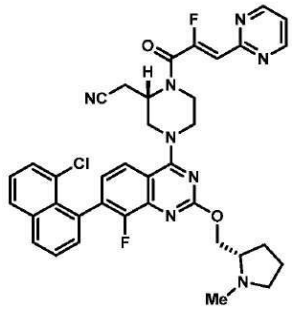


[1085]

[1086] 실시예 37

[1087] *2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1088] 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (중간체 5, 20 mg, 0.037 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 27, 6 mg, 0.037 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (23 μL, 0.37 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (10.3 mg, 0.037 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 74% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/26% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (21.9 mg, 0.009 mmol, 30%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{38}H_{35}ClF_2N_7O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 694.3; 실측치: 694.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (br d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 1H), 8.11 - 8.08 (m, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 6.65 (d, *J*=39.0 Hz, 1H), 5.09 - 4.79 (m, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 3H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 6H), 2.95 (br s, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.36 (br d, *J*=2.3 Hz, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.74 - 1.58 (m, 3H).

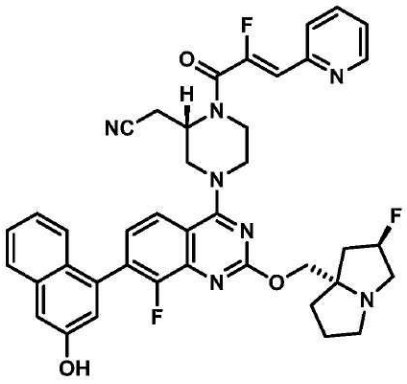


[1089]

[1090] 실시예 38

[1091] *2-((S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1092] 2-((S)-4-(8-플루오로-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (중간체 4, 15 mg, 0.028 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산 (중간체 26, 4.6 mg, 0.028 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (23 μL, 0.28 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (7.6 mg, 0.028 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 83% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/17% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 제공하였다 (10.7 mg, 0.013 mmol, 46%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{37}H_{34}ClF_2N_8O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 695.2; 실측치: 695.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 6.63 - 6.63 (m, 1H), 6.62 (d, *J*=35.7 Hz, 1H), 5.05 - 4.87 (m, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 3H), 2.97 (br s, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 2H).



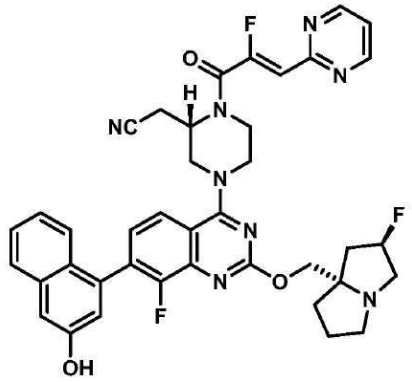
[1093]

[1094] 실시예 39

[1095] *2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1096] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (중간체 28, 14 mg, 0.023 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 27, 3.9 mg, 0.023 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (18 μL, 0.23 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (6.5 mg, 0.023 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가의 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 89% 5:95

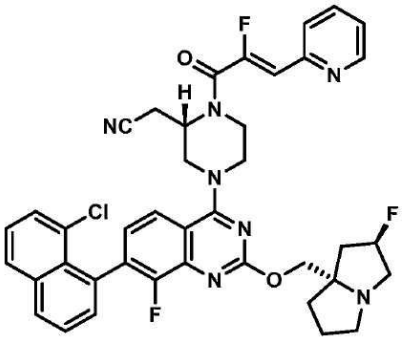
MeCN:H_2O + 0.1% TFA/11% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 제공하였다 (10.4 mg, 0.012 mmol, 54%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{40}H_{37}F_3N_7O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 720.3; 실측치: 720.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (br s, 1H), 8.66 (br d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.11 (br s, 1H), 6.67 (d, *J*=37.9 Hz, 1H), 5.66 - 5.49 (m, 1H), 5.05 - 4.81 (m, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 2H), 4.50 - 4.38 (m, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 3H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 1H)).

[1097] 

[1098] 실시예 40

[1099] *2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

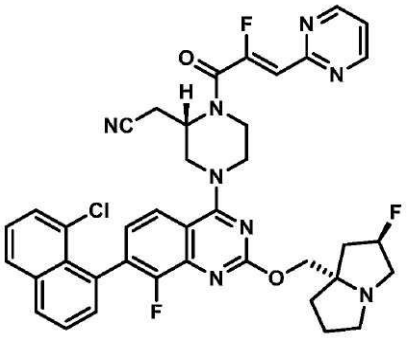
[1100] 2-((S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (중간체 28, 14 mg, 0.023 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산 (중간체 26, 3.9 mg, 0.023 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (18 μL, 0.23 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (6.5 mg, 0.023 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가의 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 88% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/12% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 제공하였다 (7.4 mg, 0.010 mmol, 44%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{39}H_{36}F_3N_8O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 721.3; 실측치: 721.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (br s, 1H), 8.90 (br d, *J*=4.6 Hz, 2H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.11 (br s, 1H), 6.63 (d, *J*=35.3 Hz, 1H), 5.65 - 5.47 (m, 1H), 5.09 - 4.79 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 2H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 3.93 - 3.74 (m, 4H), 3.35 - 3.25 (m, 3H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 1H).

[1101] 

[1102] 실시예 41

[1103] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1104] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (중간체 29, 12 mg, 0.019 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 27, 3.2 mg, 0.019 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (15 μL, 0.19 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (5.4 mg, 0.019 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25 ℃; 구배: 67% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/33% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 nM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (1.4 mg, 0.002 mmol, 9%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{40}H_{36}ClF_3N_7O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 738.3; 실측치: 738.1.

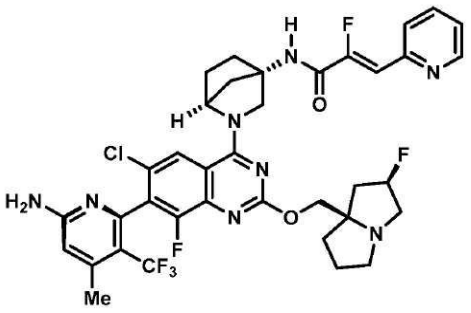


[1105]

[1106] 실시예 42

[1107] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1108] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (중간체 29, 12 mg, 0.019 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산 (중간체 26, 3.2 mg, 0.019 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (15 μL, 0.19 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (5.4 mg, 0.019 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 81% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/19% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 제공하였다 (2.7 mg, 0.004 mmol, 19%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{39}H_{37}ClF_3N_8O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 739.3; 실측치: 739.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 8.12 - 8.09 (m, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.57 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.46 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 6.63 (d, *J*=34.4 Hz, 1H), 5.63 - 5.48 (m, 1H), 5.10 - 4.73 (m, 1H), 4.68 - 4.52 (m, 2H), 4.49 - 4.34 (m, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 2.66 (br d, *J*=2.3 Hz, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H).

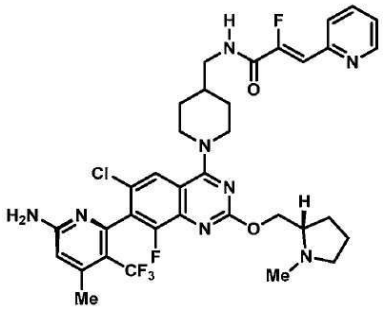


[1109]

[1110] 실시예 43

[1111] *(2Z)-N-[(1S,4S)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일]-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔아미드*

[1112] (1S,4S)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-아민 (중간체 30, 3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 27, 2.7 mg, 0.016 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (300 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (4 μL, 0.053 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4.5 mg, 0.016 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 76% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/24% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (2.2 mg, 0.002 mmol, 54%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{37}H_{36}ClF_6N_8O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 773.3; 실측치: 773.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (br s, 1H), 8.65 (br d, *J*=4.1 Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.89 (br t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 6.94 (d, *J*=37.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.42 - 5.26 (m, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.41 - 4.21 (m, 1H), 4.14 (br d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.03 (br d, *J*=10.5 Hz, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 2.87 - 2.82 (m, 1H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.36 (br s, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.18 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 2.09 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 4H), 1.90 - 1.87 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 1H).



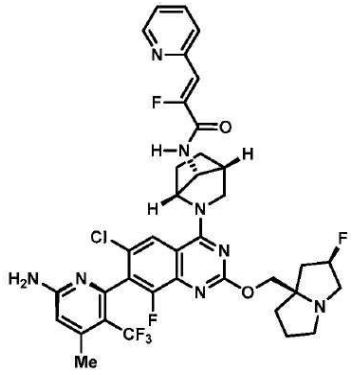
[1113]

[1114] 실시예 44

[1115] *(2Z)-N-({1-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]피페리딘-4-일}메틸)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔아미드*

[1116] (5M)-6-{4-[4-(아미노메틸)피페리딘-1-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-7-일}-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (이 위치의 다른 유사체와 유사한 방식으로 제조 (즉, 아민의 BOP 커플링, 이어서 탈보호)) (3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 27, 2.5 mg, 0.015 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (300 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (4 μL, 0.05 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4.3 mg, 0.015 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm

x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/21% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (0.8 mg, 0.001 mmol, 21%의 수율)을 제공하였다; LC/MS (ESI) m/z: $C_{35}H_{37}ClF_5N_8O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 731.3; 실측치: 731.2; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 - 8.66 (m, 1H), 7.74 - 7.72 (m, 2H), 7.64 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.15 (d, *J*=38.3 Hz, 1H), 6.61 - 6.56 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 3H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 3.29 - 3.09 (m, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.48 (d, *J*=1.4 Hz, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.72 (m, 6H), 1.55 - 1.46 (m, 3H).

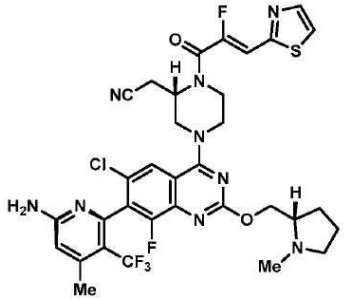


[1117]

[1118] 실시예 45

[1119] *(2Z)-N-[(1R,4R,7R)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-7-일]-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔아미드*

[1120] (1R,4R,7R)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-플루오로-헥사히드로-1H-피롤리진-7a-일]메톡시}-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-7-아민 (중간체 31, 3.7 mg, 0.006 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (중간체 27, 2.9 mg, 0.018 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (300 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (5 μL, 0.06 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (5.0 mg, 0.018 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 75% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/25% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (2.4 mg, 0.003 mmol, 52%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{37}H_{36}ClF_6N_8O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 773.3; 실측치: 773.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (br s, 1H), 8.66 (br d, *J*=4.5 Hz, 1H), 7.90 (br td, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J*=7.5, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=36.9 Hz, 1H), 6.82 (br s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.43 - 5.26 (m, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 3.19 - 3.15 (m, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.90 - 2.88 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.36 (br s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.61 - 1.51 (m, 1H).

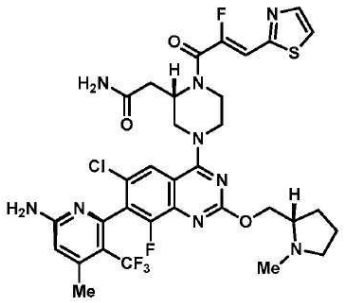


[1121]

[1122] 실시예 46

[1123] *2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-1-[(2Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-에노일]피페라진-2-일]아세토니트릴*

[1124] 2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]피페라진-2-일]아세토니트릴 (8 mg, 0.013 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (7 mg, 0.04 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (600 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (6 μL, 0.08 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (11.4 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 78% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/22% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (2.1 mg, 0.003 mmol, 21%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{33}H_{32}ClF_5N_9O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 748.2; 실측치: 748.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 - 7.94 (m, 3H), 7.08 (d, *J*=37.2 Hz, 1H), 6.84 (br s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.01 - 4.82 (m, 1H), 4.38 (dd, *J*=10.7, 4.5 Hz, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 2H), 4.18 (dd, *J*=10.7, 6.3 Hz, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.37 (br s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 3H).



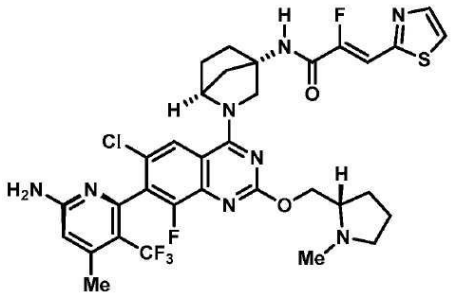
[1125]

[1126] 실시예 47

[1127] *2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-1-[(2Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-에노일]피페라진-2-일]아세트아미드*

[1128] 2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]피페라진-2-일]아세트아미드 (중간체 33B, 4 mg, 0.06 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 2.3 mg, 0.013 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (600 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (3 μL, 0.03 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (3.7 mg, 0.013 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 83% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/17% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (1.9 mg, 0.002 mmol, 38%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z:

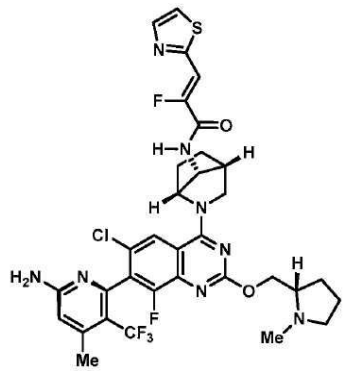
$C_{33}H_{34}ClF_5N_9O_3S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 766.2; 실측치: 766.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.04 (d, *J*=37.6 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.92 - 4.75 (m, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 3H), 4.18 - 4.00 (m, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 2.45 (br s, 3H), 2.37 (br d, *J*=1.3 Hz, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 3H).

[1129] 

[1130] 실시예 48

[1131] *(2Z)-N-[(1S,4S)-2-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일]-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔아미드*

[1132] (1S,4S)-2-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-아민 (중간체 34, 40 mg, 0.069 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 24 mg, 0.14 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (700 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (28 μL, 0.35 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (39 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 77% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/23% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (5.6 mg, 0.007 mmol, 11%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{33}H_{33}ClF_5N_8O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 735.2; 실측치: 735.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.93 (br s, 1H), 7.29 (d, *J*=36.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.41 (br dd, *J*=10.6, 4.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.21 (m, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.37 (d, *J*=1.5 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 5H), 1.72 - 1.58 (m, 3H).

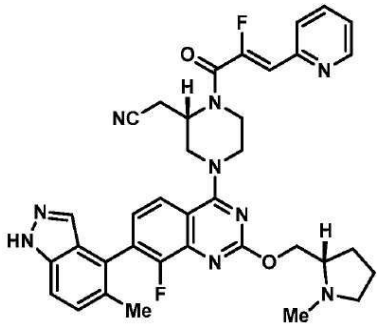
[1133] 

[1134] 실시예 49

[1135] *(2Z)-N-[(1R,4R,7R)-2-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-7-일]-2-플루오로-3-(1,3-티아졸-2-일)프로프-2-엔아미드*

[1136] (1R,4R,7R)-2-[(7M)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-

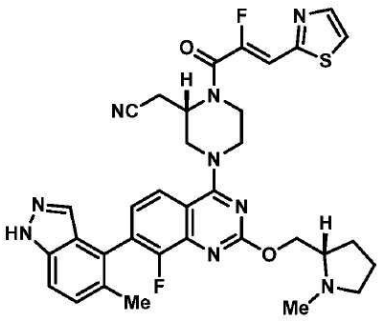
1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}퀴나졸린-4-일]-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-7-아민 (중간체 35, 40 mg, 0.069 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (중간체 25, 24 mg, 0.14 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (700 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (28 μL, 0.35 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (39 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 77% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/23% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (9.8 mg, 0.013 mmol, 19%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{33}H_{33}ClF_5N_8O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 735.2; 실측치: 735.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (br s, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.94 (br s, 1H), 7.29 (d, *J*=36.0 Hz, 1H), 6.82 (br s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.16 - 5.04 (m, 1H), 4.34 (br dd, *J*=10.7, 4.6 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J*=10.7, 6.5 Hz, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.86 (br s, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.73 - 1.51 (m, 4H).

[1137] 

[1138] 실시예 50

[1139] *2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

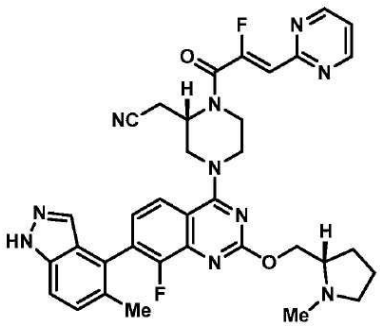
[1140] 2-((2S)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (18 mg, 0.035 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (5.9 mg, 0.035 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (28 μL, 0.35 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (9.8 mg, 0.035 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 86% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/14% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (13.3 mg, 0.02 mmol, 54%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{36}H_{36}F_2N_9O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 664.3; 실측치: 664.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 7.99 (br t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.91 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 6.69-6.62 (br d,1H), 4.46 - 4.25 (m, 4H), 3.63 (br dd, *J*=5.7, 1.9 Hz, 1H), 3.45 (br s, 2H), 3.12 (dd, *J*=17.2, 5.9 Hz, 1H), 3.02 (br s, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 5H), 2.04 - 1.91 (m, 3H), 1.79 - 1.62 (m, 3H).

[1141] 

[1142] 실시예 51

[1143] *2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

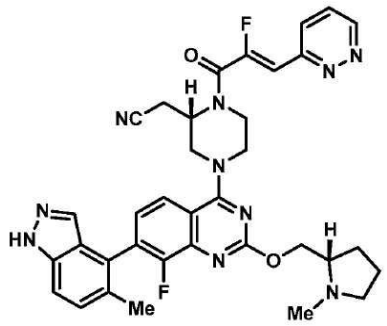
[1144] 2-((2S)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (18 mg, 0.035 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (6.1 mg, 0.035 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (28 μL, 0.35 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (9.8 mg, 0.035 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 86% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/14% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (11.6 mg, 0.02 mmol, 47%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{34}H_{34}F_2N_9O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 670.3; 실측치: 670.4; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 - 7.95 (m, 3H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.11 (d, *J*=35.5 Hz, 1H), 5.06 - 4.83 (m, 1H), 4.46 - 4.07 (m, 4H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 4H), 2.00 - 1.90 (m, 4H), 1.77 - 1.62 (m, 3H).

[1145] 

[1146] 실시예 52

[1147] *2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1148] 2-((2S)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (14 mg, 0.027 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산 (4.5 mg, 0.027 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (22 μL, 0.27 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (7.6 mg, 0.027 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 96% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/4% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (3 mg, 0.004 mmol, 17%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{35}H_{35}F_2N_{10}O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 665.3; 실측치: 665.3; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.89 - 8.81 (m, 3H), 8.07 (br d, *J*=11.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 6.83 (d, *J*=37 Hz, 1H), 4.64 - 4.48 (m, 2H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.15 (t, *J*=6.6 Hz, 5H), 3.26 - 3.14 (m, 3H), 3.01 - 2.95 (m, 3H), 2.88 - 2.80 (m, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.61 (m, 4H), 0.93 - 0.89 (m, 3H).

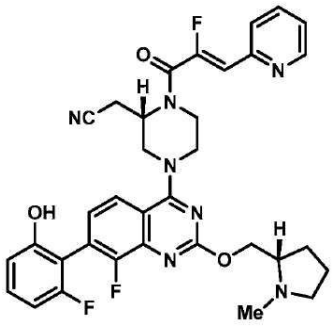


[1149]

[1150] 실시예 53

[1151] *2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리다진-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1152] 2-((2S)-4-(8-플루오로-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (11 mg, 0.021 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리다진-2-일)아크릴산 (3.6 mg, 0.021 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (17 μL, 0.21 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (6.0 mg, 0.021 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 92% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/8% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (4.3 mg, 0.006 mmol, 29%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{35}H_{35}F_2N_{10}O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 665.3; 실측치: 665.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (br d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.99 (br t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.81 (br dd, *J*=8.2, 5.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 6.84 (d, *J*=37 Hz, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 3H), 4.16 (br s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 2.50 - 2.34 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (q, *J*=8.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.93 (m, 3H), 1.76 (s, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 3H).



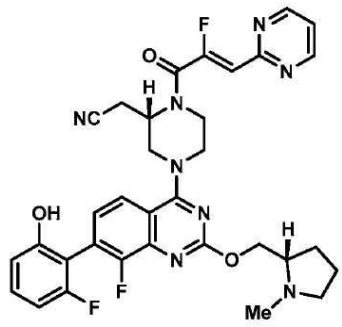
[1153]

[1154] 실시예 54

[1155] *2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1156] 2-((2S)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (15 mg, 0.030 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (5.1 mg, 0.030 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (24 μL, 0.30 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (8.5 mg, 0.030 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (100 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가의 5분 동안 교반시켰다.반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 86% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/14% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (7.4 mg, 0.012 mmol, 37%의 수율)을 제공

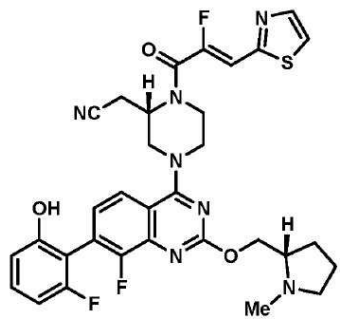
하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{34}H_{33}F_3N_7O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 644.3; 실측치: 644.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 - 7.84 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 6.90 - 6.77 (m, 3H), 6.65 (d, *J*=36 Hz, 1H), 4.48 - 4.42 (m, 4H), 4.35 - 4.20 (m, 2H), 3.65 - 3.42 (m, 5H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 1H), 2.74 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 3H), 2.07 - 1.90 (m, 4H), 1.78 - 1.63 (m, 2H).

[1157] 

[1158] 실시예 55

[1159] *2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1160] 2-((2S)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (15 mg, 0.030 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산 (5.1 mg, 0.030 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (24 μL, 0.30 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (8.5 mg, 0.030 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (100 μL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가의 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 94% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/6% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 비스 TFA 염으로서 제공하였다 (16.2 mg, 0.02 mmol, 62%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{33}H_{32}F_3N_8O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 645.3; 실측치: 645.1; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.84 (m, 1H), 7.46 (t, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m,2H) 7.23 (t, *J*=0.9 Hz, 1H) 7.13 (t, *J*=0.9 Hz, 1H) 7.03 (t, *J*=0.9 Hz, 1H) 6.82 (d, *J*=36 Hz, 1H), 4.88 - 4.71 (m, 2H), 4.46 - 4.18 (m, 3H), 3.96 (s, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 3.72 - 3.47 (m, 2H), 3.40 - 3.08 (m, 5H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 2.55 - 2.49 (m,4H), 2.38 - 2.18 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 1H).

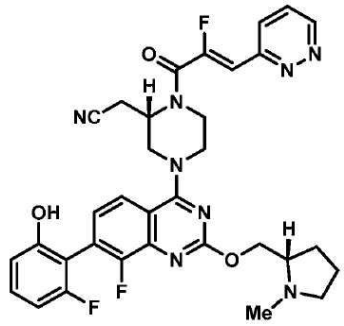
[1161] 

[1162] 실시예 56

[1163] *2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1164] 2-((2S)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (15 mg, 0.030 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (5.3 mg, 0.030 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (24 μL, 0.30 mmol), 이어서 클로로-

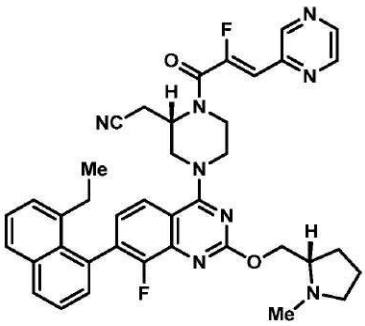
N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (8.5 mg, 0.030 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (100 μL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가의 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 90% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/10% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 비스 TFA 염으로서 제공하였다 (11 mg, 0.013 mmol, 43%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{32}H_{31}F_3N_7O_3S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 650.2; 실측치: 650.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 - 10.14 (m, 1H), 9.86 - 9.71 (m, 1H), 8.03 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.18 - 7.05 (m, 1H), 6.83 (d, *J*=39 Hz, 1H), 5.05 - 4.87 (m, 1H), 4.86 - 4.70 (m, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 3.69 - 3.46 (m, 4H), 2.99 (br d, *J*=3.8 Hz, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 2.48 (br s, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 2H).

[1165] 

[1166] 실시예 57

[1167] *2-((2S)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리다진-2-일)아크릴로일)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1168] 2-((2S)-4-(8-플루오로-7-(2-플루오로-6-히드록시페닐)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (15 mg, 0.030 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리다진-2-일)아크릴산 (5.1 mg, 0.030 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (24 μL, 0.30 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (8.5 mg, 0.030 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (100 μL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가의 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 95% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/5% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 비스 TFA 염으로서 제공하였다 (8 mg, 0.013 mmol, 30%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{33}H_{32}F_3N_8O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 645.3; 실측치: 645.7; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (dd, *J*=4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=8.8, 5.1 Hz, 1H), 7.39 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 2H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.82 - 6.70 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.84 - 4.81 (m, 3H), 4.78 (br d, *J*=16.0 Hz, 3H), 4.71 - 4.50 (m, 3H), 4.15 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 3.50 (br s, 1H), 3.30 - 3.13 (m, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.32 (br s, 2H), 1.01 - 0.82 (m, 1H).

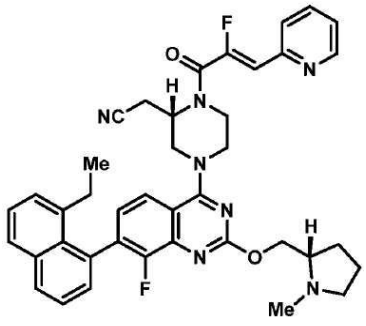


[1169]

[1170] 실시예 58

[1171] *2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1172] 2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (7 mg, 0.013 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴산 (2.2 mg, 0.013 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (10 μL, 0.13 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (3.7 mg, 0.013 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/21% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (5.4 mg, 0.008 mmol, 59%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{39}H_{39}F_2N_8O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 689.3; 실측치: 689.4; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 2H), 7.65 - 7.48 (m, 1H), 7.41 (br dd, *J*=7.1, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.83 - 4.69 (m, 1H), 4.61 (br dd, *J*=12.8, 6.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 4H), 3.32 - 3.22 (m, 2H), 3.21 - 3.09 (m, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.28 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 2.01 - 1.84 (m, 2H), 1.28 - 1.11 (m, 1H), 0.84 (td, *J*=7.4, 2.9 Hz, 3H).



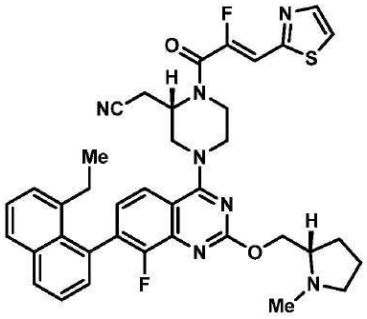
[1173]

[1174] 실시예 59

[1175] *2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1176] 2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (7 mg, 0.013 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (2.2 mg, 0.013 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (10 μL, 0.13 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (3.7 mg, 0.013 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 82% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/18% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 비스 TFA 염으로서 제

공하였다 (3.8 mg, 0.004 mmol, 32%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{40}H_{40}F_2N_7O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 688.3; 실측치: 688.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (br d, *J*=3.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 2H), 7.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.59 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.53 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 - 3.55 (m, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 3H), 3.21 - 3.10 (m, 3H), 2.98 (br s, 3H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.08 (s, 2H), 2.00 - 1.85 (m, 2H), 0.84 (td, *J*=7.3, 3.0 Hz, 3H).

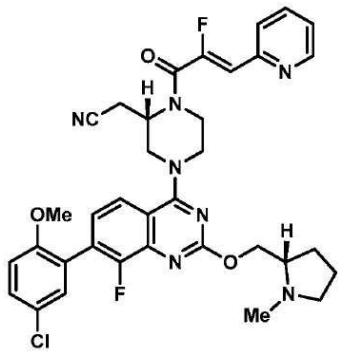


[1177]

[1178] 실시예 60

[1179] *2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1180] 2-((S)-4-(7-(8-에틸나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (7 mg, 0.013 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (2.3 mg, 0.013 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (10 μL, 0.13 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (3.7 mg, 0.013 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 76% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/24% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 비스 TFA 염으로서 제공하였다 (3.4 mg, 0.004 mmol, 28%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{38}H_{38}F_2N_7O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 694.3; 실측치: 694.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 - 7.91 (m, 4H), 7.59 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.53 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.41 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 7.35 (br d, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.75 (br d, *J*=12.4 Hz, 1H), 4.61 (br dd, *J*=12.5, 6.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.67 - 3.49 (m, 3H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 3H), 2.85 (br d, *J*=4.0 Hz, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 2.27 (br dd, *J*=9.5, 2.8 Hz, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 0.84 (td, *J*=7.4, 2.4 Hz, 3H).

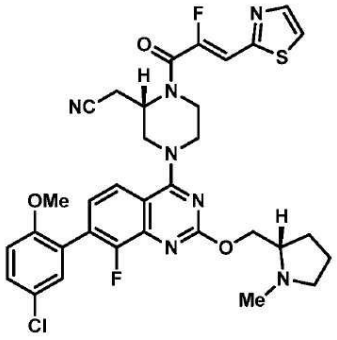


[1181]

[1182] 실시예 61

[1183] *2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

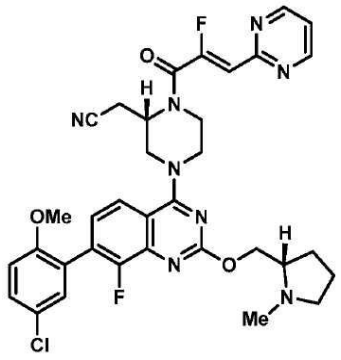
[1184] 2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (10 mg, 0.019 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (3.2 mg, 0.019 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (15 μL, 0.19 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (5.3 mg, 0.019 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 76% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/24% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (7.4 mg, 0.012 mmol, 57%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{35}H_{35}ClF_2N_7O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 674.2; 실측치: 674.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (br d, *J*=4.7 Hz, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.80 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.28 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=33 Hz, 1H), 4.40 (br dd, *J*=10.7, 4.6 Hz, 1H), 4.29 (br d, *J*=12.1 Hz, 2H), 4.21 (br dd, *J*=10.8, 6.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 - 3.56 (m, 1H), 3.25 - 3.06 (m, 1H), 2.99 - 2.94 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.49 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 3H).

[1185] 

[1186] 실시예 62

[1187] *2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1188] 2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (10 mg, 0.019 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (3.3 mg, 0.019 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (15 μL, 0.19 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (5.3 mg, 0.019 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 76% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/24% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (6.9 mg, 0.011 mmol, 52%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{33}H_{33}ClF_2N_7O_3S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 680.2; 실측치: 680.1; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 - 7.94 (m, 2H), 7.86 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.38 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.27 (br t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.08 (d, *J*=37.5 Hz, 1H), 5.06 - 4.80 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 4.18 (br s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.61 - 3.57 (m, 3H), 3.11 (br d, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.95 (br d, *J*=4.3 Hz, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (q, *J*=8.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 3H).

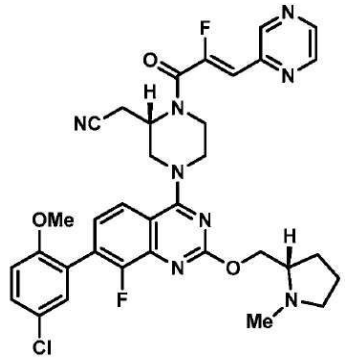


[1189]

[1190] 실시예 63

[1191] *2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1192] 2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (10 mg, 0.019 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산 (3.2 mg, 0.019 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (15 μL, 0.19 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (5.3 mg, 0.019 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 76% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/24% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 비스 TFA 염으로서 제공하였다 (9.9 mg, 0.011 mmol, 58%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{34}H_{34}ClF_2N_8O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 675.2; 실측치: 675.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.09 (d, *J*=36 Hz, 1H), 4.40 (br dd, *J*=10.7, 4.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.25 - 3.06 (m, 1H), 2.99 - 2.94 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.49 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 3H).



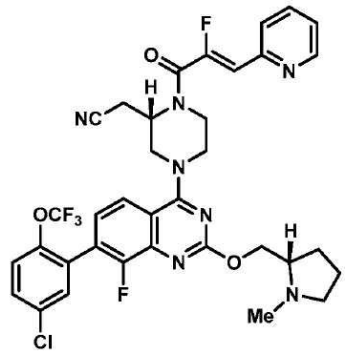
[1193]

[1194] 실시예 64

[1195] *2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피페라진-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1196] 2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-메톡시페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (10 mg, 0.019 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피페라진-2-일)아크릴산 (3.2 mg, 0.019 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (15 μL, 0.19 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (5.3 mg, 0.019 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 76% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/24% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM

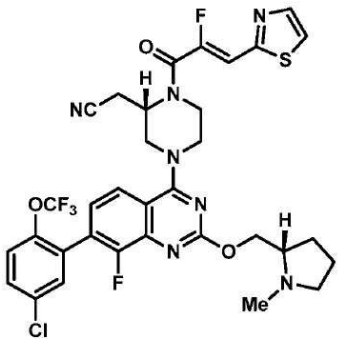
AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 비스 TFA 염으로서 제공하였다 (5.3 mg, 0.08 mmol, 41%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{34}H_{34}ClF_2N_8O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 675.2; 실측치: 675.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.87 (br d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.29 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*=34 Hz, 1H), 4.40 (br dd, *J*=10.6, 4.7 Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.21 (br dd, *J*=10.8, 6.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.74 - 2.52 (m, 2H), 2.49 - 2.30 (m, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 1.98 - 1.84 (m, 4H), 1.76 (s, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 3H).

[1197] 

[1198] 실시예 65

[1199] *2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1200] 2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (10 mg, 0.017 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (2.9 mg, 0.017 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (14 μL, 0.17 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4.9 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 71% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/29% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (5.8 mg, 0.008 mmol, 45%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{35}H_{32}ClF_5N_7O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 728.2; 실측치: 728.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.91 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.63 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.39 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.34 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=37 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J*=10.8, 5.0 Hz, 2H), 4.31 (br d, *J*=13.3 Hz, 1H), 4.22 (br dd, *J*=10.6, 6.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.12-3.17 (m, 2H), 3.20 - 3.02 (m, 2H), 2.99 - 2.94 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.28 - 2.07 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 3H), 1.04 (d, *J*=6.0 Hz, 1H).

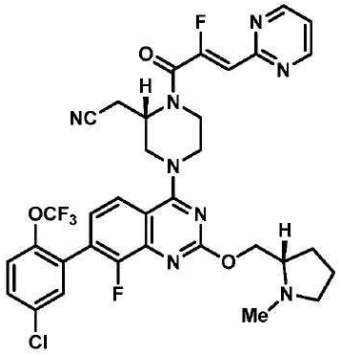
[1201] 

[1202] 실시예 66

[1203] *2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린*

-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴

[1204] 2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (10 mg, 0.017 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (3.0 mg, 0.017 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (14 μL, 0.17 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4.9 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 75% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/25% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 비스 TFA 염으로서 제공하였다 (11.6 mg, 0.012 mmol, 71%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{33}H_{30}ClF_5N_7O_3S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 734.2; 실측치: 734.1; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.24 (s, br, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (d, *J*=35 Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.01 - 3.80 (m, 1H), 3.72 - 3.53 (m, 4H), 3.23 - 3.07 (m, 2H), 2.98 (br s, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.31-2.25 (m,1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 3H), 1.04 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 1.05-1.2 (m, 1H).

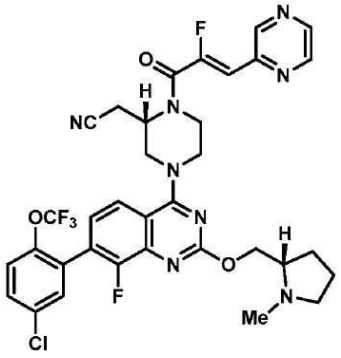


[1205]

[1206] 실시예 67

[1207] *2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1208] 2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (10 mg, 0.017 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산 (2.9 mg, 0.017 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (14 μL, 0.17 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4.9 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/21% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 비스 TFA 염으로서 제공하였다 (8.4 mg, 0.009 mmol, 66%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{34}H_{31}ClF_5N_8O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 729.2; 실측치: 729.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 8.00 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.64 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.40 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 7.14-7.04 (br s, 1H), 4.85 - 4.69 (m, 1H), 4.61 (br dd, *J*=12.6, 7.1 Hz, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.83 (br d, *J*=1.6 Hz, 1H), 3.73 - 3.51 (m, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 2H).

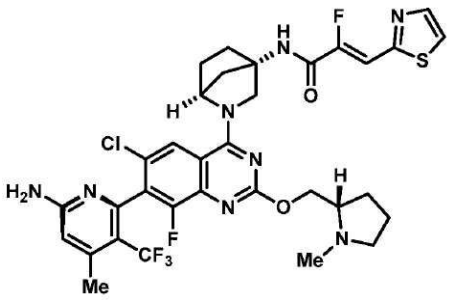


[1209]

[1210] 실시예 68

[1211] *2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1212] 2-((S)-4-(7-(5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (10 mg, 0.017 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴산 (2.9 mg, 0.017 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (14 μL, 0.17 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4.9 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 71% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/29% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (7.9 mg, 0.009 mmol, 62%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{34}H_{31}ClF_5N_8O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 729.2; 실측치: 729.1; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.95 (br d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.63 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.73 (d, *J*=37 Hz, 1H), 4.39 (br d, *J*=4.7 Hz, 1H), 4.31 (br d, *J*=13.4 Hz, 2H), 4.23 (dd, *J*=10.6, 6.3 Hz, 2H), 3.80 - 3.60 (m, 1H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 3.03 - 2.82 (m, 3H), 2.59 (br s, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.33 (m, 2H), 2.19 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 2H), 1.04 (d, *J*=6.0 Hz, 1H).



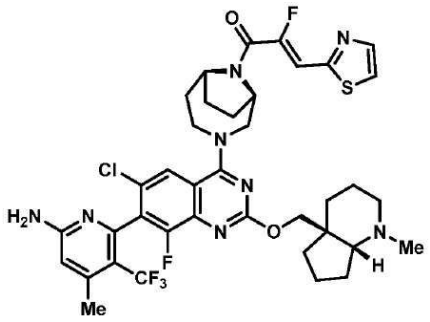
[1213]

[1214] 실시예 69

[1215] *(Z)-N-((1S,4S)-2-(7M-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴아미드*

[1216] (1S,4S)-2-(7M-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-4-아민 (40 mg, 0.069 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (24 mg, 0.14 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.7 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (28 μL, 0.35 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (39 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 77% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/23% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해

정제하여 원하는 생성물 (5.6 mg, 0.007 mmol, 두 단계에 걸쳐 11%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{33}H_{33}ClF_5N_8O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 735.2; 실측치: 735.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.93 (br s, 1H), 7.29 (d, *J*=36.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.46 - 4.23 (m, 2H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.37 (br s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.71 - 1.58 (m, 3H).

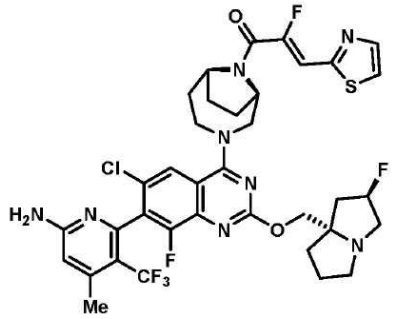


[1217]

[1218] 실시예 70

[1219] *(Z)-1-((1R,6S)-3-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,9-디아자바이시클로[4.2.1]노난-9-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온/>*

[1220] 6-(2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-6-클로로-4-((1R,6S)-3,9-디아자바이시클로[4.2.1]노난-3-일)-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (WO2022/192790에 기술된 절차에 따라 제조, 3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (2.4 mg, 0.014 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (2 μL, 0.028 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (3.9 mg, 0.014 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 70% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/30% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (3 mg, 0.004 mmol, 81%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{38}H_{41}ClF_5N_8O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 803.3; 실측치: 803.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.15 (d, *J*=37.8 Hz, 0.4H), 7.02 (d, *J*=36.3 Hz, 0.6H), 6.84 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.90 - 4.73 (m, 2H), 4.66 - 4.27 (m, 2H), 4.12 - 3.86 (m, 3H), 3.75 - 3.62 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.37 (br s, 3H), 2.31 - 1.99 (m, 7H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.72 - 1.32 (m, 11H).

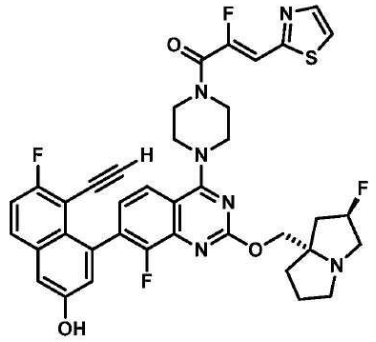


[1221]

[1222] 실시예 71

[1223] *(Z)-1-((1R,6S)-3-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,9-디아자바이시클로[4.2.1]노난-9-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1224] 6-(2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-6-클로로-4-((1R,6S)-3,9-디아자바이시클로[4.2.1]노난-3-일)--8-플루오로-퀴나졸린-7-일)-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (WO2022/192790에 기술된 절차에 따라 제조, 3 mg, 0.005 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (2.4 mg, 0.014 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (2 μL, 0.028 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (3.9 mg, 0.014 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 69% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/31% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (2.4 mg, 0.003 mmol, 63%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{36}H_{36}ClF_6N_8O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 793.2; 실측치: 793.0; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 - 7.98 (m, 2H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.16 (d, *J*=37.2 Hz, 0.4H), 7.01 (d, *J*=37.2 Hz, 0.6H), 6.84 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.34 (d, *J*=47.0 Hz, 1H), 4.90 - 4.60 (m, 3H), 4.42 - 3.93 (m, 4H), 3.79 - 3.47 (m, 4H), 3.06 - 2.84 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.37 (br s, 3H), 2.29 - 2.00 (m, 7H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.74 - 1.51 (m, 2H).

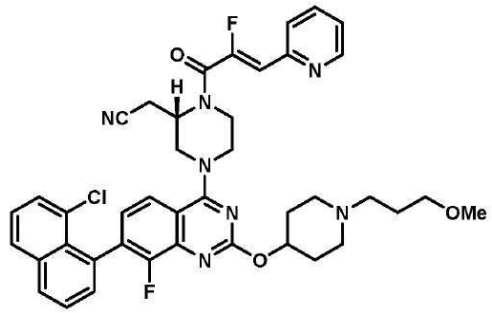


[1225]

[1226] 실시예 72

[1227] *(Z)-1-(4-(7-(8-에티닐-7-플루오로-3-히드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1228] 5-에티닐-6-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올 (5 mg, 0.009 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (6.0 mg, 0.035 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (6 μL, 0.07 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (9.8 mg, 0.035 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 포화 수산화암모늄 수용액 (100 μL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가의 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 77% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/23% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (2 mg, 0.003 mmol, 32%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{38}H_{33}F_4N_6O_3S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 729.2; 실측치: 729.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (br s, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.96 (dd, *J*=9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.09 (d, *J*=37.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.32 (d, *J*=54.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.01 (m, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 8H), 3.86 (s, 1H), 3.18 - 3.02 (m, 3H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 2.01 (br s, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 3H).

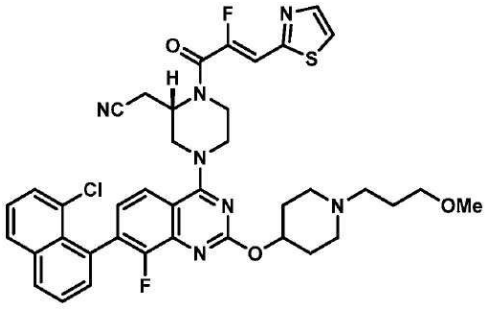


[1229]

[1230] 실시예 73

[1231] *(S,Z)-2-(4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-(3-메톡시프로필)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1232] (S)-2-(4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-(3-메톡시프로필)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (10 mg, 0.017 mmol), (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (2.8 mg, 0.017 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (13 μL, 0.17 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4.7 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 77% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/23% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (2 mg, 0.003 mmol, 16%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{41}H_{41}ClF_2N_7O_3$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 752.3; 실측치: 752.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (br d, *J*=3.5 Hz, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 2H), 7.85 - 7.79 (m, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 6.65 (d, *J*=38 Hz, 1H), 5.13 - 4.90 (m, 2H), 4.38 - 4.23 (m, 2H), 3.99 - 3.85 (m, 3H), 3.70 - 3.55 (m, 3H), 3.29 - 3.10 (m, 4H), 2.87 - 2.67 (m, 2H), 2.49 - 2.33 (m, 2H), 2.33 - 2.18 (m, 2H), 2.18 - 1.99 (m, 3H), 1.82 - 1.62 (m, 3H), 1.24 (br s, 1H).



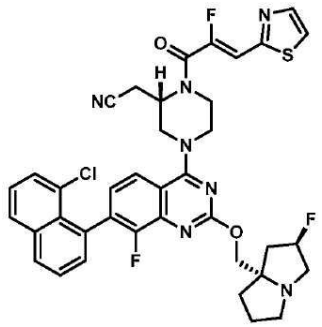
[1233]

[1234] 실시예 74

[1235] *(S,Z)-2-(4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-(3-메톡시프로필)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1236] (S)-2-(4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-((1-(3-메톡시프로필)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴 (10 mg, 0.017 mmol), (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (2.8 mg, 0.017 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (13 μL, 0.17 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4.7 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 81% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/19% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 비스 TFA 염으로서 제공하였다 (3.8 mg, 0.004 mmol, 23%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{39}H_{39}ClF_2N_7O_3S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치:

758.2; 실측치: 758.1; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.18 (m, 1H), 8.12 - 7.99 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.11 (d, *J*=37 Hz, 1H), 5.54-5.40 (m, 1H), 5.27-5.16 (m, 1H), 5.01-4.88 (m, 1H), 4.42 - 4.06 (m, 1H), 3.72 - 3.52 (m, 3H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 3.37 - 3.05 (m, 8H), 2.70 (s, 3H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 3H), 1.06-1.03 (m, 1H).

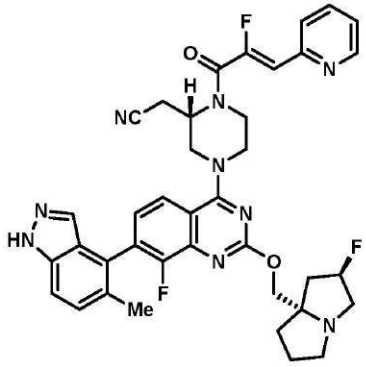


[1237]

[1238] 실시예 75

[1239] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1240] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴, HCl (10 mg, 0.016 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (2.8 mg, 0.016 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (13 μL, 0.16 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4.5 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 65% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/35% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (3.7 mg, 0.005 mmol, 31%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{38}H_{34}ClF_3N_7O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 744.2; 실측치: 744.0; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.70 (td, *J*=7.7, 2.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.56 (td, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.09 (d, *J*=37.8 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=54.6 Hz, 1H), 5.08 - 4.84 (m, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 4.19 - 3.98 (m, 4H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 4H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 3H).



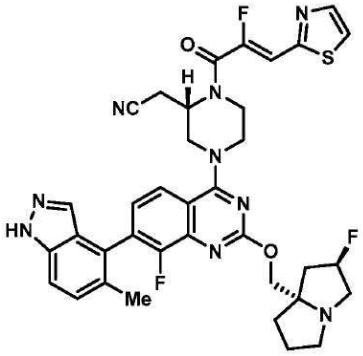
[1241]

[1242] 실시예 76

[1243] *2-((2S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1244] 2-((2S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-

인다졸-4-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴, HCl (10 mg, 0.017 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (2.8 mg, 0.017 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (13 μL, 0.17 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4.7 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/20% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (6.5 mg, 0.005 mmol, 31%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{38}H_{37}F_3N_9O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 708.3; 실측치: 708.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.17 (br s, 1H), 8.66 (br d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.99 (br t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.91 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 6.69 (d, *J*=38 Hz, 1H), 5.35-5.24 (br m, 1H), 5.06 - 4.84 (m, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 2H), 4.23 - 4.07 (m, 3H), 4.05 (br s, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.55 - 3.37 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.22 - 3.04 (m, 4H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 - 2.00 (m, 3H), 1.92 - 1.76 (m, 3H).

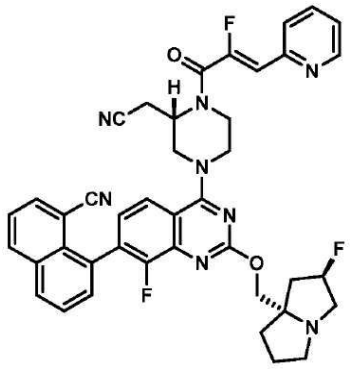


[1245]

[1246] 실시예 77

[1247] *2-((2S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1248] 2-((2S)-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴, HCl (10 mg, 0.017 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (2.8 mg, 0.017 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (13 μL, 0.17 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4.7 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/20% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (6.5 mg, 0.005 mmol, 31%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{38}H_{37}F_3N_9O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 708.3; 실측치: 708.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.17 (br s, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 3H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.11 (d, *J*=36 Hz, 1H), 5.36-5.25 (br m, 1H), 4.36 (br d, *J*=13.7 Hz, 2H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 4.10 (br s, 2H), 4.00 - 3.82 (m, 1H), 3.65 - 3.43 (m, 3H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.86 (br dd, *J*=4.3, 1.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (br s, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 3H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H).

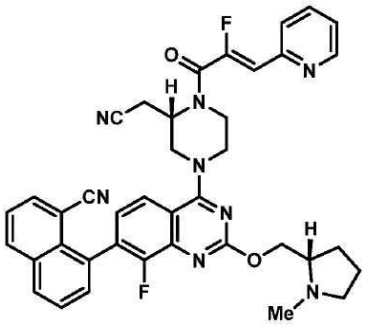


[1249]

[1250] 실시예 78

[1251] *8-(4-((S)-3-(시아노메틸)-4-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-1-나프토니트릴*

[1252] 8-(4-((S)-3-(시아노메틸)피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-1-나프토니트릴, HCl (12 mg, 0.019 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (3.3 mg, 0.019 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (16 μL, 0.19 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (5.5 mg, 0.019 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 72% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/8% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (4.6 mg, 0.006 mmol, 32%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{41}H_{36}F_3N_8O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 729.3; 실측치: 729.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.47 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.85 - 7.67 (m, 4H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 6.66 (d, *J*=35 Hz, 1H), 5.34 (br s, 1H), 5.23 (br d, *J*=2.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.20 - 3.99 (m, 4H), 3.65 (br s, 1H), 3.59 (br d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.24 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 3.03 (m, 1H), 2.97 - 2.79 (m, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.20 - 1.99 (m, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 2H), 1.04 (d, *J*=6.1 Hz, 1H).



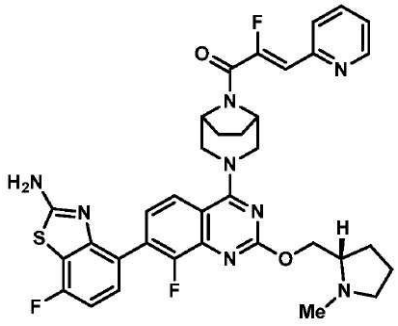
[1253]

[1254] 실시예 79

[1255] *8-(4-((S)-3-(시아노메틸)-4-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-1-나프토니트릴*

[1256] 8-(4-((S)-3-(시아노메틸)피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-1-나프토니트릴 (10 mg, 0.019 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (3.3 mg, 0.019 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (16 μL, 0.19 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (5.5 mg, 0.019 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 72% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/8% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (4.1 mg, 0.006 mmol, 30%의 수율)을

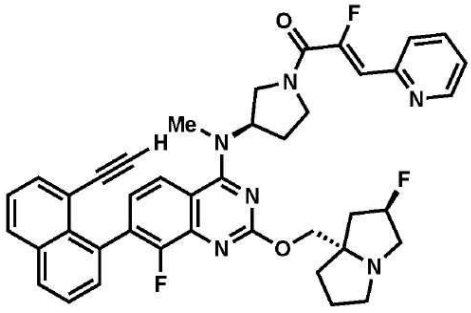
제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{39}H_{35}F_2N_8O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 685.3; 실측치: 685.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (br d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 8.29 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J*=7.2, 2.4 Hz, 1H), 8.04 - 7.88 (m, 2H), 7.88 - 7.73 (m, 2H), 7.71 - 7.60 (m, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 2H), 7.24 -7.03 (m, 1H), 6.67 (d, *J*=35 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.75 (dt, *J*=12.5, 3.3 Hz, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 2H), 4.32 (br d, *J*=14.5 Hz, 1H), 3.97 (br d, *J*=2.7 Hz, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 1H), 3.41 - 3.22 (m, 1H), 3.21 - 3.05 (m, 2H), 2.98 (br s, 3H), 2.84 (br s, 1H), 2.36 - 2.19 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 2H).

[1257] 

[1258] 실시예 80

[1259] *(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1260] tert-부틸 (7-플루오로-4-(8-플루오로-4-((1R,5S)-8-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트 (10 mg, 0.013 mmol)를 디옥산 (1.0 mL)에 용해시키고, HCl 용액 (디옥산 중 4.0 M, 3 μL, 0.013 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반시키고, 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/21% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (2.6 mg, 0.004 mmol, 30%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{35}H_{34}F_3N_8O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 687.2; 실측치: 687.5; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 - 8.64 (m, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 3H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 3H), 7.05 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=37.8 Hz, 1H), 4.83 - 4.74 (m, 2H), 4.55 - 4.38 (m, 3H), 4.33 - 4.15 (m, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 2H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.81 - 2.60 (m, 1H), 2.43 (br s, 3H), 2.33 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.88 - 1.83 (m, 2H), 1.76 - 1.58 (m, 4H).

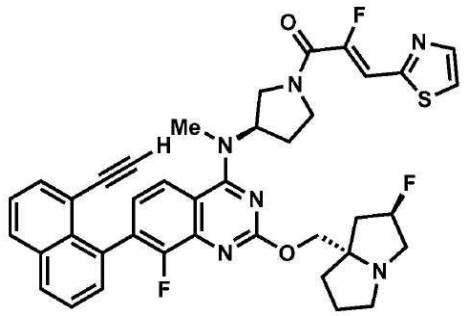
[1261] 

[1262] 실시예 81

[1263] *(Z)-1-((R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1264] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-((S)-피롤리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민, HCl 염 (20 mg, 0.034 mmol 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (5.7 mg, 0.034 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (500 μL)에 용해시켰

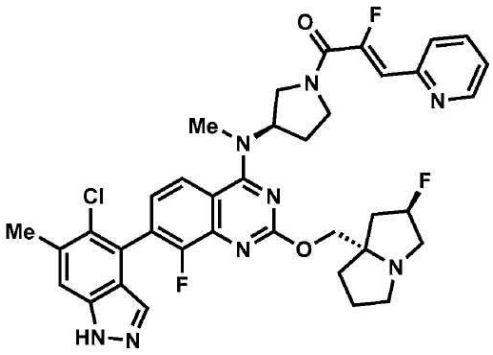
다. 1-메틸이미다졸 (27 μL, 0.34 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (9.5 mg, 0.034 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반시키고, 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 70% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/30% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (13.8 mg, 0.020 mmol, 58%의 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{41}H_{38}F_3N_6O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 703.3; 실측치: 703.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 - 8.61 (m, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 2H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 6.81 (d, *J*=38.2 Hz, 1H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 5.12 - 5.03 (m, 1H), 4.36 - 3.96 (m, 4H), 3.87 - 3.51 (m, 4H), 3.19 - 2.69 (m, 6H), 2.42 - 2.24 (m, 2H), 2.20 - 1.92 (m, 3H), 1.88 - 1.66 (m, 3H).

[1265] 

[1266] 실시예 82

[1267] *(Z)-1-((R)-3-((7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

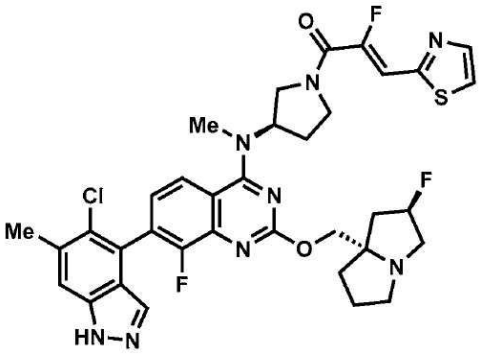
[1268] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-((S)-피롤리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민, HCl 염 (20 mg, 0.034 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (5.9 mg, 0.034 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (27 μL, 0.34 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (9.5 mg, 0.034 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반시키고, 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 70% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/30% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (18.6 mg, 0.020 mmol, 58%의 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{39}H_{36}F_3N_6O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 709.2; 실측치: 709.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 - 8.08 (m, 2H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.20 (d, *J*=36.7 Hz, 1H), 5.36 - 5.15 (m, 1H), 5.15 - 5.03 (m, 1H), 4.40 - 3.91 (m, 4H), 3.88 - 3.50 (m, 4H), 3.17 - 2.63 (m, 6H), 2.43 - 2.20 (m, 2H), 2.18 - 1.93 (m, 3H), 1.86 - 1.67 (m, 3H).

[1269] 

[1270] 실시예 83

[1271] *(Z)-1-((3R)-3-((7-(5-클로로-6-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

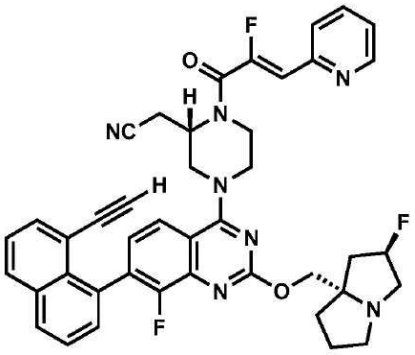
[1272] 7-(5-클로로-6-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-((S)-피롤리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민, HCl 염 (20 mg, 0.020 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (3.3 mg, 0.020 mmol)<을 고체로서 합하고, DMF (500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (16 μL, 0.20 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (5.6 mg, 0.020 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반시키고, 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 95% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/5% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 그의 비스 TFA 염으로서 제공하였다 (17.8 mg, 0.019 mmol, 95%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{37}H_{37}ClF_3N_8O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 717.3; 실측치: 717.4; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (br s, 1H), 8.71 - 8.61 (m, 1H), 8.10 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 6.83 (d, *J*=37.8 Hz, 1H), 5.56 (d, *J*=53.3 Hz, 1H), 5.27 - 5.10 (m, 1H), 4.70 - 4.56 (m, 2H), 4.39 - 4.21 (m, 1H), 4.13 - 3.96 (m, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 4H), 3.35 - 3.19 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 6H), 2.43 - 2.25 (m, 3H), 2.23 - 1.92 (m, 3H).

[1273] 

[1274] 실시예 84

[1275] *(Z)-1-((3R)-3-((7-(5-클로로-6-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1276] 7-(5-클로로-6-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-N-메틸-N-((S)-피롤리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민, HCl 염 (20 mg, 0.020 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (3.3 mg, 0.020 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (16 μL, 0.20 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (5.6 mg, 0.020 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반시키고, 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 95% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/5% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 그의 비스 TFA 염으로서 제공하였다 (15.9 mg, 0.017 mmol, 84%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{35}H_{35}ClF_3N_8O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 723.2; 실측치: 723.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.73 - 7.57 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.21 (d, *J*=38.9 Hz, 1H), 5.53 (d, *J*=54.8 Hz, 1H), 5.22 - 5.11 (m, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 2H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 4.15 - 3.98 (m, 4H), 3.84 - 3.63 (m, 6H), 3.61 - 3.49 (m, 5H), 2.40 - 2.25 (m, 3H), 2.21 - 1.93 (m, 3H).

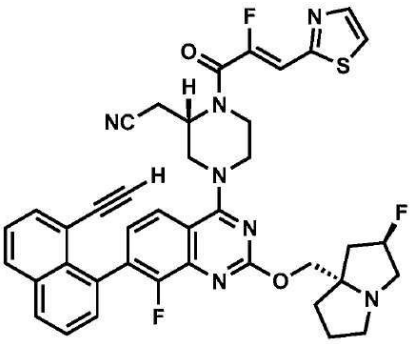


[1277]

[1278] 실시예 85

[1279] *2-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1280] 2-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴, HCl 염 (10 mg, 0.016 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (2.7 mg, 0.016 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (13 μL, 0.16 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4.6 mg, 0.016 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반시키고, 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 68% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/32% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (1.8 mg, 0.002 mmol, 15%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{42}H_{37}F_3N_7O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 728.3; 실측치: 728.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 - 8.56 (m, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 2H), 7.94 - 7.78 (m, 3H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=38.3 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=54.2 Hz, 1H), 5.08 - 4.85 (m, 1H), 4.38 - 4.21 (m, 4H), 4.15 - 3.98 (m, 4H), 3.66 - 3.53 (m, 4H), 3.15 - 2.99 (m, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.17 - 1.97 (m, 3H), 1.92 - 1.76 (m, 3H).



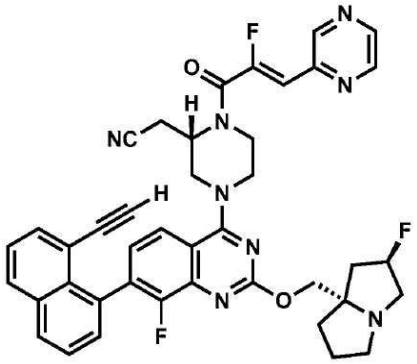
[1281]

[1282] 실시예 86

[1283] *2-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1284] 2-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴, HCl 염 (10 mg, 0.016 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (2.8 mg, 0.016 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (13 μL, 0.16 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4.6 mg, 0.016 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반시키고, 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 77% 5:95 MeCN:H_2O + 0.1% TFA/23% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 0.1% TFA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물을

그의 비스 TFA 염으로서 제공하였다 (4.6 mg, 0.005 mmol, 30%의 수율). LC/MS (ESI) m/z: $C_{40}H_{35}F_3N_7O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 734.3; 실측치: 734.4; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 - 8.08 (m, 2H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.11 (d, *J*=37.4 Hz, 1H), 5.55 (d, *J*=53.7 Hz, 1H), 5.04 - 4.51 (m, 2H), 4.47 - 4.32 (m, 2H), 3.94 - 3.72 (m, 4H), 3.48 - 3.28 (m, 4H), 3.20 - 3.08 (m, 4H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 1.97 (s, 4H).

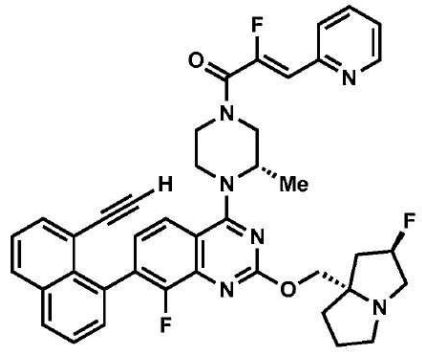


[1285]

[1286] 실시예 87

[1287] *2-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[1288] 2-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴, HCl 염 (10 mg, 0.016 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피라진-2-일)아크릴산 (2.7 mg, 0.016 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (13 μL, 0.16 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (4.6 mg, 0.016 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반시키고, 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 68% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/32% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (2.2 mg, 0.003 mmol, 19%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{41}H_{36}F_3N_8O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 729.3; 실측치: 729.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.62 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 2H), 7.89 - 7.77 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.29 (br t, *J*=6.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*=39.3 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*=55.1 Hz, 1H), 5.16 - 4.88 (m, 1H), 4.55 - 3.97 (m, 7H), 3.66 - 3.54 (m, 4H), 3.22 - 2.97 (m, 3H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.19 - 1.97 (m, 3H), 1.88 - 1.70 (m, 3H).



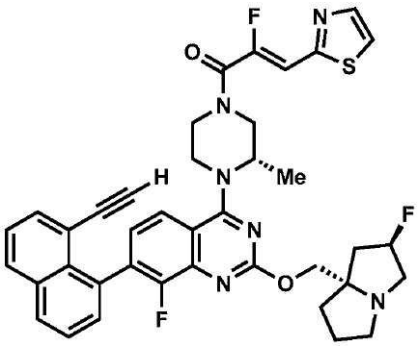
[1289]

[1290] 실시예 88

[1291] *(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1292] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-

4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린, HCl 염 (20 mg, 0.034 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산 (5.7 mg, 0.034 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (27 μL, 0.34 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (9.5 mg, 0.034 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반시키고, 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 65% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/5% 35:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (7.3 mg, 0.010 mmol, 30%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{41}H_{38}F_3N_6O_2$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 703.3; 실측치: 703.4; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.95 - 7.85 (m, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 6.59 (d, *J*=38.8 Hz, 1H), 5.26 (d, *J*=53.9 Hz, 1H), 4.95 - 4.66 (m, 1H), 4.32 - 3.92 (m, 6H), 3.77 - 3.58 (m, 2H), 3.07 (br d, *J*=13.2 Hz, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 3H), 1.86 - 1.65 (m, 3H), 1.41 - 1.36 (m, 3H).



[1293]

[1294] 실시예 89

[1295] *(Z)-1-((S)-4-(7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[1296] 7-(8-에티닐나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린, HCl 염 (20 mg, 0.034 mmol) 및 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산 (5.9 mg, 0.034 mmol)을 고체로서 합하고, DMF (500 μL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸 (27 μL, 0.34 mmol), 이어서 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (9.5 mg, 0.034 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반시키고, 직접적으로 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/분; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 65% 5:95 MeCN:H_2O + 10 mM AA/5% 35:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA → 100% 95:5 MeCN:H_2O + 10 mM AA; λ = 220 nm)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (7.2 mg, 0.010 mmol, 29%의 수율)을 제공하였다. LC/MS (ESI) m/z: $C_{39}H_{36}F_3N_6O_2S$에 대한 $[M+H]^+$ 이론치: 709.3; 실측치: 709.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 - 8.09 (m, 2H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.56 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.08 (d, *J*=37.7 Hz, 1H), 5.26 (d, *J*=53.2 Hz, 1H), 4.91 - 4.63 (m, 1H), 4.31 - 3.95 (m, 5H), 3.84 - 3.51 (m, 4H), 3.13 - 3.06 (m, 3H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.20 - 1.95 (m, 3H), 1.85 - 1.66 (m, 3H), 1.43 - 1.34 (m, 3H).

[1297] 생물학적 활성

[1298] 실시예 90

[1299] *$KRAS^{G12C}$ RAF 방해 분석*

[1300] 이는 KRAS-G12C$^{(ON)}$, 즉, 활성 형태의 KRAS G12C에 대한 화합물의 활성을 측정하는 기능적 분석이다. 재조합 GMPPNP-로딩된 KRAS G12C (5 nM)를 분석 완충액 (50 mM 트리스 pH 7.5, 100 mM NaCl, 1 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 100 ug/ml BSA)에서 실온에서 20분 동안 화합물로 처리하였다. 재조합 GST-RAF1 RBD (9 nM)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20분 동안 인큐베이션하였다. SA-Tb (0.25 nM)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 인큐베이션하였

다. HTRF 신호를 측정하고 (PerkinElmer Envision), 신호 비(λ_{em} 520/ λ_{em} 495)를 계산하고, 용량-반응 곡선으로부터 IC_{50} 값을 계산하였다.

[1301] 본원에 기술된 화합물에 대한 IC_{50} 값은 표 1에 예시되어 있다.

[1302] [표 1]

[1303]

실시예 번호	*KRASG12C RAF 방해 분석 (IC_{50})*
1	49.0 μM
2	61.3 μM
3	5.5 μM
4	5.8 μM
5	2.7 μM
6	4.9 μM
7	2.0 μM
8	9.6 μM
9	1.9 μM
10	93.0 μM
11	5.3 μM
12	9.20 μM
13	1.1 μM
14	2.1 μM
15,이성질체1	93.8 μM
15,이성질체2	47.4 μM
16	4.2 μM
17	5.8 μM
18	430 nM
19	3.2 μM
20,이성질체1	16.5 μM
20,이성질체2	>100 μM
21	400 nM
22	260 nM
23	16 nM
24	22 nM

[1304]

25, 이성질체1	14.1 μM
25, 이성질체2	67.6 μM
26, 이성질체1	3.37 μM
26, 이성질체2	55.2 μM
27	6.4 nM
28	350 nM
29	180 nM
30	21.3 μM
31	10 nM
32	290 nM
33	76 nM
34	27 nM
35	290 nM
36	25 nM
37	110 nM
38	130 nM
39	23 nM
40	11 nM
41	46 nM
42	88 nM
43	190 nM
44	350 nM
45	48 nM
46	23 nM
47	1.33 μM
48	2.59 μM
49	2.26 μM
50	100 nM
51	160 nM
52	450 nM
53	70 nM
54	200 nM
55	1000 nM
56	270 nM
57	130 nM
58	2400 nM
59	260 nM
60	170 nM
61	2800 nM
62	3100 nM
63	9800 nM
64	61000 nM
65	2100 nM
66	3200 nM
67	4700 nM
68	20400 nM
69	2600 nM

70	7900 nM
71	9000 nM
72	2 nM
73	710 nM
74	1500 nM
75	60 nM
76	50 nM
77	50 nM
78	240 nM
79	1600 nM
80	550 nM
81	20 nM
82	40 nM
83	22 nM
84	98 nM
85	25 nM
86	44 nM
87	42 nM
88	43 nM
89	380 nM

[1305]

[1306] 발명의 내용 및 요약 섹션이 아닌 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 섹션을 청구범위를 해석하기 위해 사용하고자 하는 것으로 이해해야 한다. 발명의 내용 및 요약 섹션은 본 발명자(들)가 구상하는 본 개시내용의 하나 이상의 예시적 양태를 제시할 수 있지만 모든 예시적 양태를 제시하지는 않으므로, 본 개시내용 및 첨부된 청구범위를 어떤 식으로든 제한하려는 의도는 아니다.

[1307] 본 발명은 명시된 기능 및 그 관계의 구현을 설명하는 기능적 빌딩 블록을 사용하여 위에서 설명되었다. 이러한 기능적 빌딩 블록의 경계는 설명의 편의를 위해 본원에서 임의로 정의되었다. 명시된 기능 및 그 관계가 적절히 수행되는 한, 대체 경계를 정의할 수 있다.

[1308] 본원에 인용된 모든 참고문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[1309] 특정 양태에 대한 상기 설명은 본 발명의 일반적인 속성을 완전히 밝혀 제3자가 해당 분야 기술 내의 지식을 적용함으로써, 본 발명의 일반 개념을 벗어나지 않으면서 과도한 실험 없이 이러한 특정 양태를 다양한 응용예에 맞도록 용이하게 수정 및/또는 조정할 수 있을 것이다. 따라서, 본원에 제시된 교시 및 지침에 기초하여 이러한 조정 및 수정은 개시된 양태의 균등물의 의미 및 범위 내에 있는 것으로 하고자 한다. 본원에서의 어법 및 용어는 제한을 위한 것이 아니라 설명을 위한 것이므로 본 명세서의 용어 또는 어법은 교시 및 지침에 비추어 당업자에 의해 해석되어야 한다는 것이 이해되어야 한다.

[1310] 본 발명의 폭과 범위는 상기 임의의 예시적인 양태에 의해 제한되어서는 안 되며, 다음의 청구범위 및 그 균등물에 부합하도록 정의되어야 한다.