



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0039609
(43) 공개일자 2022년03월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 401/14 (2006.01) A23L 33/10 (2022.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 401/14 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2021-0124148

(22) 출원일자 2021년09월16일

심사청구일자 2021년09월16일

(30) 우선권주장

1020200121587 2020년09월21일 대한민국(KR)

(71) 출원인

재단법인 아산사회복지재단

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)

재단법인 대구경북첨단의료산업진흥재단

대구광역시 동구 동내로 88 (동내동, 커뮤니케이션센터)

울산대학교 산학협력단

울산광역시 남구 대학로 93(무거동)

(72) 발명자

황정진

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88

박상은

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이원희

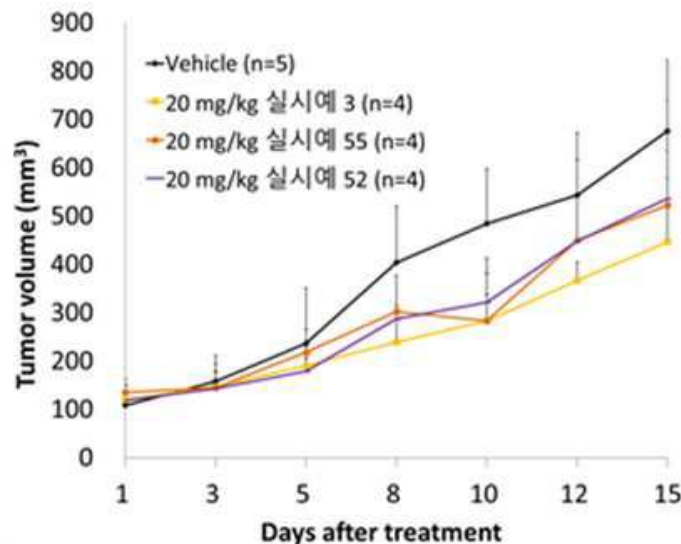
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 퀴나졸린-2,4-다이아민 유도체 및 이를 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명의 일 측면에서 제공하는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 EHMT2(Euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 2)에 대해 높은 억제능을 나타내므로, 상기 화합물을 암의 치료에 유용하게 사용할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/517 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/55 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/12 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/308 (2013.01)
A23V 2250/30 (2013.01)

(72) 발명자

김동은

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88

홍지예

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88

김청수

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88

손우찬

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88

김신애

대구광역시 동구 침북로 80

권수경

대구광역시 동구 침북로 80

정경진

대구광역시 동구 침북로 80

김나연

대구광역시 동구 침북로 80

김진아

대구광역시 동구 침북로 80

김경희

대구광역시 동구 침북로 80

진정욱

대구광역시 동구 침북로 80

조성진

대구광역시 동구 침북로 80

이세한

대구광역시 동구 침북로 80

차은주

대구광역시 동구 침북로 80

주정민

대구광역시 동구 침북로 80

황지선

대구광역시 동구 침북로 80

박정은

대구광역시 동구 침북로 80

유지훈

대구광역시 동구 침북로 80

홍은미

대구광역시 동구 침북로 80

박영훈

대구광역시 동구 침북로 80

이주희

대구광역시 동구 침북로 80

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1465031724
 과제번호 HI20C1586000020
 부처명 보건복지부
 과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원
 연구사업명 의료기술상용화지원센터
 연구과제명 항암유효성평가지원센터
 기 여 율 20/100
 과제수행기관명 서울아산병원
 연구기간 2020.08.06 ~ 2020.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1465029485
 과제번호 HI14C1913020019
 부처명 보건복지부
 과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원
 연구사업명 질환극복기술개발
 연구과제명 mTOR와 히스톤 코드 조절을 통한 자식작용 활성화 치매 치료 기술 개발
 기 여 율 20/100
 과제수행기관명 서울아산병원
 연구기간 2019.07.01 ~ 2019.10.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711105303
 과제번호 2019R1F1A1061736
 부처명 과학기술정보통신부
 과제관리(전문)기관명 한국연구재단
 연구사업명 개인기초연구
 연구과제명 EHMT2에 의해 조절되는 전사체 분석을 통한 발암기전 규명 및 항암타겟 발굴
 기 여 율 10/100
 과제수행기관명 서울아산병원
 연구기간 2020.03.01 ~ 2021.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711074316
 과제번호 2017M3A9G4052951
 부처명 과학기술정보통신부
 과제관리(전문)기관명 한국연구재단
 연구사업명 바이오. 의료기술개발
 연구과제명 대구경북첨단의료산업진흥재단 기반기술 구축 및 지원 과제
 기 여 율 50/100
 과제수행기관명 대구경북첨단의료산업진흥재단
 연구기간 2018.03.01 ~ 2018.12.31

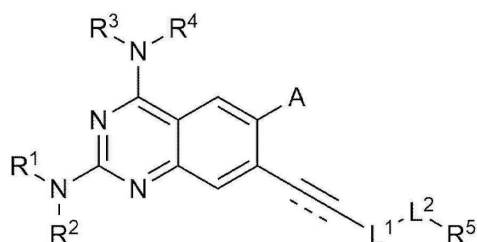
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

상기 $\equiv$ 는 이중결합 또는 삼중결합이고;

상기 R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알콕시카보닐 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 8 원자의 헤테로아릴이거나, 또는

상기 R^1 및 R^2 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 12 원자의 비치환 또는 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

상기 R^3 은 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬, 비치환 또는 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 10 원자의 헤테로사이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 10 원자의 헤테로사이클로알킬 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 디 C_{1-5} 알킬아미노 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 8 원자의 헤테로아릴 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬이고;

상기 R^4 는 수소, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬이고;

상기 R^5 는 직쇄 또는 분지쇄의 디 C_{1-5} 알킬아미노, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 10 원자의 헤테로사이클로알킬이고;

상기 치환된 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로아릴은 -OH, -NH₂, -NO₂, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알콕시, 직쇄 또는 분지쇄의 디 C_{1-5} 알킬아미노, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 할로알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 아미노알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{6-8} 아릴 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 하이드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환될 수 있고;

상기 A는 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알콕시이고;

상기 L^1 은 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬이고;

상기 L^2 는 결합, $-C(=O)-$, 또는 $-SO_2-$ 이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알콕시카보닐 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 또는 6 원자의 헤테로아릴이거나, 또는

상기 R^1 및 R^2 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 9 원자의 비치환 또는 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

상기 R^3 은 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 비치환 또는 치환된 C_{5-7} 사이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 7 원자의 헤테로사이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 7 원자의 헤테로사이클로알킬 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 디 C_{1-3} 알킬아미노 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 8 원자의 헤테로아릴 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬이고;

상기 R^4 는 수소, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬이고;

상기 R^5 는 직쇄 또는 분지쇄의 디 C_{1-3} 알킬아미노, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 7 원자의 헤테로사이클로알킬이고;

상기 치환된 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 $-OH$, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알콕시, 직쇄 또는 분지쇄의 디 C_{1-5} 알킬아미노, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 할로알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 아미노알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 하이드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환될 수 있고;

상기 A는 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알콕시이고;

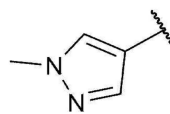
상기 L^1 은 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬이고;

상기 L^2 는 결합, 또는 $-C(=O)-$ 인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

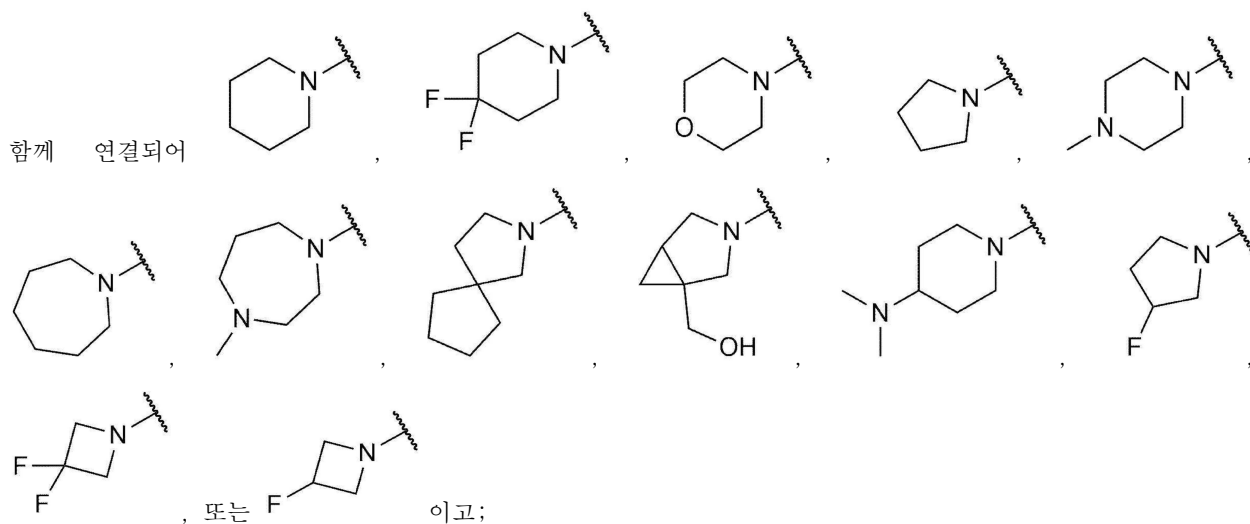
제1항에 있어서,

상기 R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, $-CH_3$, $-CH_2COOC(CH_3)_3$, 또는

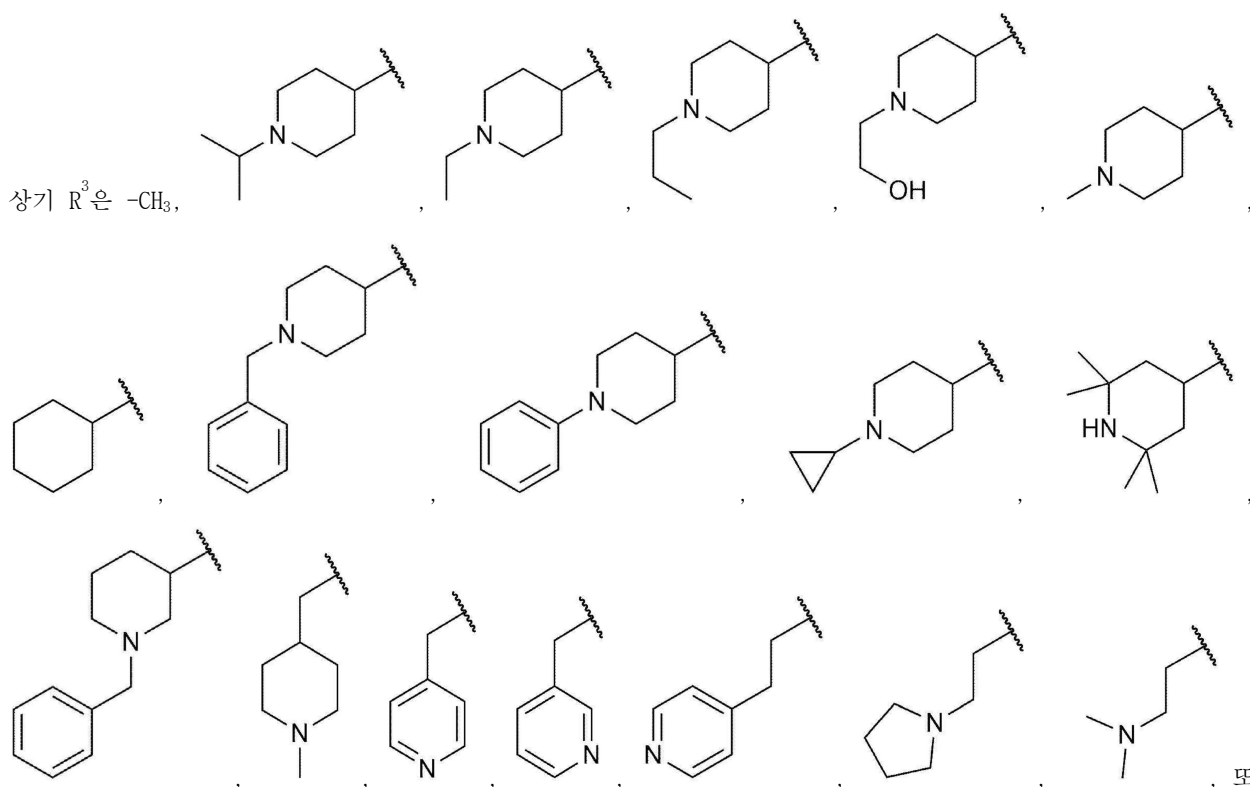


이거나, 이들이 결합된 N 원자와

함께 연결되어



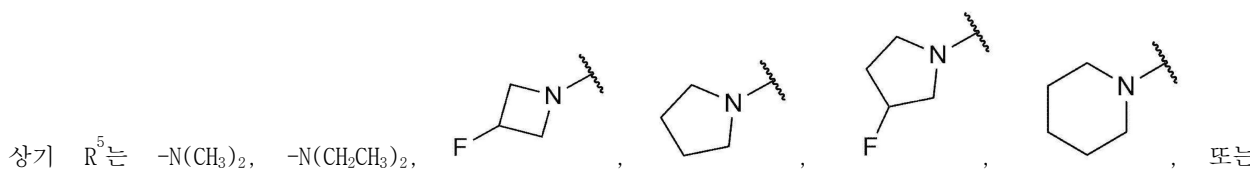
상기 R³은 -CH₃,

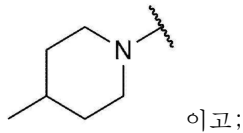


는 이고;

상기 R⁴는 수소이고;

상기 R⁵는 -N(CH₃)₂,





상기 A는 $-OCH_3$ 이고;

상기 L¹은 $-(CH_2CH_2)$ 이고;

상기 L²는 결합, 또는 $-C(=O)-$ 인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

- (1) 5-(4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-N,N-다이메틸펜틴-4-아마이드;
- (2) 5-(4-((1-아이스프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-1-(피롤리딘-1-일)4-펜틴-1-온;
- (3) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (4) 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-7-(4-다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민;
- (5) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-몰폴리노퀴나졸린-4-아민;
- (6) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(2-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (7) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이스프로필피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- (8) 2-(아제판-1-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이스프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민;
- (9) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-(메톡시-2-(2-아자스파이로[4.4]노난-2-일)퀴나졸린-4-아민);
- (10) ((1S,2R,5R)-3-(7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-4-((1-아이스프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시퀴나졸린-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올;
- (11) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-2-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-N-(1-아이스프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민;
- (12) N-(1-아이스프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (13) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이스프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (14) 7-(4-다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N4-(1-아이스프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸퀴나졸린-

2,4-다이아민;

- (15) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (16) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (17) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (18) N-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (19) (R)-N-(1-벤질피페리딘-3-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (20) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)퀴나졸린-4-아민;
- (21) N1-(7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)-N3,N3-다이메틸프로판-1,3-다이아민;
- (22) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (23) N-사이클로헥실-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (24) N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (25) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-N-(1-페닐피페리딘-4-일)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (26) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(피리딘-3-일메틸)퀴나졸린-4-아민;
- (27) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2,2,6,6,-테트라메틸피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- (28) N1-(7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민;
- (29) (S)-7-(4-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (30) (R)-7-(4-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (31) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (32) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(피리딘-4-일메틸)퀴나졸린-4-아민;
- (33) 7-(4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (34) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2-피리딘-4-일)에틸)퀴나졸린-4-아민;
- (35) 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (36) 2-(아제판-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-

4-아민;

(37) 2-(아제판-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;

(38) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;

(39)

N-(1-D아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;

(40) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-2-(2-아자스파이로[4.4]노난-2-일)퀴나졸린-4-아민;

(41) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-2-(2-아자스파이로[4.4]노난-2-일)퀴나졸린-4-아민;

(42) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;

(43) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;

(44) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민;

(45) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;

(46) ((1S,2R,5R)-3-(4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올;

(47) ((1S,2R,5R)-3-(4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올;

(48) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;

(49) N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민;

(50) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;

(51) N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;

(52) N1-(6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민;

(53) N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;

(54) N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;

(55) N4-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민;

(56) N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;

- (57) (S)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (58) 2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (59) 2-(3-플루오로아제티딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (60) (R)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (61) N4-(2-(다이메틸아미노)에틸)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민;
- (62) N1-(6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민;
- (63) N4-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민;
- (64) N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (65) N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (66) (E)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (67) 6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(1-프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (68) 6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (69) 2-(4-((6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올;
- (70) 2-(4-((6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올;
- (71) 6-메톡시-N-(피리딘-3-일메틸)-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (72) (S)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (73) 6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- (74) (R)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (75) (S)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (76) (R)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민;
- (77) (R)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;

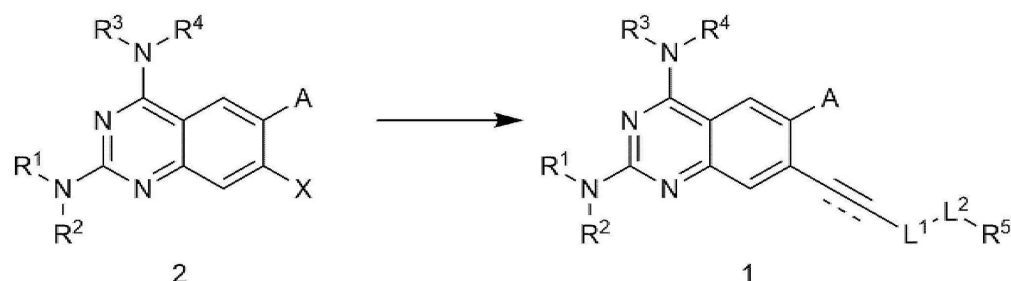
- (78) (S)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-(4-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (79) (S)-N1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민;
- (80) (R)-N1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민;
- (81) 6-메톡시-N-메틸-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (82) tert-뷰틴 2-((4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2-일)(메틸)아미노)아세테이트;
- (83) 6-메톡시-N2,N-다이메틸-N4-(1-프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민;
- (84) (R)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (85) (E)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (86) (E)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- (87) 2-(4-((2-(다이메틸아미노)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올;
- (88) N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민; 및
- (89) (R)-2-(4-((2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올.

청구항 5

하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법;

[반응식 1]



상기 반응식 1에서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, L^1 , 및 L^2 는 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고; 및

X는 할로젠이다.

청구항 6

제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 화합물은 HMT(Histone methyl transferase)를 억제하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 HMT는 EHMT1(Euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 1) 또는 EHMT2(Euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 2)인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서,

상기 화합물은 암세포의 성장을 저해하는 것을

특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 10

제6항에 있어서,

상기 암은 가성점액종, 간내 담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 균상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터팡대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 성상세포종, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암, 수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 악성 연부조직 암, 악성골암, 악성림프종, 악성종피종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 윌름스암, 유방암, 육종, 음경암, 인두암, 임신용모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성 골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암, 척수암, 청신경초종, 췌장암, 침샘암, 카포시 육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 횡문근육종, 후두암, 흉막암, 및 흉선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 11

제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 12

제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염

을 유효성분으로 함유하는 항암 보조제.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 화합물은 다른 항암제의 항암 활성을 증진시키는 것을 특징으로 하는 항암 보조제.

청구항 14

제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 다른 항암제를 포함하는 항암용 병용 제제.

청구항 15

제14항에 있어서 다른 항암제는 면역 항암제인, 항암용 병용 제제.

청구항 16

제14항에 있어서 상기 면역 항암제는 면역관문 억제제로서의 항체인, 항암용 병용 제제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 퀴나졸린-2,4-다이아민 유도체 및 이를 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 단백질 리신 잔기의 메틸화는 진핵 세포에서 중요한 신호 전달 메커니즘이며, 히스톤 리신의 메틸화 상태는 후성 유전자 조절의 맥락에서 다수의 단백질 및 단백질 복합체에 의해 인식되는 신호를 암호화한다.

[0003] 히스톤 메틸화는 히스톤 메틸트랜스페라제(HMT)에 의해 촉매되며, HMT는 다양한 인간 질병에 관련되어 있다. HMT는 유전자 발현을 활성화 또는 억제하는 역할을 할 수 있고, 일정 HMT(예를 들어, 진정염색질 히스톤-리신 N-메틸트랜스페라제 2 또는 EHMT2, G9a라고도 함)는 종양 저해제 단백질과 같은 많은 비히스톤 단백질을 메틸화시킬 수 있다(Liu et al., Journal of Medicinal Chemistry 56:8931-8942, 2013 및 Krivega et al., Blood 126(5):665-672, 2015).

[0004] 연구에 의해 EHMT2/G9a가 세포 자신의 불필요한 물질을 잡아먹는 자식 작용을 하여 종양을 억제하는 유전자의 발현을 저해한다는 사실이 규명되면서 EHMT2/G9a 억제를 통해 암 발생 원인을 조절하기 위한 물질에 대한 연구가 진행되고 있다(Sang Eun Park et al., 2016, Inhibition of EHMT2/G9a epigenetically increases the transcription of Beclin-1 via an increase in ROS and activation of NF-κB; Yunha Kim et al., 2013, BIX-01294 induces autophagy-associated cell death via EHMT2/G9a dysfunction and intracellular reactive oxygen species production).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명의 일 목적은 신규한 퀴나졸린-2,4-다이아민 유도체 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.

[0006] 본 발명의 다른 일 목적은 상기 신규한 신규한 퀴나졸린-2,4-다이아민 유도체 화합물, 이의 입체 이성질체의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 다른 일 목적은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 다른 일 목적은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 또 다른 일 목적은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을, 이를 필요로 하는 개체나 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료방법을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 다른 일 목적은 암의 치료에 사용하기 위한 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.

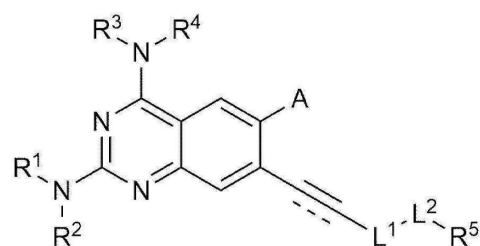
[0011] 본 발명의 또 다른 일 목적은 암 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도(use)를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 상기 목적을 달성하기 위하여,

[0013] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[0014] [화학식 1]



[0015]

[0016] 상기 화학식 1에서,

[0017] 상기 $\equiv$ 는 이중결합 또는 삼중결합이고;

[0018] 상기 R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알콕시카보닐 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 8 원자의 헤테로아릴이거나, 또는

[0019] 상기 R^1 및 R^2 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 12 원자의 비치환 또는 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0020] 상기 R^3 은 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬, 비치환 또는 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 10 원자의 헤테로사이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 10 원자의 헤테로사이클로알킬 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 디 C_{1-5} 알킬아미노 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 8 원자의 헤테로아릴 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬이고;

[0021] 상기 R^4 는 수소, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬이고;

[0022] 상기 R^5 는 직쇄 또는 분지쇄의 디 C_{1-5} 알킬아미노, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 10 원자의 헤테로사이클로알킬이고;

[0023] 상기 치환된 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로아릴은 -OH, -NH₂, -NO₂, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄

의 C₁₋₁₀알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알콕시, 직쇄 또는 분지쇄의 디C₁₋₅알킬아미노, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅할로알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅아미노알킬, C₃₋₈사이클로알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₈아릴 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₃알킬, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅하이드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환될 수 있고;

[0024] 상기 A는 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알콕시이고;

[0025] 상기 L¹은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알킬이고;

[0026] 상기 L²는 결합, -C(=O)-, 또는 -SO₂-이다.

[0027] 또한, 본 발명은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법을 제공한다.

[0028] 또한, 본 발명은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0029] 또한, 본 발명은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 암의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0030] 또한, 본 발명은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을, 이를 필요로 하는 개체나 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료방법을 제공한다.

[0031] 또한, 본 발명은 암의 치료에 사용하기 위한 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0032] 또한, 본 발명은 암 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도(use)를 제공한다.

발명의 효과

[0033] 본 발명의 일 측면에서 제공하는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 EHMT2(Euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 2)에 대해 높은 억제능을 나타내므로, 상기 화합물을 암의 치료에 유용하게 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0034] 도 1은 Miapaca2 이종이식(Xenograft) 모델에서 종양 부피를 통해 종양 성장을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

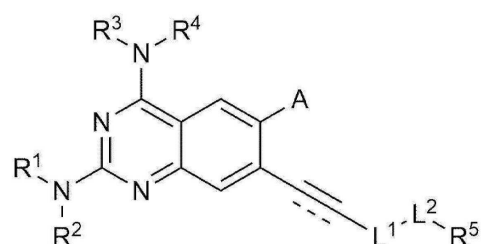
도 2는 MC38 공통 유전자(syngeneic) 모델에서 면역 치료제를 병용 투여하는 경우, 종양 부피를 통해 종양 성장을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0036] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[0037] [화학식 1]



[0038]

- [0039] 상기 화학식 1에서,
- [0040] 상기 $\equiv$ 는 이중결합 또는 삼중결합이고;
- [0041] 상기 R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알콕시카보닐 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 8 원자의 헤테로아릴이거나, 또는
- [0042] 상기 R^1 및 R^2 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 12 원자의 비치환 또는 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;
- [0043] 상기 R^3 은 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬, 비치환 또는 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 10 원자의 헤테로사이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 10 원자의 헤테로사이클로알킬 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 디 C_{1-5} 알킬아미노 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 8 원자의 헤테로아릴 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬이고;
- [0044] 상기 R^4 는 수소, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬이고;
- [0045] 상기 R^5 는 직쇄 또는 분지쇄의 디 C_{1-5} 알킬아미노, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 10 원자의 헤테로사이클로알킬이고;
- [0046] 상기 치환된 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로아릴은 -OH, -NH₂, -NO₂, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알콕시, 직쇄 또는 분지쇄의 디 C_{1-5} 알킬아미노, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 할로알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 아미노알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{6-8} 아릴 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 하이드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환될 수 있고;
- [0047] 상기 A는 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알콕시이고;
- [0048] 상기 L^1 은 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬이고;
- [0049] 상기 L^2 는 결합, -C(=O)-, 또는 -SO₂-이다.
- [0050] 이때, 상기 R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알콕시카보닐 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 또는 6 원자의 헤테로아릴이거나, 또는
- [0051] 상기 R^1 및 R^2 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 9 원자의 비치환 또는 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;
- [0052] 상기 R^3 은 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 비치환 또는 치환된 C_{5-7} 사이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 7 원자의 헤테로사이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 7 원자의 헤테로사이클로알킬 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 디 C_{1-3} 알킬아미노 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 8 원자의 헤테로아릴 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬이고;

[0053] 상기 R⁴는 수소, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₃알킬이고;

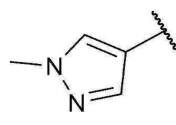
[0054] 상기 R⁵는 직쇄 또는 분지쇄의 디C₁₋₃알킬아미노, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3 내지 7 원자의 헤테로사이클로알킬이고;

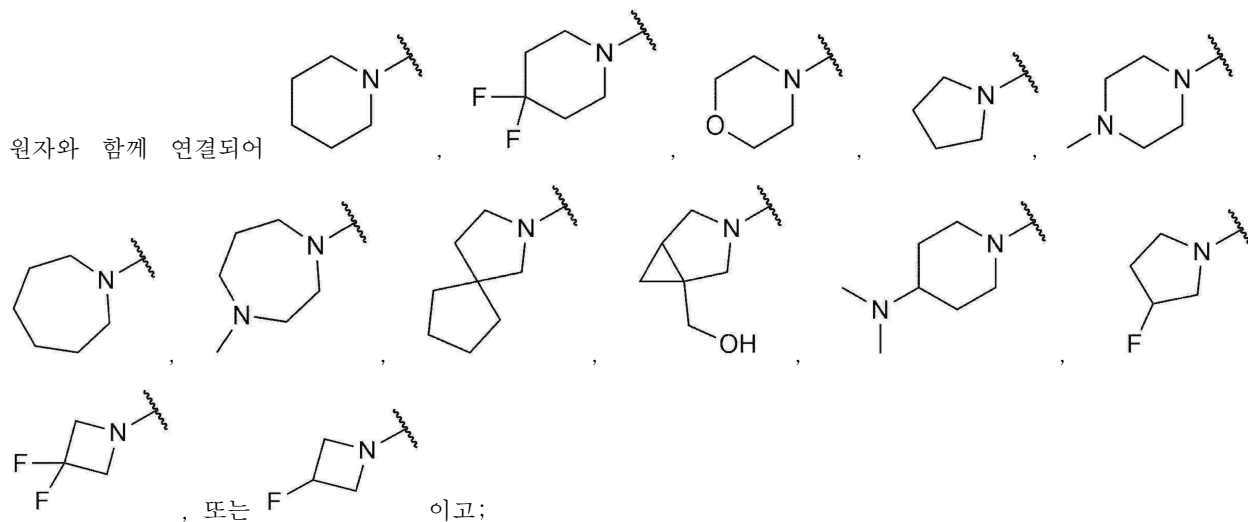
[0055] 상기 치환된 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 -OH, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알콕시, 직쇄 또는 분지쇄의 디C₁₋₅알킬아미노, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅할로알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅아미노알킬, C₃₋₈사이클로알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알킬, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅하이드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환될 수 있고;

[0056] 상기 A는 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알콕시이고;

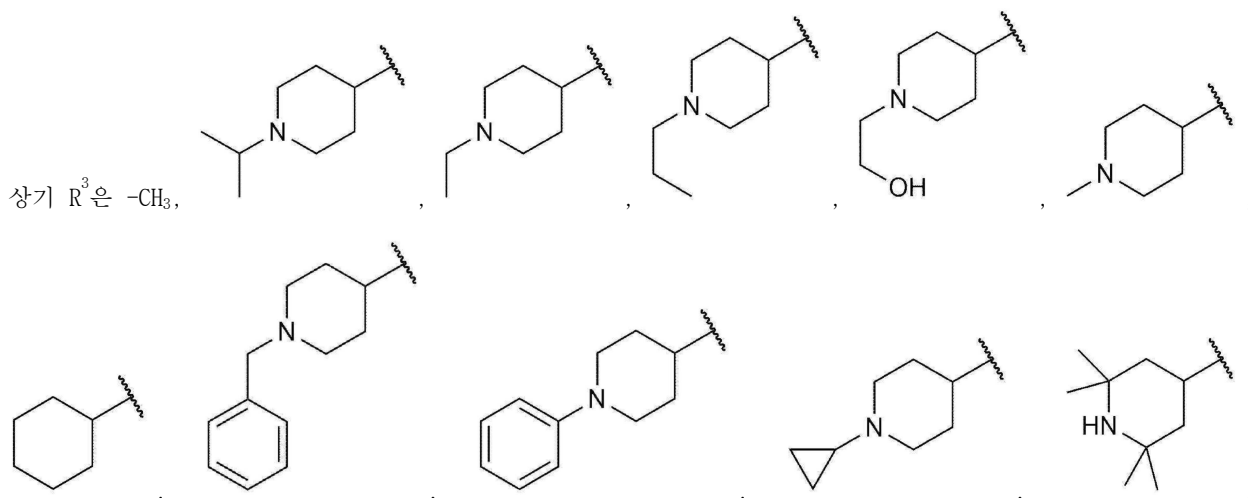
[0057] 상기 L¹은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₃알킬이고;

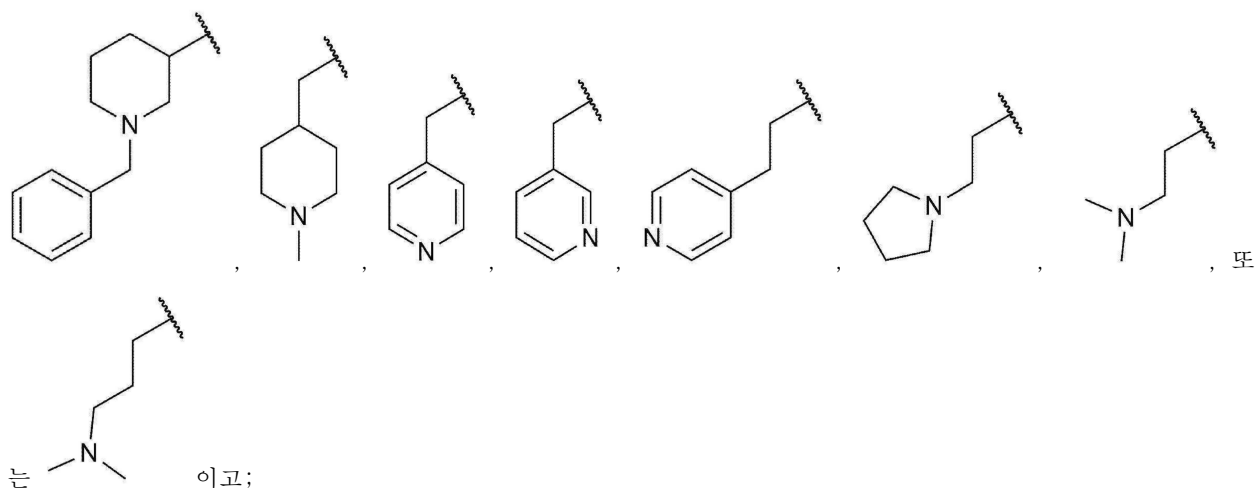
[0058] 상기 L²는 결합, 또는 -C(=O)-일 수 있다.

[0059] 이때, 상기 R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, -CH₃, -CH₂COOC(CH₃)₃, 또는  이거나, 이들이 결합된 N

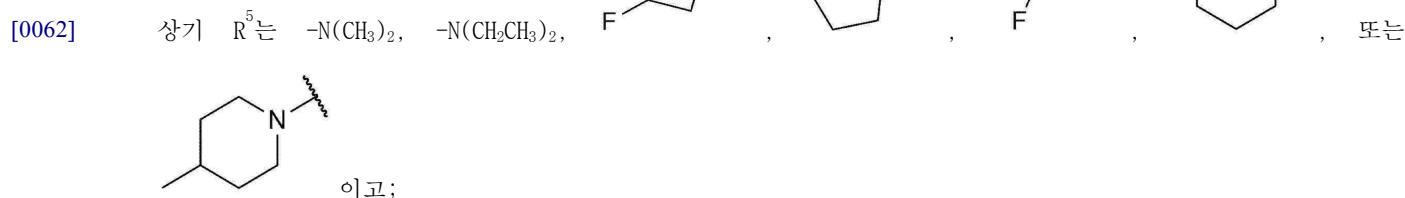


[0060] 상기 R³은 -CH₃,





[0061] 상기 R⁴는 수소이고;



[0063] 상기 A는 -OCH₃이고;

[0064] 상기 L¹은 -(CH₂CH₂)₂이고;

[0065] 상기 L²는 결합, 또는 -C(=O)-일 수 있다.

[0066] 이때, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은, 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나의 화합물일 수 있다.

[0067] (1) 5-(4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-N,N-다이메틸펜틴-4-아마이드;

[0068] (2) 5-(4-((1-아이스프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-1-(피롤리딘-1-일)4-펜틴-1-온;

[0069] (3) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;

[0070] (4) 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-7-(4-다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민;

[0071] (5) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-몰폴리노퀴나졸린-4-아민;

[0072] (6) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(2-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;

[0073] (7) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;

[0074] (8) 2-(아제판-1-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민;

- [0075] (9) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-(메톡시-2-(2-아자스파이로[4.4]노난-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0076] (10) ((1S,2R,5R)-3-(7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시퀴나졸린-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올;
- [0077] (11) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-2-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민;
- [0078] (12) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0079] (13) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0080] (14) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸퀴나졸린-2,4-다이아민;
- [0081] (15) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0082] (16) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0083] (17) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0084] (18) N-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0085] (19) (R)-N-(1-벤질피페리딘-3-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0086] (20) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0087] (21) N1-(7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)-N3,N3-다이메틸프로판-1,3-다이아민;
- [0088] (22) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0089] (23) N-사이클로헥실-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0090] (24) N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0091] (25) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-N-(1-페닐피페리딘-4-일)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0092] (26) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(피리딘-3-일메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0093] (27) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2,2,6,6,-테트라메틸피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0094] (28) N1-(7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민;
- [0095] (29) (S)-7-(4-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0096] (30) (R)-7-(4-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;

- [0097] (31) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0098] (32) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(피리딘-4-일메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0099] (33) 7-(4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0100] (34) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2-피리딘-4-일)에틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0101] (35) 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0102] (36) 2-(아제판-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0103] (37) 2-(아제판-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0104] (38) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0105] (39) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0106] (40) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-2-(2-아자스파이로[4.4]노난-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0107] (41) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-2-(2-아자스파이로[4.4]노난-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0108] (42) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0109] (43) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0110] (44) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민;
- [0111] (45) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸1,4-다이아제판-1-일)-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0112] (46) ((1S,2R,5R)-3-(4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올;
- [0113] (47) ((1S,2R,5R)-3-(4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올;
- [0114] (48) N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸1,4-다이아제판-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0115] (49) N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민;
- [0116] (50) 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0117] (51) N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;

- [0118] (52) N1-(6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민;
- [0119] (53) N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0120] (54) N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0121] (55) N4-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민;
- [0122] (56) N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0123] (57) (S)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0124] (58) 2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0125] (59) 2-(3-플루오로아제티딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0126] (60) (R)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0127] (61) N4-(2-(다이메틸아미노)에틸)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민;
- [0128] (62) N1-(6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민;
- [0129] (63) N4-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민;
- [0130] (64) N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0131] (65) N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0132] (66) (E)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0133] (67) 6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(1-프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0134] (68) 6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0135] (69) 2-(4-((6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올;
- [0136] (70) 2-(4-((6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올;
- [0137] (71) 6-메톡시-N-(피리딘-3-일메틸)-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0138] (72) (S)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0139] (73) 6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)퀴

나졸린-4-아민;

- [0140] (74) (R)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0141] (75) (S)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0142] (76)
(R)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민;
- [0143] (77) (R)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0144] (78) (S)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-(4-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0145] (79) (S)-N1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민;
- [0146] (80) (R)-N1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민;
- [0147] (81) 6-메톡시-N-메틸-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0148] (82) tert-뷰틴 2-((4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2-일)(메틸)아미노)아세테이트;
- [0149] (83) 6-메톡시-N2,N-다이메틸-N4-(1-프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민;
- [0150] (84) (R)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0151] (85) (E)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0152] (86) (E)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0153] (87) 2-(4-((2-(다이메틸아미노)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올;
- [0154] (88) N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민; 및
- [0155] (89) (R)-2-(4-((2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올.
- [0156] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은 무독성 유기산, 트리플루오로아세트산, 아세테이트, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디

오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.

[0157] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

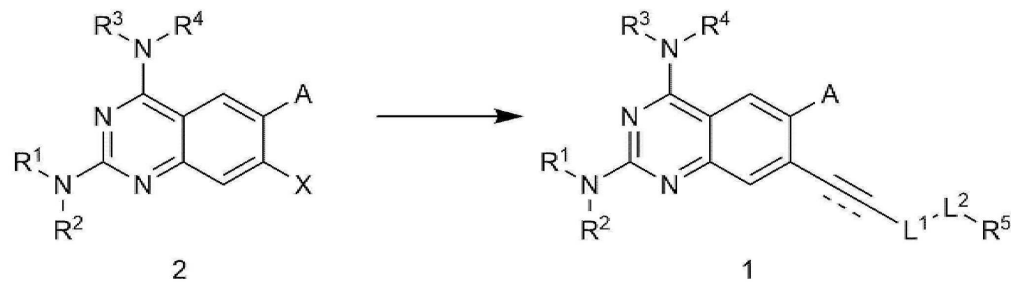
[0158] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산염)과 반응시켜 얻는다.

[0159] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.

[0160] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[0161] 화학식 2로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다:

[0162] [반응식 1]



[0163]

[0164] 상기 반응식 1에서,

[0165] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, L^1 , 및 L^2 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고; 및

[0166] X는 할로젠이다.

[0167] 또한, 본 발명은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0168] 이때 상기 화합물은 HMT(Histone methyl transferase)를 억제하는데, 상기 HMT는 EHMT1(Euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 1) 또는 EHMT2(Euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 2)일 수 있다. 또한, 상기 화합물은 암세포의 성장을 저해한다.

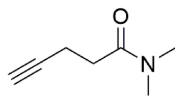
[0169] 상기 암은 공지된 암이라면 제한 없이 적용되나, 몇 가지 구체예를 들면 가성점액종, 간내 담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 균상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병, 만성림프구백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터팡대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 성상세포종, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암, 수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 악성 연부조직 암, 악성골암, 악성림프종, 악성종피종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위 불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 윌름스암, 유방암, 육종, 음경암, 인두암, 임신용모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성 골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암,

척수암, 청신경초종, 췌장암, 침샘암, 카포시 육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 횡문근육종, 후두암, 흉막암, 또는 흉선암일 수 있다.

- [0170] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.
- [0171] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.
- [0172] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.
- [0173] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡슐제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘 등과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 등과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.
- [0174] 본 발명의 다른 일 측면은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.
- [0175] 본 발명의 다른 일 측면은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항암 보조제를 제공한다.
- [0176] 상기 항암 보조제는 다른 항암 치료와 함께 투여될 수 있으며, 다른 항암 치료는 다른 항암제 요법, 방사선 항암 요법 등을 의미한다. 일 실시예로서 다른 항암제 요법에 다른 항암제는 화학 항암제, 표적 항암제, 면역 항암제 등을 포함한다.
- [0177] 본 발명의 다른 일 측면은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 다른 항암제를 유효성분으로 함유하는 항암용 병용제제를 제공한다.
- [0178] 상기 항암 보조제 또는 병용제제에 있어서 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 다른 항암제, 특히 면역 항암제의 항암 활성을 증진시키는 것을 특징으로 한다.
- [0179] 상기 면역 항암제는 면역관문(immune checkpoint) 억제제, 면역세포치료제, 항암백신, 항체-약물결합체를 포함하며, 상기 면역관문 억제제에 있어서 면역관문은 단백질일 수 있으며, PD-1, PD-L1, CTLA-4, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, IDO, KIR, LAG3, NOX2, TIM-3, VISTA, SIGLEC7, SIGLEC9 등을 포함하며, 상기 억제제는 화합물 또는 상기 면역관문에 대한 항체일 수 있다 상기 항체는 모노클로날 또는 폴리클로날 항체일 수 있다.
- [0180] 상기 항암 보조제 또는 병용제제의 투여에 있어서 다른 항암제와 상기 화합물은 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 동시 또는 이시로 투여될 수 있으며, 투여 간격, 투여 용량 등은 필요에 의해 결정될 수 있다.

[0181] 이하, 본 발명의 실시예 및 실험예를 하기에 구체적으로 예시하여 설명한다. 다만, 후술하는 실시예 및 실험예는 본 발명의 일부를 예시하는 것일 뿐, 본 발명에 이에 한정되는 것은 아니다.

[0182] <제조예 1> N,N-다이메틸펜틴-4-아마이드의 제조

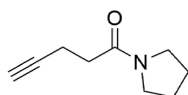


[0183]

[0184] 4-펜티노익산 (250 mg, 2.55 mmol), 다이메틸 아민, 2.0 M in THF (1.529 ml, 3.06 mmol), EDC (537 mg, 2.80 mmol), DMAP (31.1 mg, 0.255 mmol)를 CH₂Cl₂ (10 ml) 에 녹인 후 상온에서 교반하였다. 15시간 후 반응혼합물을 농축하여 얻어진 잔사를 실리카겔 크로마토그래피법(0~20% MeOH / CH₂Cl₂)으로 정제하여 목적화합물 1-(피롤리딘-1-일)4-펜틴-1-온(1-(pyrrolidin-1-yl)pent-4-yn-1-one) (323 mg, 수율: 100 %)을 얻었다.

[0185] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.02 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.63 - 2.48 (m, 4H), 1.98 (t, J = 2.3 Hz, 1H)

[0186] <제조예 2> 1-(피롤리딘-1-일)4-펜틴-1-온의 제조



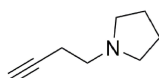
[0187]

[0188] 제조예 1의 다이메틸 아민 대신에 피롤리딘을 사용한 것을 제외하고는 제조예 1의 절차를 수행하여 목적 화합물 1-(피롤리딘-1-일)4-펜틴-1-온(1-(pyrrolidin-1-yl)pent-4-yn-1-one) (55 mg, 수율: 90%)을 제조하였다.

[0189] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.46 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.59 - 2.45 (m, 4H), 2.01 - 1.90 (m, 3H), 1.84 (p, J = 6.6 Hz, 2H)

[0190] KSA-010-032 (354mg, 92%).

[0191] <제조예 3> 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘의 제조



[0192]

[0193] 단계 1. 3-부틴-1-일 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

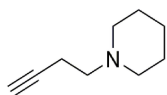
[0194] 3-부틴-1-올 (5 g, 71.3 mmol)을 디클로로메탄(10 ml) 에 녹인 후 트리에틸아민 (9.38 g, 93 mmol)과 DMAP (8.72 mg, 0.071 mmol)을 차례로 부가하고 10분간 교반 하였다. 이후 반응 혼합물을 0 ° C 로 냉각한 다음 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (16.32 g, 86 mmol)을 첨가하고 상온에서 3시간 교반하였다. 반응 종결 후 물을 첨가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층은 황산마그네슘으로 건조하여 여과 후 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 크로마토그래피법 (0~20% EtOAc / Hexane) 으로 정제하여 목적 화합물 (7.5g, 수율: 46.9 %)을 얻었다.

[0195] 단계 2. 1-(but-3-yn-1-yl)pyrrolidine의 제조

[0196] 3-부틴-1-일 4-메틸벤젠설포네이트 (5 g, 22.29 mmol)을 아세트나이트릴 (40 ml)에 녹인 용액에 K₂CO₃ (6.16 g, 44.6 mmol)과 피롤리딘 (2.75 ml, 33.4 mmol)을 순차적으로 부가한 후 0 ° C에서 15시간 환류시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트에 여과 후 여과액을 농축하여 얻어진 잔사를 실리카겔 크로마토그래피법(0~20% MeOH / CH₂Cl₂)으로 정제하여 목적화합물 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘(1-(but-3-yn-1-yl)pyrrolidine) (1 g, 수율: 36.4 %)을 얻었다.

[0197] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 2H), 2.40 (td, J = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 1.98 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 2H)

[0198] <제조예 4> 1-(3-부틴-1-일)피페리딘의 제조

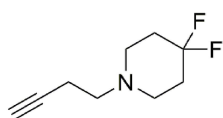


[0199]

[0200] 제조예 3의 단계 2에서 피롤리딘 대신에 피페리딘을 사용한 것을 제외하고는 제조예 3의 단계 1 내지 2의 절차를 수행하여 목적 화합물 1-(3-부틴-1-일)피페리딘(1-(but-3-yn-1-yl)piperidine) (55 mg, 수율: 90%)을 제조하였다.

[0201] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.57 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 6H), 1.97 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.58 (dt, J = 11.1, 5.6 Hz, 4H), 1.43 (dt, J = 11.3, 5.8 Hz, 2H)

[0202] <제조예 5> 1-(3-부틴-1-일)-4,4-다이플루오로피페리딘의 제조

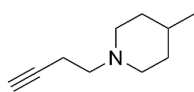


[0203]

[0204] 제조예 3의 단계 2에서 피롤리딘 대신에 4,4-다이플루오로피페리딘을 사용한 것을 제외하고는 제조예 3의 단계 1-2의 절차를 수행하여 목적 화합물 1-(3-부틴-1-일)-4,4-다이플루오로피페리딘(1-(but-3-yn-1-yl)-4,4-difluoropiperidine)(62mg, 수율: 80 %)을 제조하였다.

[0205] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.65 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.38 (td, J = 7.4, 2.6 Hz, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H)

[0206] <제조예 6> 1-(3-부틴-1-일)-4-메틸피페리딘의 제조

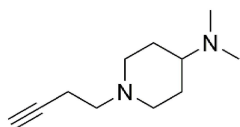


[0207]

[0208] 제조예 3의 단계 2에서 피롤리딘 대신에 4-메틸피페리딘을 사용한 것을 제외하고는 제조예 3의 단계 1 내지 2의 절차를 수행하여 목적 화합물 1-(3-부틴-1-일)-4-메틸피페리딘(1-(but-3-yn-1-yl)-4-methylpiperidine) (34 mg, 수율: 100 %)을 제조하였다.

[0209] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.93 - 2.81 (m, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 3H), 1.63 - 1.52 (m, 2H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 1.24 (ddd, J = 15.1, 12.1, 3.6 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H)

[0210] <제조예 7> 1-(3-부틴-1-일)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민의 제조

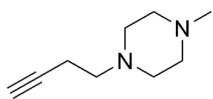


[0211]

[0212] 제조예 3의 단계 2에서 피롤리딘 대신에 N,N-다이메틸피페리딘-4-아민을 사용한 것을 제외하고는 제조예 3의 단계 1 내지 2의 절차를 수행하여 목적 화합물 1-(3-부틴-1-일)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(1-(but-3-yn-1-yl)-N,N-dimethylpiperidin-4-amine) (62 mg, 수율: 77 %)을 제조하였다.

[0213] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.38 (td, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.53 (qd, J = 12.3, 3.7 Hz, 1H)

[0214] <제조예 8> 1-(3-부틴-1-일)-4-메틸피페라진의 제조

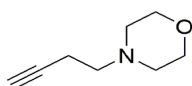


[0215]

[0216] 제조예 3의 단계 2에서 피롤리딘 대신에 4-메틸피페라진을 사용한 것을 제외하고는 제조예 1의 단계 1 내지 2의 절차를 수행하여 목적 화합물 1-(3-부틴-1-일)-4-메틸피페라진(1-(but-3-yn-1-yl)-4-methylpiperazine) (41 mg, 수율: 60.4 %)을 제조하였다.

[0217] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.52 (br s, 4H), 2.46 (br s, 4H), 2.42 - 2.35 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.98 (t, J = 2.7 Hz, 1H)

[0218] <제조예 9> 4-(3-부틴-1-일)몰폴린의 제조

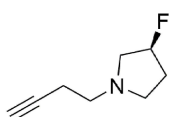


[0219]

[0220] 제조예 3의 단계 2에서 피롤리딘 대신에 몰폴린을 사용한 것을 제외하고는 제조예 1의 단계 1 내지 2의 절차를 수행하여 목적 화합물 4-(3-부틴-1-일)몰폴린(4-(but-3-yn-1-yl)morpholine) (16.4 mg, 수율: 75 %)을 제조하였다.

[0221] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.79 - 3.61 (m, 1H), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 2.39 (td, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 1.99 (t, J = 2.5 Hz, 1H)

[0222] <제조예 10> (S)-1-(3-부틴-1-일)-3-플루오로피롤리딘의 제조

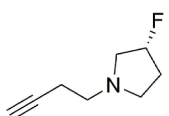


[0223]

[0224] 제조예 3의 단계 2에서 피롤리딘 대신에 (S)-3-플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 제조예 1의 단계 1 내지 2의 절차를 수행하여 목적 화합물 (S)-1-(3-부틴-1-일)-3-플루오로피롤리딘((S)-1-(but-3-yn-1-yl)-3-fluoropyrrolidine) (20 mg, 수율: 63.5 %)을 제조하였다.

[0225] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.27 - 5.03 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (dd, J = 14.0, 8.2 Hz, 1H), 2.41 (td, J = 7.5, 2.6 Hz, 2H), 2.24 - 2.00 (m, 2H), 1.99 (t, J = 2.7 Hz, 1H)

[0226] <제조예 11> (R)-1-(3-부틴-1-일)-3-플루오로피롤리딘의 제조

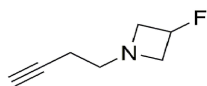


[0227]

[0228] 제조예 3의 단계 2에서 피롤리딘 대신에 (R)-3-플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 제조예 1의 단계 1 내지 2의 절차를 수행하여 목적 화합물 (R)-1-(3-부틴-1-일)-3-플루오로피롤리딘((R)-1-(but-3-yn-1-yl)-3-fluoropyrrolidine) (19 mg, 수율: 60.4 %)을 제조하였다.

[0229] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.27 - 5.05 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.41 (td, J = 7.5, 2.6 Hz, 2H), 2.25 - 2.00 (m, 2H), 1.99 (t, J = 2.7 Hz, 1H)

[0230] <제조예 12> 1-(3-부틴-1-일)-3-플루오로아제티딘의 제조

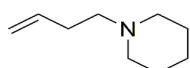


[0231]

[0232] 제조예 3의 단계 2에서 피롤리딘 대신에 3-플루오로아제티딘을 사용한 것을 제외하고는 제조예 1의 단계 1 내지 2의 절차를 수행하여 목적 화합물 1-(3-부틴-1-일)-3-플루오로아제티딘(1-(but-3-yn-1-yl)-3-fluoroazetidine) (23 mg, 수율: 81%)을 제조하였다.

[0233] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.25 - 5.00 (m, 1H), 3.83 - 3.65 (m, 2H), 3.23 - 3.08 (m, 2H), 2.67 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.26 (td, J = 7.0, 2.7 Hz, 2H), 1.98 (t, J = 2.7 Hz, 1H)

[0234] <제조예 13> 1-(3-부텐-1-일)피페리딘의 제조

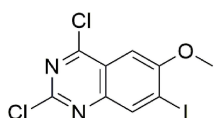


[0235]

[0236] 3-브로모-1-프로펜 (0.846 mL, 10 mmol)을 DMSO (5 mL)에 녹인 후 피페리딘 (0.494 mL, 5 mmol)을 넣고 0 °C 이하로 냉각하였다. 온도를 유지하며 포름알데하이드 수용액 (0.787 mL, 10 mmol), Cu(I), I (0.095 g, 0.5 mmol), Zn (0.981 g, 15 mmol)를 부가한 뒤 상온에서 2시간 반응하였다. 10% 수산화나트륨 수용액(50 mL)을 가한 뒤 에틸에터로 추출하였다. 유기층을 농축하여 얻은 잔사를 실리카겔 크로마토그래피법 (0~100% MC/에틸에터)으로 정제하여 목적화합물 1-(3-부텐-1-일)피페리딘(1-(but-3-en-1-yl)piperidine) (449mg, 수율: 64.5%)을 얻었다.

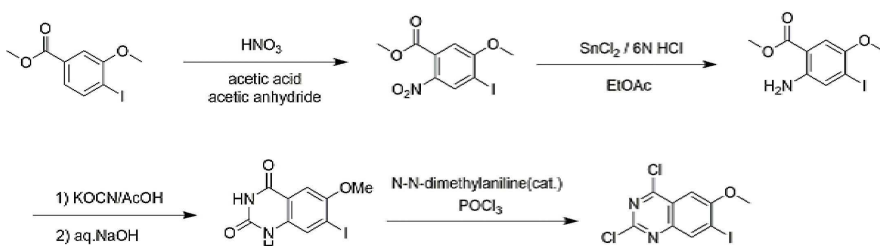
[0237] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.90 - 5.72 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 10.2, 1.0 Hz, 1H), 2.50 - 2.32 (m, 6H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 1.59 (dt, J = 11.2, 5.6 Hz, 4H), 1.51 - 1.37 (m, 2H)

[0238] <제조예 14> 2,4-다이클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린의 제조



[0239]

[0240] [반응식 A]



[0241]

[0242] 단계 1. 메틸 4-아이오도-5-메톡시-2-나이트로벤조네이트의 제조

[0243] 메틸 4-아이오도-5-메톡시-2-나이트로벤조네이트 (10 g, 34.2 mmol) 와 아세트산 (70 ml, 1223 mmol) 에 녹이고 0° C 로 냉각한 후, 질산 (10.93 ml, 171 mmol) 과 무수 아세트산 (35 ml, 371 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70° C에서 2시간 교반하고 상온으로 식힌 다음, 1 N NaOH로 묽혀 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아 포화 탄산수소나트륨, 소금물로 씻어준 후 황산마그네슘으로 건조 후 여과, 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 크로마토그래피법 (0~30% EtOAc / 헥세인)으로 정제하여 목적 화합물 (7.54 g, 수율: 65.3 %)을 노란색 고체 형태로 얻었다.

[0244] MS m/z, 336[M]⁺

[0245] 단계 2. 메틸 2-아미노-4-아이오도-5-메톡시벤조네이트의 제조

[0246] 메틸 4-아이오도-5-메톡시-2-나이트로벤조네이트 (5.08 g, 15.07 mmol)을 에틸 아세테이트(60 ml)에 녹인 용액에 주석 (II) 염화2수화물 (11.90 g, 52.7 mmol)과 6N 염산 (15 ml, 90 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 15시간 동안 교반한 후 암모니아수로 pH 값을 5로 올린 후, 포화 탄산나트륨으로 pH 값이 7이 되게 하였다. 생성된 고체를 셀라이트에서 여과하고 여과액을 소금물로 씻은 후 황산마그네슘으로 건조, 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 크로마토그래피법(0~10% EtOAc / 헥세인)으로 정제하여 목적 화합물(3.19 g, 수율: 69 %)을 노란색 고체 형태로 얻었다.

[0247] LCMS, 308[M+H]⁺

[0248] 단계 3. 7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-2,4(1H,3H)-다이온 의 제조

[0249] 메틸 2-아미노-4-아이오도-5-메톡시벤조네이트 (4.722 g, 15.38 mmol)을 아세트산에 녹인 용액에 시안산칼륨 (1.497 g, 18.45 mmol)을 넣고 상온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 증류수를 넣은 다음, 생성된 고체를 여과하여 30% 수산화나트륨 수용액 (15 ml)과 증류수 (30 ml)의 혼합용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80° C 에서 2시간 교반 후 상온으로 냉각한 다음 염산을 이용하여 pH값을 2로 맞추었다. 생성된 고체를 여과, 건조하여 목적화합물 (4.73 g, 수율: 97 %)을 노란색 고체 형태로 얻었다.

[0250] LCMS, 319[M+H]⁺

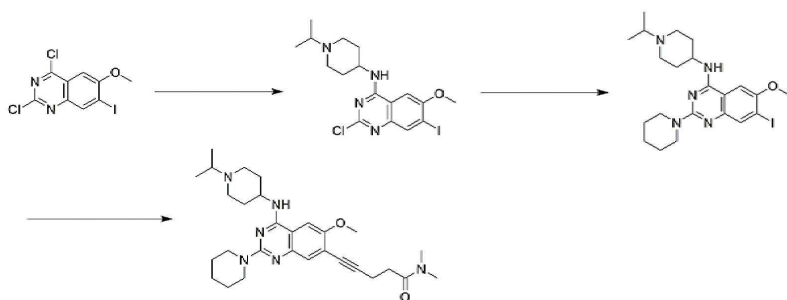
[0251] 단계 4. 2,4-다이클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린의 제조

[0252] 7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-2,4(1H,3H)-다이온 (2 g, 6.29 mmol), 염화포스포릴 (26 ml), N,N-다이메틸아닐린 (200 μ l)의 혼합물을 140° C 에서 6시간 동안 가열교반하였다. 이 반응 혼합물을 얼음이 담긴 용기에 넣은 다음 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 증류수로 2회 씻고 황산마그네슘으로 건조 후 여과 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 크로마토그래피법 (0~10% EtOAc / 헥세인)으로 정제하여 목적 화합물 2,4-다이클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린(2,4-dichloro-7-iodo-6-methoxyquinazoline) (865 mg, 수율: 38.8 %)을 노란색 고체 형태로 얻었다.

[0253] LCMS, m/z 355 [M+H]⁺

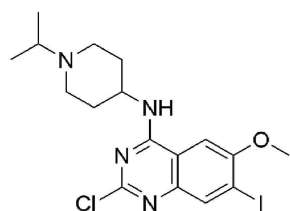
[0254] <실시예 1> 5-(4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-N,N-다이메틸펜틴-4-아마이드의 제조

[0255] [반응식 B]



[0256]

[0257] 단계 1. 2-클로로-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조



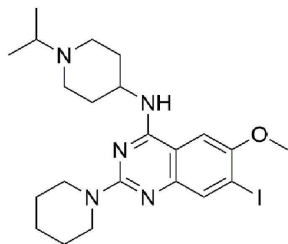
[0258]

[0259] 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 (0.276 ml, 1.745 mmol)을 2,4-다이클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린 (563 mg, 1.586 mmol)에 첨가한 후 DMF (10 ml)에 녹인 후 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 (0.276 ml, 1.745 mmol)과 DIPEA (0.304 ml, 1.745 mmol)을 넣고 상온에서 5시간동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축한 후 얻어진 잔사를 실리카겔 크로마토그래피법 (0~5% MeOH / CH₂Cl₂, 아민 실리카겔)으로 정제하여 목적 화합물 (589 mg, 수

율: 81 %)을 노란색 고체 형태로 얻었다.

[0260] LCMS, m/z 461 $[M+H]^+$

[0261] 단계 2. 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

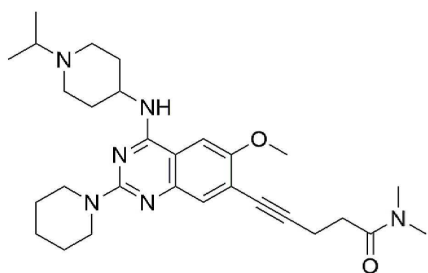


[0262]

[0263] 2-클로로-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민 (489 mg, 1.061 mmol)을 BuOH (4 ml)에 녹인 후, 피페리딘 (0.210 ml, 2.123 mmol)과 DIPEA (3.71 ml, 21.23 mmol)을 넣고 마이크로웨이브 반응기에서 반응시켰다 (150 ° C, 15min). 이 반응 혼합물을 농축한 후 얻어진 잔사를 실리카겔 크로마토그래피법 (0~5% MeOH / CH_2Cl_2 , 아민 실리카겔)으로 정제하여 목적 화합물 (372 mg, 수율: 68.8 %)을 노란색 고체 형태로 얻었다.

[0264] LCMS, m/z 510 $[M+H]^+$

[0265] 단계 3. 5-(4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-N,N-다이메틸펜틴-4-아마이드의 제조



[0266]

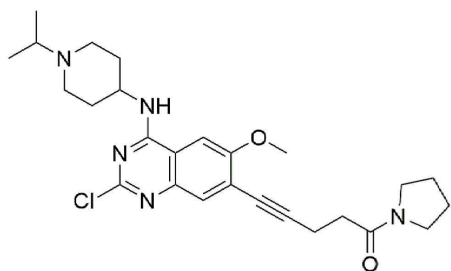
[0267] 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-메틸퀴나졸린-4-아민 (20 mg, 0.039 mmol)을 TEA (1 ml)에 녹인 뒤, N,N-다이메틸펜틴-4-아마이드 (19.66 mg, 0.157 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (1.603 mg, 1.963 μ mol), Cu(I) I (0.748 mg, 3.93 μ mol)를 첨가하여 45° C에서 6시간 교반시켰다. 반응이 종료된 후 반응 혼합물을 상온으로 식히고 셀라이트로 필터하였다. 얻어진 여과액을 감압 증류한 뒤 실리카겔 크로마토그래피법 (0~100% EA/Hex→0~5% MeOH/DCM, 아민 실리카겔)으로 정제하여 노란색 고체의 목적 화합물 5-(4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-N,N-다이메틸펜틴-4-아마이드 (5-(4-((1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)quinazolin-7-yl)-N,N-dimethylpent-4-ynamide) (1.5 mg, 수율: 7.54%)을 얻었다.

[0268] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 - 3.74 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.92 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 2.81 - 2.76 (m, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 2H), 2.35 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 6H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0269] LCMS, m/z 507 $[M+H]^+$

[0270] <실시예 2> 5-(4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-1-(피롤리딘-1-일)4-펜틴-1-온의 제조

[0271] 단계 1. 5-(2-클로로-4-((1-아이소프로필피페리딘-3-일)아미노)-6-메톡시퀴나졸린-7-일)-1-(피롤리딘-1-일)-4-펜틴-1-온의 제조



[0272]

[0273]

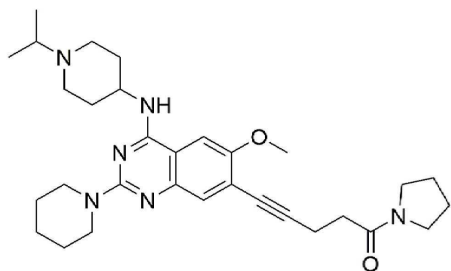
2-클로로-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민 (10 mg, 0.022 mmol)와 TEA (1 ml) 의 혼합용액에 1-(피롤리딘-1-일)-4-펜틴-1-온 (13.13 mg, 0.087 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂Adduct (0.886 mg, 1.085 μmol), Cu(I) I (0.413 mg, 2.170 μmol)를 넣고 60 ° C 에서 가열교반하였다. 15시간 후 반응혼합물을 셀라이트 패드에서 여과 후 CH₂Cl₂로 씻어주었다. 얻어진 여과액을 감압 증류한 뒤 실리카겔 크로마토그래피법 (0~10% MeOH/ CH₂Cl₂, 아민 실리카겔)으로 정제하여 노란색 고체의 목적 화합물 (5 mg, 수율: 47.6%)을 얻었다.

[0274]

LCMS, m/z 485 [M+H]⁺

[0275]

단계 2. 5-(4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-1-(피롤리딘-1-일)-4-펜틴-1-온의 제조



[0276]

[0277]

5-(2-클로로-4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시퀴나졸린-7-일)-1-(피롤리딘-1-일)-4-펜틴-1-온 (5 mg, 10.33 μmol)과 BuOH (0.5 ml)의 혼합용액에 피페리딘 (2.045 μl, 0.021 mmol)과 DIPEA (0.1 ml, 0.573 mmol)를 넣고 마이크로웨이브 반응기에서 반응 시켰다 (150 ° C, 30min). 이 반응 혼합물을 농축한 후 얻어진 잔사를 실리카겔 크로마토그래피법 (0~5% MeOH / CH₂Cl₂, 아민 실리카겔)으로 정제하여 목적 화합물 5-(4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-7-일)-1-(피롤리딘-1-일)-4-펜틴-1-온 (5-(4-((1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)quinazolin-7-yl)-1-(pyrrolidin-1-yl)pent-4-yn-1-one) (2.6 mg, 수율: 41.6 %)을 노란색 고체 형태로 얻었다.

[0278]

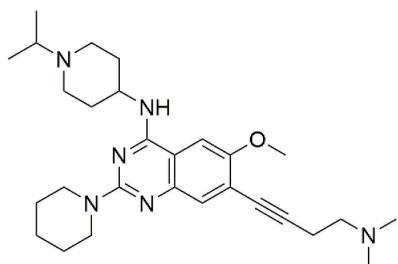
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.48 (q, J = 6.3 Hz, 4H), 2.92 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 2H), 2.78 (quintet, J = 6.1 Hz, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.34 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.62 - 1.54 (m, 8H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0279]

LCMS, m/z 533[M+H]⁺

[0280]

<실시예 3> 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0281]

[0282]

상기 실시예 1의 단계 3에서 반응식 B에 따라서 N,N-다이메틸-4-펜틴아마이드 대신에 N,N-다이메틸-3-뷰틴-1-아민을 사용하고 상기 실시예 1의 단계 3과 동일한 절차를 수행하여 노란색 고체의 목적화합물 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민(7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)quinazolin-4-amine) (238 mg, 수율: 53.9%)을 얻었다.

[0283]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 - 3.76 (m, 4H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.78 (quintet, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.67 - 2.62 (m, 4H), 2.42 - 2.32 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 8H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

[0284]

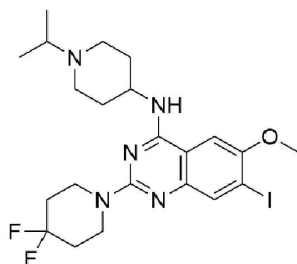
LCMS, m/z 479[M+H] $^+$

[0285]

<실시예 4> 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-7-(4-다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조

[0286]

단계 1. 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조



[0287]

[0288]

상기 실시예 1의 단계 2에서 피페리딘 대신에 4,4-다이플루오로피페리딘을 사용한 것을 제외하고 상기 실시예 1의 단계 1 내지 단계2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (92mg, 수율: 78%)을 얻었다.

[0289]

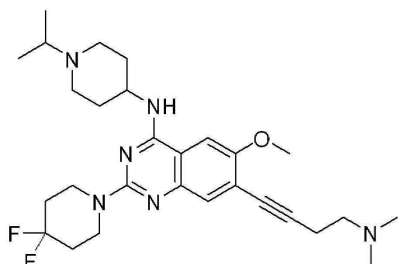
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 2.79 (dt, $J = 13.1, 6.6$ Hz, 1H), 2.35 (td, $J = 11.7, 2.2$ Hz, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 2.09 - 1.91 (m, 4H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

[0290]

LCMS, m/z 546[M+H] $^+$

[0291]

단계 2. 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-7-(4-다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조



[0292]

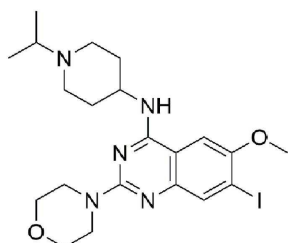
[0293] 상기 실시예 1의 단계 3에서 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-뷰틴-1-아민을 출발물질로 사용하고 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적화합물 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-7-(4-다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민(2-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxyquinazolin-4-amine) (11 mg, 수율: 52.3%)을 얻었다.

[0294] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 4H), 3.99 - 3.96 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 2.93 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.81 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.66 - 2.64 (m, 4H), 2.38 - 2.35 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.17 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 4H), 1.62 (qd, J = 11.6, 3.6 Hz, 2H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0295] LCMS, m/z 515[M+H]⁺

[0296] <실시예 5> 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-몰폴리노퀴나졸린-4-아민의 제조

[0297] 단계 1. 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-몰폴리노퀴나졸린-4-아민의 제조



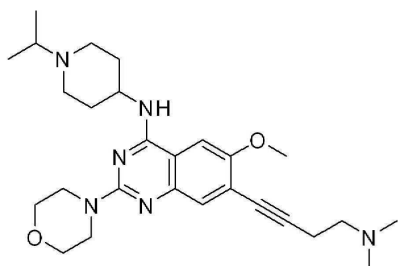
[0298]

[0299] 상기 실시예 1의 단계 2에서 피페리딘 대신에 몰폴린을 사용한 것을 제외하고 상기 실시예 1의 단계 1내지 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (45 mg, 수율: 79%)을 얻었다.

[0300] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 - 3.71 (m, 8H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.79 (quintet, J = 6.7 Hz, 1H), 2.35 (td, J = 11.7, 1.9 Hz, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0301] LCMS, m/z 512[M+H]⁺

[0302] 단계 2. 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-몰폴리노퀴나졸린-4-아민의 제조



[0303]

[0304] 상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-몰폴리노퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-뷰틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 오일의 목적 화합물 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-몰폴리노퀴나졸린-4-아민(7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-morpholinoquinazolin-4-amine) (4.1 mg, 수율: 25.4%)을 얻었다.

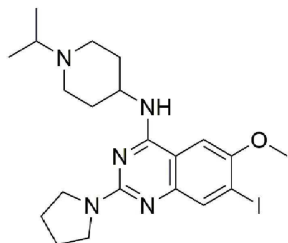
[0305] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 - 3.72 (m, 8H), 2.98 - 2.87 (m, 2H), 2.79 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 4H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.5

Hz, 6H).

[0306] LCMS, m/z 481[M+H]⁺

[0307] <실시예 6> 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-N-(2-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0308] 단계 1. 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



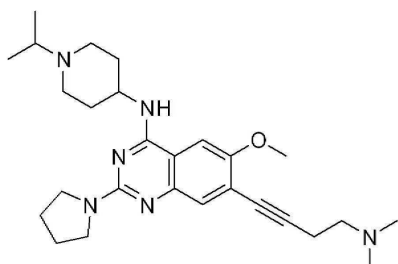
[0309]

[0310] 상기 실시예 1의 단계 2에서 피페리딘 대신에 피롤리딘을 사용한 것을 제외하고 상기 실시예 1의 단계 1내지 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (104 mg, 수율: 95%)을 얻었다.

[0311] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68 - 3.57 (m, 4H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 2.78 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.34 (td, J = 11.6, 2.2 Hz, 2H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 4H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.07 (t, J = 9.5 Hz, 6H).

[0312] LCMS, m/z 496[M+H]⁺

[0313] 단계 2. 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0314]

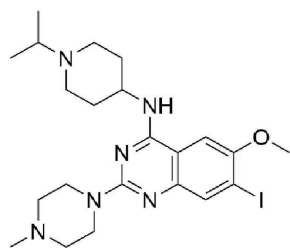
[0315] 상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-부틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물을 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-N-(2-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민(7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(pyrrolidin-1-yl)quinazolin-4-amine) (21.4 mg, 수율: 56.3%) 얻었다.

[0316] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.12 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.65 - 3.58 (m, 4H), 2.98 - 2.87 (m, 2H), 2.79 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.67 - 2.61 (m, 4H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 4H), 1.61 (ddd, J = 15.1, 11.9, 3.7 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0317] LCMS, m/z 465[M+H]⁺

[0318] <실시예 7> 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0319] 단계 1. 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0320]

[0321]

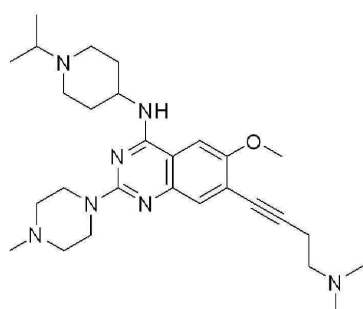
상기 실시예 1의 단계 2에서 피페리딘 대신에 1-메틸피페라진을 사용한 것을 제외하고 상기 실시예 1의 단계 1 내지 단계2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (30 mg, 수율: 88%)을 얻었다.

[0322]

LCMS, m/z 525[M+H]⁺

[0323]

단계 2. 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0324]

[0325]

상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-뷰틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민(7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)quinazolin-4-amine) (16 mg, 수율: 53.5%)을 얻었다.

[0326]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 - 3.82 (m, 4H), 3.00 - 2.91 (m, 2H), 2.82 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 4H), 2.54 - 2.45 (m, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0327]

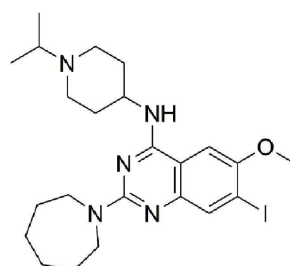
LCMS, m/z 494[M+H]⁺

[0328]

<실시예 8> 2-(아제판-1-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조

[0329]

단계 1. 2-(아제판-1-일)-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조



[0330]

[0331]

상기 실시예 1의 단계 2에서 피페리딘 대신에 호모피페리딘을 사용한 것을 제외하고 상기 실시예 1의 단계 1 내지 단계2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (30 mg, 수율52.6%)을 얻었다.

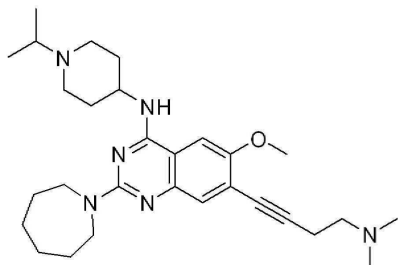
[0332]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 1H),

3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 2H), 2.78 (quintet, $J = 13.1, 6.6$ Hz, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.61 (ddd, $J = 14.9, 11.7, 3.6$ Hz, 2H), 1.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

[0333] LCMS, m/z 524[M+H]⁺

[0334] 단계2. 2-(아제판-1-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조



[0335]

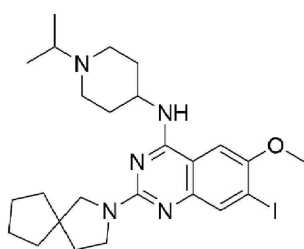
[0336] 상기 실시예 1의 단계 3에서 2-(아제판-1-일)-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-부틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 2-(아제판-1-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민(2-(azepan-1-yl)-7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxyquinazolin-4-amine) (3 mg, 수율: 10.6%)을 얻었다.

[0337] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H), 2.93 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.78 (quintet, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.65 (s, 4H), 2.36 - 2.33 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.20 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.62 - 1.59 (m, 2H), 1.55 - 1.53 (m, 4H), 1.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

[0338] LCMS, m/z 493[M+H]⁺

[0339] <실시예 9> 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-(메톡시-2-(2-아자스파이로[4.4]노난-2-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0340] 단계 1. 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(2-아자스파이로[4.4]노난-2-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



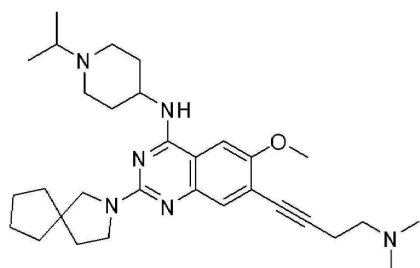
[0341]

[0342] 상기 실시예 1의 단계 2에서 피페리딘 대신에 2-아자스파이로[4.4]노난을 사용한 것을 제외하고 상기 실시예 1의 단계 1 내지 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (23 mg, 수율: 38.6%)을 얻었다.

[0343] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.78 (quintet, $J = 13.1, 6.5$ Hz, 1H), 2.42 - 2.28 (m, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.25 - 2.14 (m, $J = 9.9$ Hz, 2H), 1.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 4H), 1.60 - 1.49 (m, 6H), 1.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

[0344] LCMS, m/z 550[M+H]⁺

[0345] 단계 2. 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(2-아자스파이로[4.4]노난-2-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0346]

[0347]

상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(2-아자스파이로[4.4]노난-2-일)퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-뷰틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-(메톡시-2-(2-아자스파이로[4.4]노난-2-일)퀴나졸린-4-아민(7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(2-azaspiro[4.4]nonan-2-yl)quinazolin-4-amine) (15 mg, 수율: 78%)을 얻었다.

[0348]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.66 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.78 (quintet, J = 6.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 4H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 4H), 1.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.66 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 4H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0349]

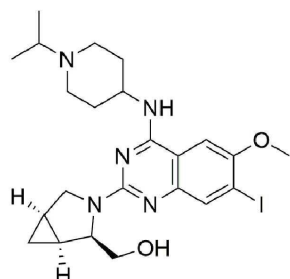
LCMS, m/z 519[M+H] $^+$

[0350]

<실시예 10> ((1S,2R,5R)-3-(7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시퀴나졸린-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올의 제조

[0351]

단계 1. ((1S,2R,5R)-3-(7-아이오도-4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시퀴나졸린-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올의 제조



[0352]

[0353]

상기 실시예 1의 단계 2에서 피페리딘 대신에 ((1S,2R,5R)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올을 사용한 것을 제외하고 상기 실시예 1의 단계 1 내지 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (25 mg, 수율: 42.9%)을 얻었다.

[0354]

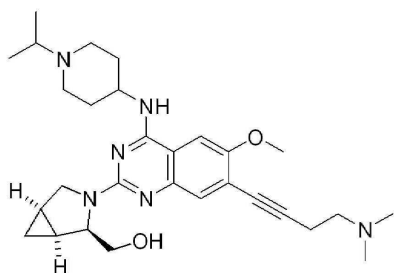
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.18 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.24 - 3.07 (m, 3H), 2.99 - 2.95 (m, 1H), 2.95 - 2.92 (m, 1H), 2.92 - 2.89 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 2.37 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.42 - 1.33 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H), 1.21 - 1.12 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.78 - 0.66 (m, 1H), 0.57 (td, J = 7.8, 5.4 Hz, 2H), 0.23 - 0.15 (m, 1H), 0.12 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 2H).

[0355]

LCMS, m/z 538[M+H] $^+$

[0356]

단계 2. ((1S,2R,5R)-3-(7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시퀴나졸린-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올의 제조



[0357]

[0358]

상기 실시예 1의 단계 3에서 ((1S,2R,5R)-3-(7-아이오도-4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시퀴나졸린-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올과 N,N-다이메틸-3-뷰틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 ((1S,2R,5R)-3-(7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시퀴나졸린-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올 (((1S,2R,5R)-3-(7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-4-((1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-6-methoxyquinazolin-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-yl)methanol) (9 mg, 수율: 36.8%)을 얻었다.

[0359]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.31 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 3H), 2.81 - 2.76 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.39 - 2.31 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.22 - 2.10 (m, 5H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.19 - 1.15 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.89 - 0.85 (m, 2H), 0.72 (dt, J = 12.7, 6.4 Hz, 1H), 0.19 (q, J = 4.2 Hz, 1H).

[0360]

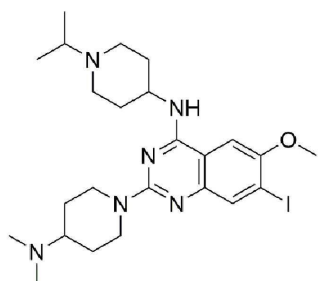
LCMS, m/z 507 $[M+H]^+$

[0361]

<실시예 11> 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-2-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조

[0362]

단계 1. 2-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조



[0363]

[0364]

상기 실시예 1의 단계 2에서 피페리딘 대신에 N,N-다이메틸피페리딘-4-아민을 사용한 것을 제외하고 상기 실시예 1의 단계 1 내지 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (46 mg, 수율: 77%)을 얻었다.

[0365]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.98 - 4.77 (m, 2H), 4.21 - 4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.89 - 2.73 (m, 3H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.61 (ddd, J = 15.0, 12.0, 3.9 Hz, 2H), 1.47 (ddd, J = 24.3, 12.3, 4.2 Hz, 2H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0366]

LCMS, m/z 553 $[M+H]^+$

[0367]

단계 2. 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-2-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조

[0369]

[0370]

[0371]

[0372]

CC1(C)CCN(C1)CC2=NC3=C(N2)N=C(N3C4CCCCC4)C(=C5C=C(C=C5)OC)C#CC6CCN(C6)CC

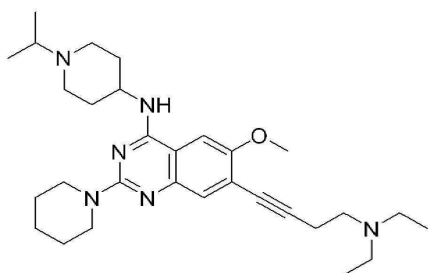
[0374]

[0375]

[0376]

[0377]

– 39 –



[0378]

[0379]

상기 실시예 1의 단계 3에서 N,N-다이메틸-4-펜틴아마이드 대신에 N,N-다이에틸-3-뷰틴-1-아마이드를 사용한 것을 제외하고 상기 실시예 1의 단계 1 내지 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적화합물 7-(4-(다이에틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민(7-(4-(diethylamino)but-1-yn-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)quinazolin-4-amine) (10 mg, 수율: 76%)을 얻었다.

[0380]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 - 3.79 (m, 4H), 2.92 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.85 - 2.81 (m, 2H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 6H), 2.35 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 8H), 1.09 - 1.05 (m, 12H).

[0381]

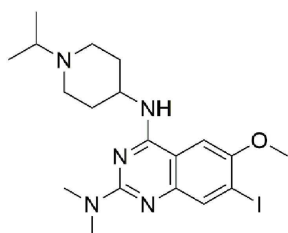
LCMS, m/z 507[M+H] $^+$

[0382]

<실시예 14> 7-(4-다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸퀴나졸린-2,4-다이아민의 제조

[0383]

단계 1. 7-아이오-N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시N2,N2-다이메틸퀴나졸린-2,4-다이아민의 제조



[0384]

[0385]

상기 실시예 1의 단계 2에서 피페리딘 대신에 다이메틸아민을 사용한 것을 제외하고 상기 실시예 1의 단계 1 내지 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (15 mg, 수율: 68.6%)을 얻었다.

[0386]

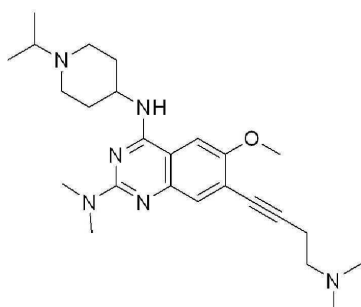
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.23 - 4.04 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.21 (s, 6H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.81 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.36 (td, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 2.28 - 2.13 (m, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0387]

LCMS, m/z 469[M] $^+$

[0388]

단계 2. 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸퀴나졸린-2,4-다이아민의 제조



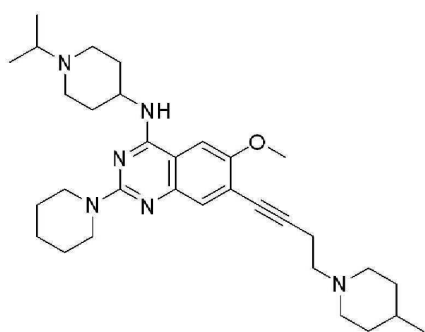
[0389]

[0390] 상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이도오-N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸퀴나졸린-2,4-디아민과 N,N-다이메틸-3-뷰틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란 색 고체의 목적 화합물 7-(4-다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸퀴나졸린-2,4-디아민(7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-N4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-N2,N2-dimethylquinazoline-2,4-diamine) (1.3 mg, 수율: 24%)을 얻었다.

[0391] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.78 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 4H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.27 - 2.16 (m, J = 10.6 Hz, 2H), 1.60 (qd, J = 11.9, 3.6 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0392] LCMS, m/z 439[M+H]⁺

[0393] <실시예 15> N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



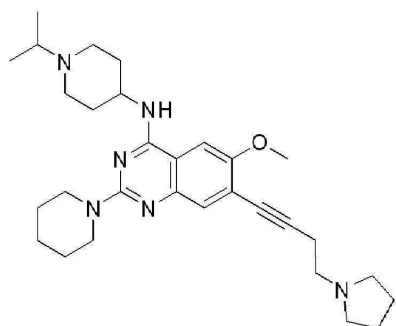
[0394]

[0395] 상기 실시예 1의 단계 3에서 N,N-다이메틸-4-펜틴아마이드 대신에 1-(3-뷰틴-1-일)-4-메틸피페리딘을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1 내지 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민(N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-7-(4-(4-methylpiperidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)-2-(piperidin-1-yl)quinazolin-4-amine) (8 mg, 수율: 55.7%)을 얻었다.

[0396] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.07 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.03 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 - 3.72 (m, 4H), 3.01 - 2.87 (m, 4H), 2.79 (quintet, J = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.63 (m, 4H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.69 - 1.53 (m, 8H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 1.31 - 1.18 (m, 4H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0397] LCMS, m/z 533[M+H]⁺

[0398] <실시예 16> N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0399]

[0400] 상기 실시예 1의 단계 3에서 N,N-다이메틸-4-펜틴아마이드 대신에 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1 내지 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-

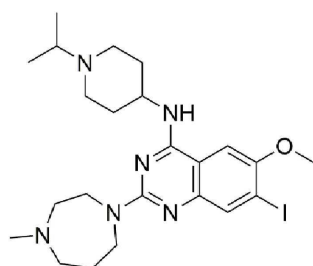
methoxy-2-(piperidin-1-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (8 mg, 수율: 60.1%)을 얻었다.

[0401] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 - 3.72 (m, 4H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 3H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 4H), 1.69 - 1.55 (m, 8H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0402] LCMS, m/z 505[M+H] $^+$

[0403] <실시예 17> 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0404] 단계 1. 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



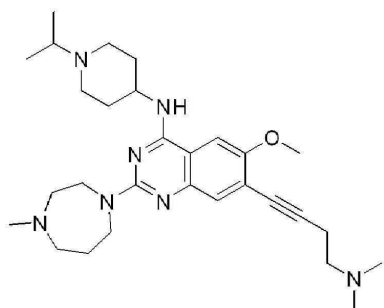
[0405]

[0406] 상기 실시예 1의 단계 2에서 피페리딘 대신에 1-메틸호모피페라진을 사용한 것을 제외하고 상기 실시예 1의 단계 1 내지 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (14 mg, 수율: 57.6%)을 얻었다.

[0407] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.78 (quintet, J = 6.6 Hz, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.61 (ddd, J = 14.9, 11.7, 3.6 Hz, 2H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0408] LCMS, 539 m/z [M+H] $^+$

[0409] 단계 2. 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메톡시-1,4-디아제판-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0410]

[0411] 상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-부틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)퀴나졸린-4-아민(7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)quinazolin-4-amine) (13 mg, 수율: 58.8%)을 얻었다.

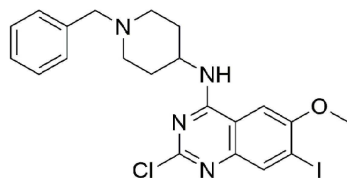
[0412] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.06 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.78 (quintet,

$J = 6.6$ Hz, 1H), 2.72 - 2.67 (m, 2H), 2.65 (s, 4H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.36 - 2.32 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.19 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

[0413] LCMS, m/z 508[M+H]⁺

[0414] <실시예 18> N-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0415] 단계 1. N-(1-벤질피페리딘-4-일)-2-클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조

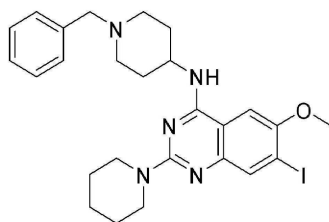


[0416]

[0418] 상기 실시예 1의 단계 1에서 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 대신에 1-벤질피페리딘-4-아민을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (147 mg, 수율: 100%)을 얻었다.

[0419] LCMS, m/z 509[M+H]⁺

[0420] 단계 2. N-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



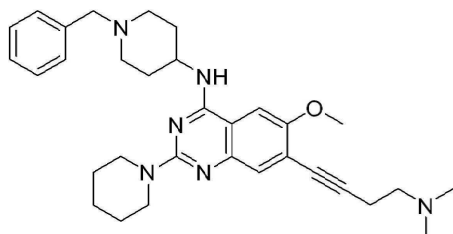
[0421]

[0422] 상기 실시예 1의 단계 2에서 N-(1-벤질피페리딘-4-일)-2-클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (54 mg, 수율: 75%)을 얻었다.

[0423] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.05 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.23 - 4.05 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 - 3.71 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.04 - 2.79 (m, 2H), 2.37 - 2.07 (m, 4H), 1.75 - 1.55 (m, 8H).

[0424] LCMS, m/z 558[M+H]⁺

[0425] 단계 3. N-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0426]

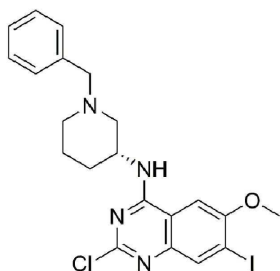
[0427] 상기 실시예 1의 단계 3에서 N-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-부틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 N-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민(N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)quinazolin-4-amine) (12 mg, 수율:47.3%)을 얻었다.

[0428] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.02 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 - 3.75 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.91 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.65 (s, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.22 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 8H).

[0429] LCMS, m/z 527[M+H]⁺

[0430] <실시예 19> (R)-N-(1-벤질피페리딘-3-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0431] 단계 1. (R)-N-(1-벤질피페리딘-3-일)-2-클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조

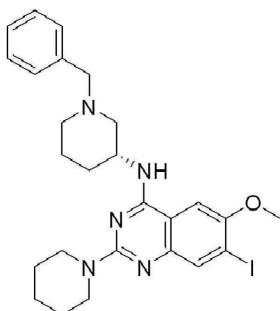


[0432]

[0433] 상기 실시예 1의 단계 1에서 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 대신에 (R)-1-벤질피페리딘-3-아민을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (78 mg, 수율: 100%)을 얻었다.

[0434] LCMS, m/z 509[M+H]⁺

[0435] 단계 2. (R)-N-(1-벤질피페리딘-3-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



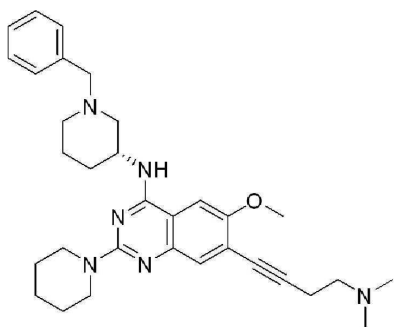
[0436]

[0437] 상기 실시예 1의 단계 2에서 (R)-N-(1-벤질피페리딘-3-일)-2-클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (63 mg, 수율: 80%)을 얻었다.

[0438] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 6.01 (br s, 1H), 4.45 - 4.29 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.83 - 3.68 (m, 4H), 3.55 (q, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 2.41 - 2.21 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 8H).

[0439] LCMS, m/z 558 [M+H]⁺

[0440] 단계 3. (R)-N-(1-벤질피페리딘-3-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0441]

[0442]

상기 실시예 1의 단계 3에서 (R)-N-(1-벤질피페리딘-3-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-부틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (R)-N-(1-벤질피페리딘-3-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민((R)-N-(1-benzylpiperidin-3-yl)-7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)quinazolin-4-amine) (16 mg, 수율: 28.6%)을 얻었다.

[0443]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (s, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 5H), 6.71 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 - 3.76 (m, 4H), 3.55 (q, J = 14.4 Hz, 2H), 2.74 - 2.70 (m, 1H), 2.66 (s, 4H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.24 (s, 2H), 1.97 - 1.93 (m, 1H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.63 - 1.58 (m, 8H).

[0444]

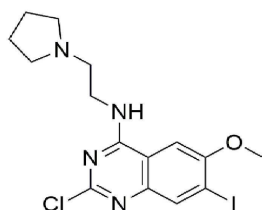
LCMS, m/z 527[M+H] $^+$

[0445]

<실시예 20> 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0446]

단계 1. 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(2-피롤리딘-1-일)에틸퀴나졸린-4-아민의 제조



[0447]

[0448]

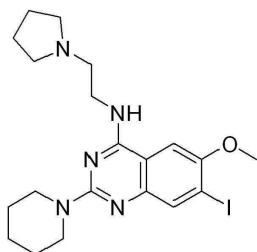
상기 실시예 1의 단계 1에서 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 대신에 2-(피롤리딘-1-일)에탄아민을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 노란색 고체의 목적 화합물 (21 mg, 수율: 34.5%)을 얻었다.

[0449]

LCMS, m/z 433[M+H] $^+$

[0450]

단계 2. 7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0451]

[0452]

상기 실시예 1의 단계 2에서 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (21 mg, 수율: 89%)을 얻었다.

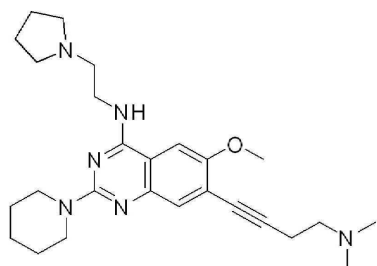
[0453]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 - 3.78 (m, 4H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 4H), 1.90 - 1.77 (m, 4H), 1.70 - 1.55

(m, 6H).

[0454] LCMS, m/z 482[M+H]⁺

[0455] 단계 3. 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0456]

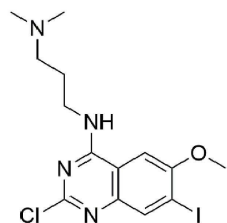
[0457] 상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-부틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)퀴나졸린-4-아민(7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)-N-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)quinazolin-4-amine) (2 mg, 수율: 10.7%)을 얻었다.

[0458] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 - 3.78 (m, 4H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 2H), 2.86 - 2.68 (m, 4H), 2.68 - 2.60 (m, 4H), 2.31 (s, 6H), 1.95 - 1.82 (m, 4H), 1.69 - 1.55 (m, 6H).

[0459] LCMS, m/z 451[M+H]⁺

[0460] **<실시예 21> N1-(7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)-N3,N3-다이메틸프로판-1,3-다이아민의 제조**

[0461] 단계 1. N1-(2-클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-N3,N3-다이메틸프로판-1,3-다이아민의 제조

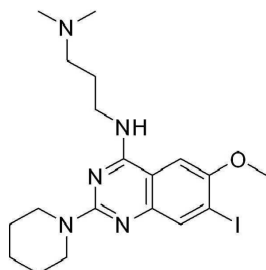


[0462]

[0463] 상기 실시예 1의 단계 1에서 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 대신에 N1,N1-다이메틸프로판-1,3-다이아민을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 노란색 고체의 목적 화합물 (51 mg, 수율: 86%)을 얻었다

[0464] LCMS, m/z 421[M+H]⁺

[0465] 단계 2. N1-(7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)-N3,N3-다이메틸프로판-1,3-다이아민의 제조



[0466]

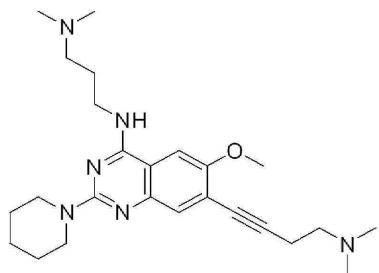
[0467] 상기 실시예 1의 단계 2에서 N1-(2-클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-N3,N3-다이메틸프로판-1,3-다이아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (41 mg, 수율:

70.6%)을 얻었다.

[0468] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 - 3.78 (m, 4H), 3.67 (dd, J = 10.3, 5.8 Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.83 (dt, J = 11.5, 5.8 Hz, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 6H).

[0469] LCMS, m/z 470[M+H]⁺

[0470] 단계 3. N1-(7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)-N3,N3-다이메틸프로판-1,3-다이아민의 제조



[0471]

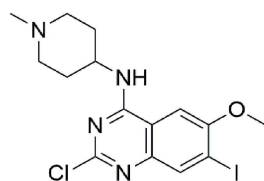
[0472] 상기 실시예 1의 단계 3에서 N1-(7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)-N3,N3-다이메틸프로판-1,3-다이아민과 N,N-다이메틸-3-부틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 N1-(7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)-N3,N3-다이메틸프로판-1,3-다이아민(N1-(7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)quinazolin-4-yl)-N3,N3-dimethylpropane-1,3-diamine) (5 mg, 수율: 13.5%)을 얻었다.

[0473] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 - 3.81 (m, 4H), 3.70 - 3.66 (m, 2H), 2.65 (s, 4H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.31 (s, 6H), 1.87 - 1.81 (m, 2H), 1.62 - 1.60 (m, 6H).

[0474] LCMS, m/z 439[M+H]⁺

[0475] <실시예 22> 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0476] 단계 1. 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(1-메틸피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

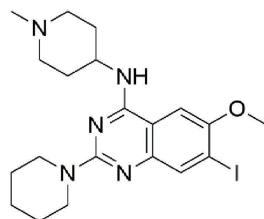


[0477]

[0478] 상기 실시예 1의 단계 1에서 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 대신에 1-메틸피페리딘-4-아민을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (100 mg, 수율: 82%)을 얻었다

[0479] LCMS, m/z 433[M+H]⁺

[0480] 단계 2. 7-아이오도-6-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0481]

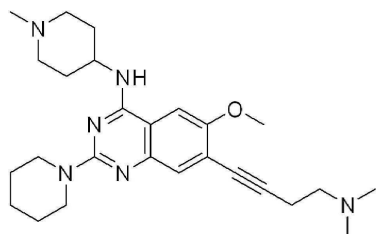
[0482] 상기 실시예 1의 단계 2에서 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(1-메틸피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민을 출발물질

질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (36 mg, 수율: 73.5%)을 얻었다.

[0483] ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.02 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 - 3.73 (m, 4H), 2.97 - 2.82 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 - 2.11 (m, 4H), 1.74 - 1.61 (m, 8H).

[0484] LCMS, m/z 482[M+H]⁺

[0485] 단계 3. 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0486]

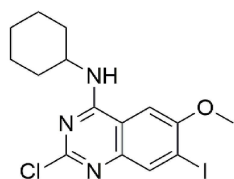
[0487] 상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-6-메톡시-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-부틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민(7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-6-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)quinazolin-4-amine) (1.3 mg, 수율: 3.81%)을 얻었다.

[0488] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.06 - 4.93 (m, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 - 3.66 (m, 4H), 2.94 - 2.79 (m, 2H), 2.75 - 2.56 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.25 - 2.11 (m, 4H), 1.71 - 1.56 (m, 8H).

[0489] LCMS, m/z 451[M+H]⁺

[0490] <실시예 23> N-사이클로헥실-7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0491] 단계 1. 2-클로로-N-사이클로헥실-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조

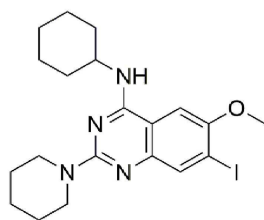


[0492]

[0493] 상기 실시예 1의 단계 1에서 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 대신에 사이클로헥산아민을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (72mg, 수율: 87%)을 얻었다

[0494] LCMS, m/z 418[M+H]⁺

[0495] 단계 2. N-사이클로헥실-7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

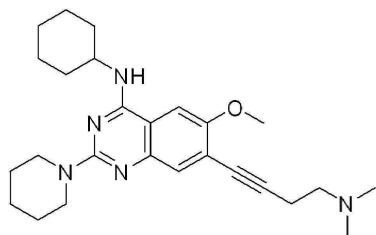


[0496]

[0497] 상기 실시예 1의 단계 2에서 2-클로로-N-사이클로헥실-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (41mg, 수율: 51%)을 얻었다.

[0498] LCMS, m/z 467[M+H]⁺

[0499] 단계 3. N-사이클로헥실-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0500]

[0501] 상기 실시예 1의 단계 3에서 N-사이클로헥실-7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-뷰틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 N-사이클로헥실-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민(N-cyclohexyl-7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)quinazolin-4-amine) (9 mg, 수율: 23.4%)을 얻었다.

[0502] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 - 3.80 (m, 4H), 2.65 (s, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.63 - 1.61 (m, 6H), 1.52 - 1.36 (m, 2H), 1.36 - 1.19 (m, 4H).

[0503] LCMS, m/z 436[M+H]⁺

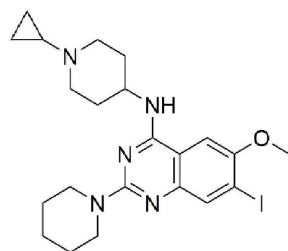
[0504] <실시예 24> N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0505] 단계 1. 2-클로로-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조

[0506] 상기 실시예 1의 단계 1에서 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 대신에 1-사이클로프로필피페리딘-4-아민을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (59 mg, 수율: 91%)을 얻었다.

[0507] LCMS, m/z 459[M+H]⁺

[0508] 단계 2. N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



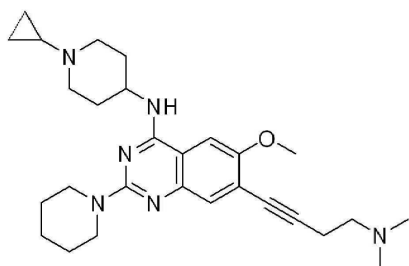
[0509]

[0510] 상기 실시예 1의 단계 2에서 2-클로로-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (24 mg, 수율: 35.5%)을 얻었다.

[0511] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.21 - 4.01 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 - 3.71 (m, 4H), 3.13 - 2.97 (m, 2H), 2.50 - 2.34 (m, 2H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.71 - 1.54 (m, 8H), 0.93 - 0.80 (m, 1H), 0.56 - 0.37 (m, 4H).

[0512] LCMS, m/z 508[M+H]⁺

[0513] 단계 3. N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-(4-다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0514]

[0515]

상기 실시예 1의 단계 3에서 N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-뷰틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민(N-(1-cyclopropylpiperidin-4-yl)-7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)quinazolin-4-amine) (0.5 mg, 수율: 2.05%)을 얻었다.

[0516]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 - 3.73 (m, 4H), 3.11 - 2.98 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 4H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 8H), 0.92 - 0.83 (m, 1H), 0.51 - 0.39 (m, 4H).

[0517]

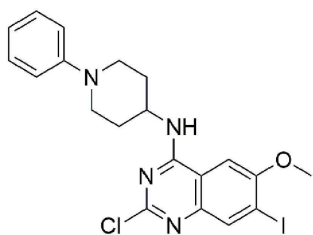
LCMS, m/z 477[M+H] $^+$

[0518]

<실시예 25> 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-N-(1-페닐피페리딘-4-일)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0519]

단계 1. 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(1-페닐피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0520]

[0521]

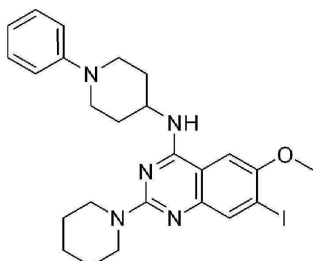
상기 실시예 1의 단계 1에서 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 대신에 1-페닐피페리딘-4-아민을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (65 mg, 수율: 93%)을 얻었다

[0522]

LCMS, m/z 495[M+H] $^+$

[0523]

단계 2. 7-아이오도-6-메톡시-N-(1-페닐피페리딘-4-일)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0524]

[0525]

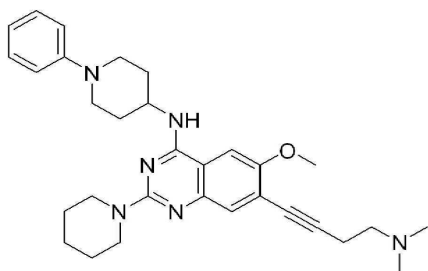
상기 실시예 1의 단계 2에서 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(1-페닐피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (61 mg, 수율: 84%)을 얻었다.

[0526]

LCMS, m/z 544[M+H] $^+$

[0527]

단계 3. 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-N-(1-페닐피페리딘-4-일)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0528]

[0529]

상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-6-메톡시-N-(1-페닐피페리딘-4-일)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-부틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-N-(1-페닐피페리딘-4-일)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민(7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-6-methoxy-N-(1-phenylpiperidin-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)quinazolin-4-amine) (5.6 mg, 수율: 23.5%)을 얻었다.

[0530]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.08 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 - 3.78 (m, 4H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.08 - 2.91 (m, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 6H).

[0531]

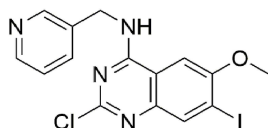
LCMS, m/z 513[M+H] $^+$

[0532]

<실시예 26> 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(피리딘-3-일메틸)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0533]

단계 1. 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(피리딘-3-일메틸)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0534]

[0535]

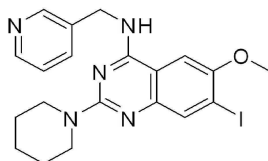
상기 실시예 1의 단계 1에서 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 대신에 피리딘-3-일메탄아민을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (55 mg, 수율: 92%)을 얻었다

[0536]

LCMS, m/z 427[M+H] $^+$

[0537]

단계 2. 7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(피리딘-3-일메틸)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0538]

[0539]

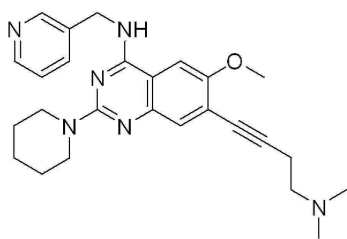
상기 실시예 1의 단계 2에서 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(피리딘-3-일메틸)퀴나졸린-4-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (41 mg, 수율: 66.9%)을 얻었다.

[0540]

LCMS, m/z 476[M+H] $^+$

[0541]

단계 3. 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(피리딘-3-일메틸)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0542]

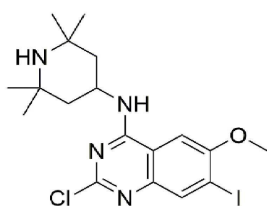
[0543] 상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(피리딘-3-일메틸)퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-뷰틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(피리딘-3-일메틸)퀴나졸린-4-아민 (7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)-N-(pyridin-3-ylmethyl)quinazolin-4-amine) (7.1 mg, 수율: 29.8%)을 얻었다.

[0544] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, J = 3.72, 1H), 7.74 (dt, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.80 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.64 (s, 4H), 2.30 (s, 6H), 1.63 - 1.62 (m, 2H), 1.56 - 1.55 (m, 4H).

[0545] LCMS, m/z 445[M+H] $^+$

[0546] <실시예 27> 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0547] 단계 1. 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

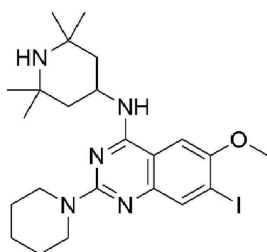


[0548]

[0549] 상기 실시예 1의 단계 1에서 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 대신에 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-아민을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (39 mg, 수율: 58.3%)을 얻었다.

[0550] LCMS, m/z 475[M+H] $^+$

[0551] 단계 2. 7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



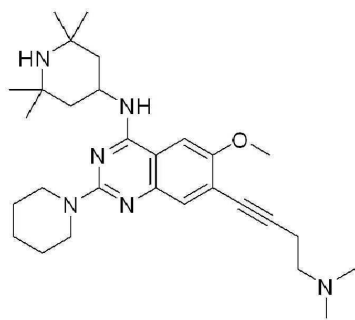
[0552]

[0553] 상기 실시예 1의 단계 2에서 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(피리딘-3-일메틸)퀴나졸린-4-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (27 mg, 수율: 62.8%)을 얻었다.

[0554] LCMS, m/z 524[M+H] $^+$

[0555] KSA-009-098

[0556] 단계 3.
7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0557]

[0558]

상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-뷰틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민(7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)-N-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)quinazolin-4-amine) (4 mg, 수율: 14.3%)을 얻었다.

[0559]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.94 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.71 - 4.59 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 - 3.79 (m, 4H), 2.67 - 2.63 (m, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.17 (dd, J = 12.3, 3.5 Hz, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 6H), 1.34 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.11 (t, J = 12.1 Hz, 2H).

[0560]

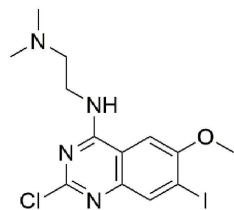
LCMS, m/z 493[M+H]⁺

[0561]

<실시예 28> N1-(7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민의 제조

[0562]

단계 1. N1-(2-클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민의 제조



[0563]

[0564]

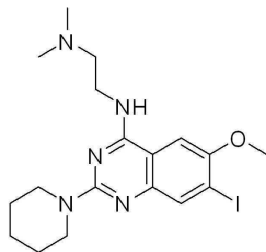
상기 실시예 1의 단계 1에서 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 대신에 N1,N1-다이메틸에탄-1,2-다이아민을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (48 mg, 수율: 84%)을 얻었다

[0565]

LCMS, m/z 407[M+H]⁺

[0566]

단계 2. N1-(7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민의 제조



[0567]

[0568]

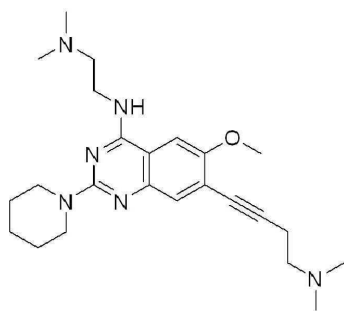
상기 실시예 1의 단계 2에서 N1-(2-클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (27 mg, 수율: 50.2%)을 얻었다.

[0569]

LCMS, m/z 456[M+H]⁺

[0570]

단계 3. N1-(7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민의 제조



[0571]

[0572]

상기 실시예 1의 단계 3에서 N1-(7-(4-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민과 N,N-다이메틸-3-뷰틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 N1-(7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민(N1-(7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)quinazolin-4-yl)-N2,N2-dimethylethane-1,2-diamine) (3.9 mg, 수율: 20.5%)을 얻었다.

[0573]

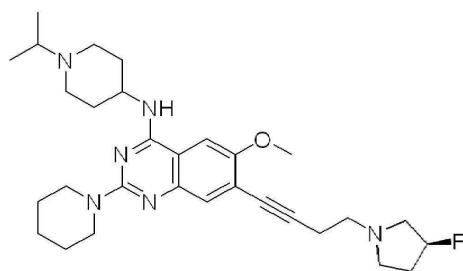
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 - 3.76 (m, 4H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 2.64 (s, 4H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 12H), 1.68 - 1.55 (m, 6H).

[0574]

LCMS, m/z 425[M+H]⁺

[0575]

<실시예 29> (S)-7-(4-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0576]

[0577]

상기 실시예 1의 단계 3에서 N,N-다이메틸-4-펜탄아마이드 대신에 (S)-1-(3-뷰틴-1-일)-3-플루오로피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1 내지 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (S)-7-(4-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민((S)-7-(4-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)quinazolin-4-amine) (13.7 mg, 수율: 50.7%)을 얻었다.

[0578]

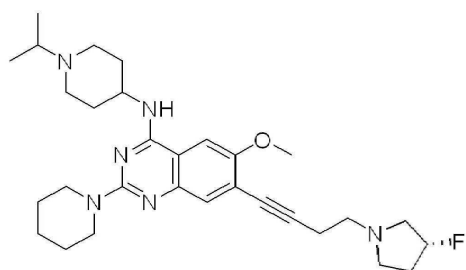
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.26 - 5.09 (m, 1H), 5.01 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 - 3.74 (m, 4H), 3.03 - 2.88 (m, 4H), 2.87 - 2.73 (m, 4H), 2.72 - 2.69 (m, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 8H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0579]

LCMS, m/z 523[M+H]⁺

[0580]

<실시예 30> (R)-7-(4-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0581]

[0582]

상기 실시예 1의 단계 3에서 N,N-다이메틸-4-펜틴아마이드 대신에 (R)-1-(3-뷰틴-1-일)-3-플루오로피롤리딘을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1 내지 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (R)-7-(4-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민((R)-7-(4-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)quinazolin-4-amine) (12.5 mg, 수율: 48.2%)을 얻었다.

[0583]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.26 - 5.09 (m, 1H), 5.01 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 - 3.79 (m, 4H), 3.05 - 2.88 (m, 4H), 2.88 - 2.73 (m, 4H), 2.72 - 2.69 (m, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.37 - 2.32 (m, 2H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.69 - 1.51 (m, 8H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0584]

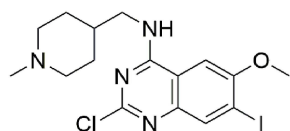
LCMS, m/z 523[M+H]⁺

[0585]

<실시예 31> 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0586]

단계 1. 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0587]

[0588]

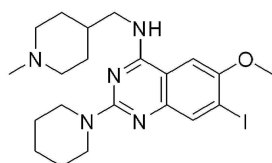
상기 실시예 1의 단계 1에서 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 대신에 (1-메틸피페리딘-4-일)메탄아민을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (59 mg, 수율: 94%)을 얻었다.

[0589]

LCMS, m/z 447[M+H]⁺

[0590]

단계 2. 7-아이오도-6-메톡시-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0591]

[0592]

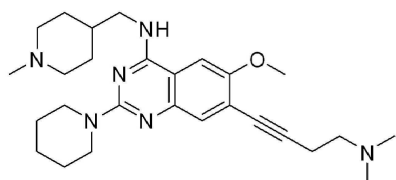
상기 실시예 1의 단계 2에서 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)퀴나졸린-4-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (47 mg, 수율: 71.8%)을 얻었다.

[0593]

LCMS, m/z 496[M+H]⁺

[0594]

단계 3. 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0595]

[0596]

상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-6-메톡시-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-뷰틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민(7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-6-methoxy-N-((1-methylpiperidin-4-yl)methyl)-2-(piperidin-1-yl)quinazolin-4-amine) (17 mg, 수율: 42.7%)을 얻었다.

[0597]

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.29 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.38 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.80 (dd, J = 11.5, 3.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 4H), 2.23 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.91 - 1.86 (m, 2H), 1.71 - 1.67 (m, 2H), 1.59 - 1.57 (m, 2H), 1.52 - 1.47 (m, 4H), 1.29 - 1.26 (m, 2H).

[0598]

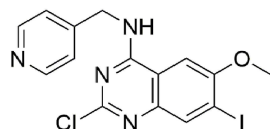
LCMS, m/z 465[M+H]⁺

[0599]

<실시예 32> 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(피리딘-4-일메틸)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0600]

단계 1. 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(피리딘-4-일메틸)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0601]

[0602]

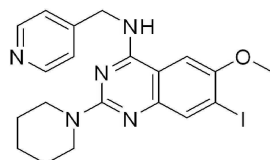
상기 실시예 1의 단계 1에서 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 대신에 피리딘-4-일메탄아민을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (42 mg, 수율: 69.9%)을 얻었다.

[0603]

LCMS, m/z 427[M+H]⁺

[0604]

단계 2. 7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(피리딘-4-일메틸)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0605]

[0606]

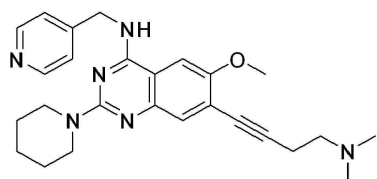
상기 실시예 1의 단계 2에서 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(피리딘-4-일메틸)퀴나졸린-4-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (14 mg, 수율: 29.8%)을 얻었다.

[0607]

LCMS, m/z 476[M+H]⁺

[0608]

단계 3. 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(피리딘-4-일메틸)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0609]

[0610]

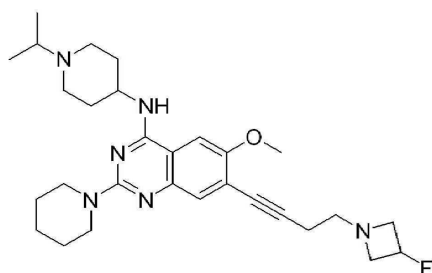
상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(피리딘-4-일메틸)퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-뷰틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(피리딘-4-일메틸)퀴나졸린-4-아민

(7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)-N-(pyridin-4-ylmethyl)quinazolin-4-amine) (4.9 mg, 수율: 43.7%)을 얻었다.

[0611] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.92 - 5.80 (m, 1H), 4.80 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 - 3.63 (m, 4H), 2.72 - 2.61 (m, 4H), 2.31 (s, 6H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 4H).

[0612] LCMS, m/z 445[M+H]⁺

[0613] <실시예 33> 7-(4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-1-부틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0614]

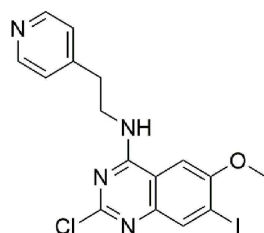
[0615] 상기 실시예 1의 단계 3에서 N,N-다이메틸-4-펜틴아마이드 대신에 1-(3-부틴-1-일)-3-플루오로아제틴을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1 내지 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 7-(4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-1-부틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민(7-(4-(3-fluoroazetidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)quinazolin-4-amine) (0.6 mg, 수율: 1.97%)을 얻었다.

[0616] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.24 - 5.17 (m, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 - 3.69 (m, 6H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.85 - 2.82 (m, 1H), 2.78 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 1.65 - 1.64 (m, 8H), 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

[0617] LCMS, m/z 509[M+H]⁺

[0618] <실시예 34> 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2-피리딘-4-일)에틸퀴나졸린-4-아민의 제조

[0619] 단계 1. 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(2-(피리딘-4-일)에틸)퀴나졸린-4-아민의 제조

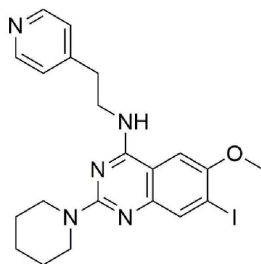


[0620]

[0621] 상기 실시예 1의 단계 1에서 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 대신에 2-(피리딘-4-일)에탄아민을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (44 mg, 수율: 70.9%)을 얻었다.

[0622] LCMS, m/z 441[M+H]⁺

[0623] 단계 2. 7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2-(피리딘-4-일)에틸)퀴나졸린-4-아민의 제조

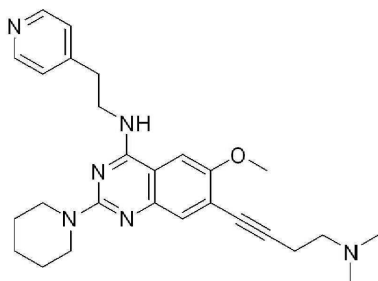


[0624]

[0625] 상기 실시예 1의 단계 2에서 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(2-(피리딘-4-일)에틸)퀴나졸린-4-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (19 mg, 수율: 38.1%)을 얻었다.

[0626] LCMS, m/z 490[M+H]⁺

[0627] 단계 3. 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2-(피리딘-4-일)에틸)퀴나졸린-4-아민의 제조



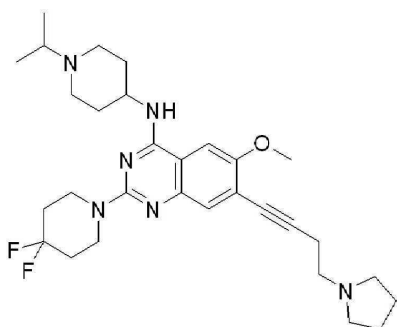
[0628]

[0629] 상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2-(피리딘-4-일)에틸)퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-부틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(2-(피리딘-4-일)에틸)퀴나졸린-4-아민(7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)-N-(2-(pyridin-4-yl)ethyl)quinazolin-4-amine) (1.5 mg, 수율: 8.21%)을 얻었다.

[0630] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 - 8.53 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.17 - 7.15 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.98 - 3.67 (m, 9H), 3.04 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.64 (s, 4H), 2.31 (s, 6H), 4.66 - 1.64 (m, 6H).

[0631] LCMS, m/z 459[M+H]⁺

[0632] <실시예 35> 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-N-(1-아이오소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0633]

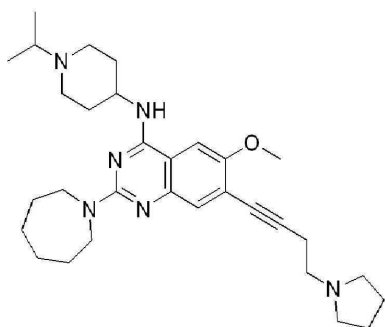
[0634] 상기 실시예 4의 단계 1과 동일한 방법으로 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-N-

(1-아이오소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(2-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (2.9 mg, 수율: 24.3%)을 얻었다.

[0635] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.92 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 4H), 2.35 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 5H), 1.85 - 1.77 (m, 6H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0636] LCMS, m/z 541[M+H] $^+$

[0637] <실시예 36> 2-(아제판-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



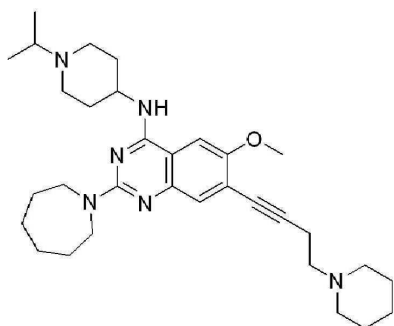
[0638]

[0639] 상기 실시예 8의 단계 1과 동일한 방법으로 2-(아제판-1-일)-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 2-(아제판-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(2-(azepan-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (1.9 mg, 수율: 11.8%)을 얻었다.

[0640] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.18 - 4.00 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 4H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 7H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.57 - 1.52 (m, 4H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0641] LCMS, m/z 519[M+H] $^+$

[0642] <실시예 37> 2-(아제판-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



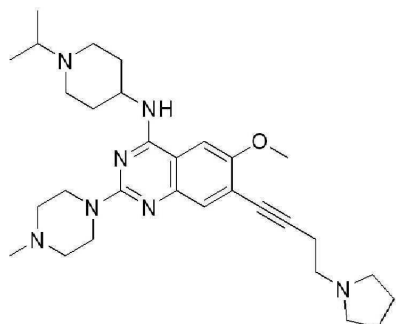
[0643]

[0644] 상기 실시예 8의 단계 1과 동일한 방법으로 2-(아제판-1-일)-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 1-(3-뷰틴-1-일)피페리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 2-(아제판-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(2-(azepan-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-7-(4-(piperidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (6 mg, 수율: 39.3%)을 얻었다.

[0645] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 6.65 (s, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.71 - 2.65 (m, 4H), 2.52 - 2.44 (m, 4H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 4H), 1.65 - 1.52 (m, 8H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

[0646] LCMS, m/z 533[M+H] $^+$

[0647] <실시예 38> N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



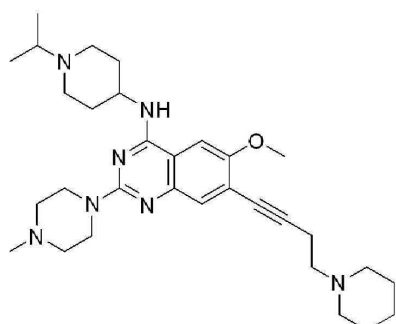
[0648]

[0649] 상기 실시예 7의 단계 1과 동일한 방법으로 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (1.3 mg, 수율: 7.2%)을 얻었다.

[0650] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 - 3.80 (m, 4H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.52 - 2.46 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 5H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 4H), 1.70 - 1.57 (m, 7H), 1.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

[0651] LCMS, m/z 520[M+H] $^+$

[0652] <실시예 39> N-(1-D아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



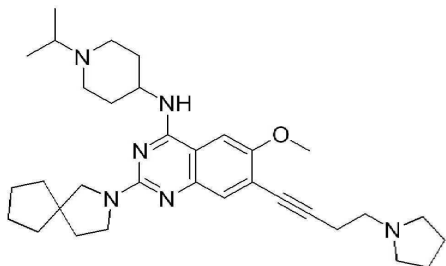
[0653]

[0654] 상기 실시예 7의 단계 1과 동일한 방법으로 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 1-(3-뷰틴-1-일)피페리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 N-(1-D아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-(4-(piperidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (6 mg, 수율: 39.3%)을 얻었다.

[0655] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 - 3.82 (m, 4H), 3.01 - 2.90 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.71 - 2.67 (m, 4H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.53 - 2.46 (m, 4H), 2.46 - 2.37 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 6H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0656] LCMS, m/z 534[M+H]⁺

[0657] <실시예 40> N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)-2-(2-아자스파이로[4.4]노난-2-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



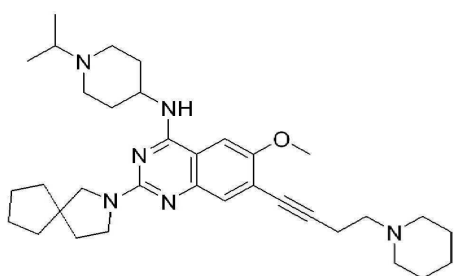
[0658]

[0659] 상기 실시예 9의 단계 1과 동일한 방법으로 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(2-아자스파이로[4.4]노난-2-일)퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)-2-(2-아자스파이로[4.4]노난-2-일)퀴나졸린-4-아민(N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)-2-(2-azaspiro[4.4]nonan-2-yl)quinazolin-4-amine) (29.7 mg, 수율: 74.1%)을 얻었다.

[0660] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.03 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.92 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 3H), 2.74 - 2.65 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 4H), 2.37 - 2.32 (m, 2H), 2.21 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 6H), 1.69 - 1.68 (m, 4H), 1.67 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.55 (m, 4H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0661] LCMS, m/z 545[M+H]⁺

[0662] <실시예 41> N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-부틴-1-일)-2-(2-아자스파이로[4.4]노난-2-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0663]

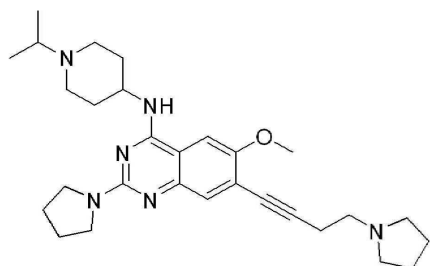
[0664] 상기 실시예 9의 단계 1과 동일한 방법으로 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(2-아자스파이로[4.4]노난-2-일)퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 1-(3-부틴-1-일)피페리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-부틴-1-일)-2-(2-아자스파이로[4.4]노난-2-일)퀴나졸린-4-아민(N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-7-(4-(piperidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)-2-(2-azaspiro[4.4]nonan-2-yl)quinazolin-4-amine) (25.4 mg, 수율: 60.6%)을 얻었다.

[0665] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.14 - 4.96 (m, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.77 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 4H), 2.54 - 2.41 (m, 4H), 2.34 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 1.83 (t, J =

6.9 Hz, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 6H), 1.66 - 1.53 (m, 8H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0666] LCMS, m/z 559[M+H]⁺

[0667] <실시예 42> N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



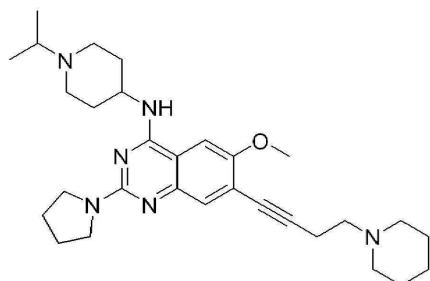
[0668]

[0669] 상기 실시예 6의 단계 1과 동일한 방법으로 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (1.5 mg, 수율: 7.73%)을 얻었다.

[0670] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.08 - 5.00 (m, 1H), 4.21 - 4.04 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72 - 3.53 (m, 4H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 3H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 4H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 4H), 1.86 - 1.77 (m, 4H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0671] LCMS, m/z 491[M+H]⁺

[0672] <실시예 43> N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-부틴-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0673]

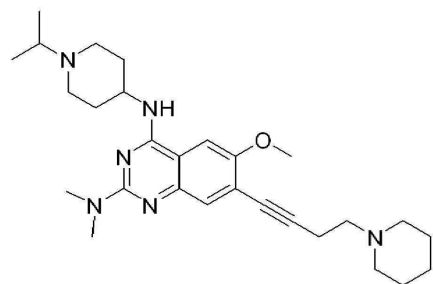
[0674] 상기 실시예 6의 단계 1과 동일한 방법으로 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 1-(3-부틴-1-일)피페리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-부틴-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민(N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-7-(4-(piperidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)quinazolin-4-amine) (2 mg, 수율: 9.72%)을 얻었다.

[0675] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.02 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.62 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.92 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.78 (dt, J = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 3.6 Hz, 4H), 2.47 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.21 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 4H), 1.60 (dt, J = 10.9, 5.6 Hz, 6H), 1.45 (dd, J = 11.5, 6.0 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0676] LCMS, m/z 505[M+H]⁺

[0677] <실시예 44> N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴

나졸린-2,4-다이아민의 제조



[0678]

[0679]

상기 실시예 14의 단계 1과 동일한 방법으로 7-아이오도-N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸퀴나졸린-2,4-다이아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 1-(3-뷰틴-1-일)피페리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민(N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-N2,N2-dimethyl-7-(4-(piperidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazoline-2,4-diamine) (2 mg, 수율: 9.72%)을 얻었다.

[0680]

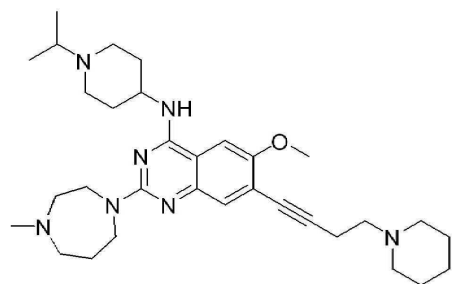
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.78 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 4H), 2.54 - 2.41 (m, 4H), 2.35 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 6H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0681]

LCMS, m/z 479[M+H] $^+$

[0682]

<실시예 45> N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸1,4-다이아제판-1-일)-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0683]

[0684]

상기 실시예 17의 단계 1과 동일한 방법으로 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 1-(3-뷰틴-1-일)피페리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸1,4-다이아제판-1-일)-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-7-(4-(piperidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (8 mg, 수율: 38.5%)을 얻었다.

[0685]

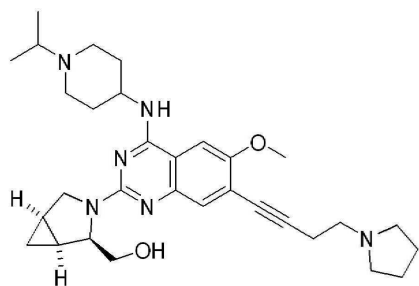
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 6H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.53 - 2.43 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.03 - 1.99 (m, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 6H), 1.50 - 1.39 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0686]

LCMS, m/z 548[M+H] $^+$

[0687]

<실시예 46> ((1S,2R,5R)-3-(4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올의 제조



[0688]

[0689]

상기 실시예 10의 단계 1과 동일한 방법으로 ((1S,2R,5R)-3-(7-아이오도-4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시퀴나졸린-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 ((1S,2R,5R)-3-(4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올((1S,2R,5R)-3-(4-((1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-6-methoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-yl)methanol) (15.4 mg, 수율: 23.6%)을 얻었다.

[0690]

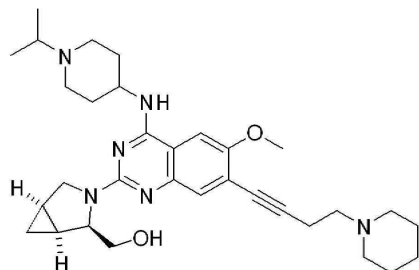
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 2H), 2.85 - 2.66 (m, 4H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.36 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 8H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.91 - 0.81 (m, 2H), 0.77 - 0.65 (m, 1H), 0.23 - 0.15 (m, 1H).

[0691]

LCMS, m/z 533[M+H] $^+$

[0692]

<실시예 47> ((1S,2R,5R)-3-(4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올의 제조



[0693]

[0694]

상기 실시예 10의 단계 1과 동일한 방법으로 ((1S,2R,5R)-3-(7-아이오도-4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시퀴나졸린-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 1-(3-뷰틴-1-일)피페리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 ((1S,2R,5R)-3-(4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일)메탄올((1S,2R,5R)-3-(4-((1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-6-methoxy-7-(4-(piperidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-yl)methanol) (5.1 mg, 수율: 8.1%)을 얻었다.

[0695]

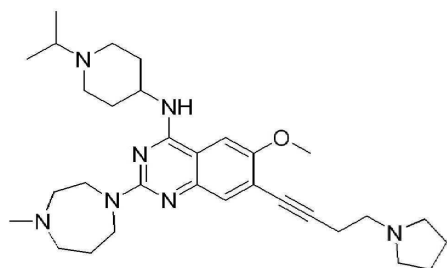
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.80 (quintet, J = 6.6 Hz, 1H), 2.70 - 2.66 (m, 4H), 2.52 - 2.44 (m, 5H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 8H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.92 - 0.80 (m, 2H), 0.77 - 0.66 (m, 1H), 0.24 - 0.14 (m, 1H).

[0696]

LCMS, m/z 547[M+H] $^+$

[0697]

<실시예 48> N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0698]

[0699]

상기 실시예 17의 단계 1과 동일한 방법으로 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이하제판-1-일)퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이하제판-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (2 mg, 수율: 9.48%)을 얻었다.

[0700]

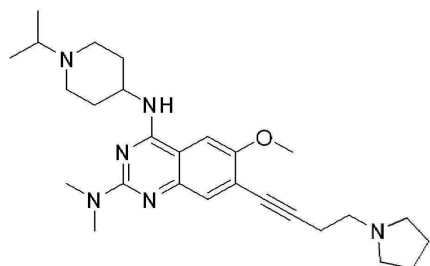
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 3H), 2.74 - 2.67 (m, 4H), 2.65 - 2.55 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.36 - 2.30 (m, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 4H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0701]

LCMS, m/z 534[M+H]⁺

[0702]

<실시예 49> N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다리아민의 제조



[0703]

[0704]

상기 실시예 15의 단계 1과 동일한 방법으로 7-아이오도-N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸퀴나졸린-2,4-다리아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다리아민(N4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-N2,N2-dimethyl-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazoline-2,4-diamine) (15 mg, 수율: 35.8%)을 얻었다.

[0705]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.24 - 4.05 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 2.93 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 3H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 4H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.21 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 4H), 1.61 (qd, J = 11.9, 3.5 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

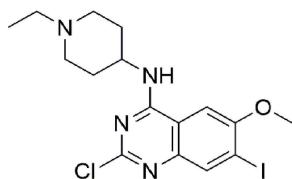
[0706]

LCMS, m/z 465[M+H]⁺

[0707]

<실시예 50> 7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0708] 단계 1. 2-클로로-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조

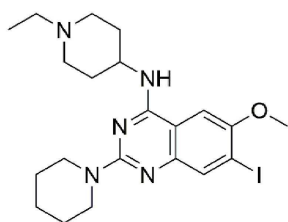


[0709]

[0710] 상기 실시예 1의 단계 1에서 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 대신에 1-에틸피페리딘-4-아민을 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (160 mg, 수율: 85%)을 얻었다.

[0711] LCMS, m/z 447[M+H]⁺

[0712] 단계 2. N-(1-에틸피페리딘-3-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

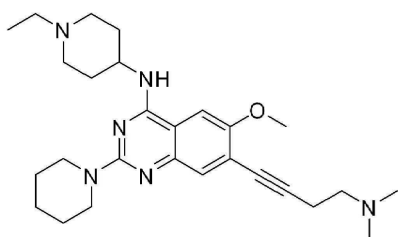


[0713]

[0714] 상기 실시예 1의 단계 2에서 2-클로로-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (62 mg, 수율: 80%)을 얻었다.

[0715] LCMS, m/z 496[M+H]⁺

[0716] 단계 3. 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



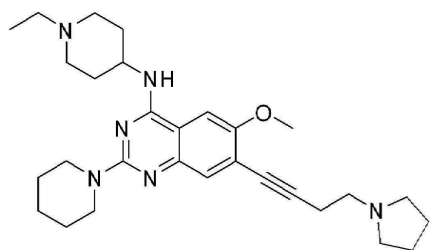
[0717]

[0718] 상기 실시예 1의 단계 3에서 N-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민과 N,N-다이메틸-3-부틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 7-(4-(다이메틸아미노)-1-부틴-1-일)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민(7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)quinazolin-4-amine) (5 mg, 수율: 17.6%)을 얻었다.

[0719] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 - 3.75 (m, 4H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 4H), 2.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.27 - 2.13 (m, 4H), 1.71 - 1.55 (m, 8H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0720] LCMS, m/z 465[M+H]⁺

[0721] <실시예 51> N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0722]

[0723]

상기 실시예 50의 단계 1과 동일한 방법으로 N-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (5.5 mg, 수율: 18.1%)을 얻었다.

[0724]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 - 3.74 (m, 4H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.83 - 2.67 (m, 4H), 2.66 - 2.54 (m, 4H), 2.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.24 - 2.10 (m, 4H), 1.84 - 1.75 (m, 4H), 1.71 - 1.53 (m, 8H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0725]

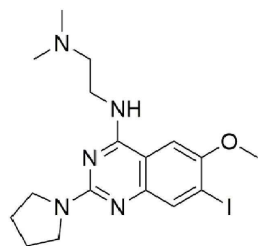
LCMS, m/z 491[M+H] $^+$

[0726]

<실시예 52> N1-(6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민의 제조

[0727]

단계 1. N1-(7-아이오도-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민의 제조



[0728]

[0729]

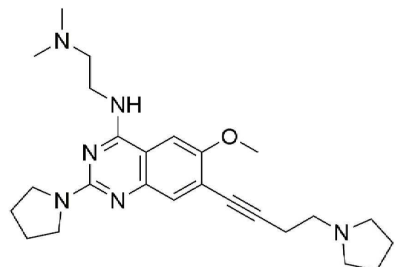
상기 실시예 28의 단계 1과 동일한 방법으로 N1-(2-클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 2에서 피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (28.8 mg, 수율: 93%)을 얻었다.

[0730]

LCMS, m/z 442[M+H] $^+$

[0731]

단계 2. N1-(6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민의 제조



[0732]

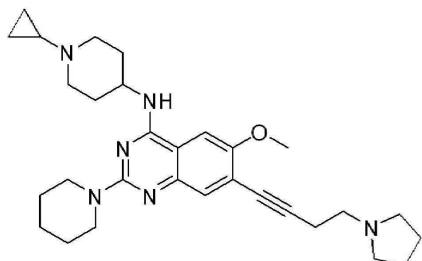
[0733]

상기 실시예 1의 단계 3에서 N1-(7-아이오도-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민과 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 N1-(6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민(N1-(6-methoxy-2-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-yl)-N2,N2-dimethylethane-1,2-diamine) (2.3 mg, 수율: 8.23%)을 얻었다.

[0734] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.71 - 3.51 (m, 6H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 6H), 2.31 (s, 6H), 1.99 - 1.91 (m, 4H), 1.85 - 1.77 (m, 4H).

[0735] LCMS, m/z 437[M+H]⁺

[0736] <실시예 53> N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0737]

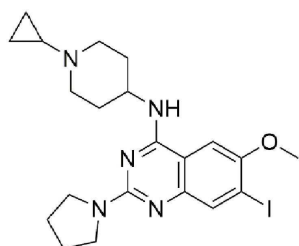
[0738] 상기 실시예 24의 단계 2와 동일한 방법으로 N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(N-(1-cyclopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (4.1 mg, 수율: 11.7%)을 얻었다.

[0739] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.01 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 - 3.77 (m, 4H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 4H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 4H), 1.67 - 1.58 (m, 7H), 1.57 - 1.48 (m, 2H), 0.53 - 0.45 (m, 2H), 0.45 - 0.35 (m, 2H).

[0740] LCMS, m/z 503[M+H]⁺

[0741] <실시예 54> N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0742] 단계 1. N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

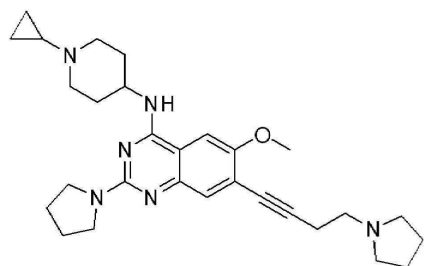


[0743]

[0744] 상기 실시예 24의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 2에서 피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (37 mg, 수율: 52.9%)을 얻었다.

[0745] LCMS, m/z 494[M+H]⁺

[0746] 단계 2. N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0747]

[0748]

상기 실시예 1의 단계 3에서 N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민과 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(N-(1-cyclopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (7.1 mg, 수율: 20.2%)을 얻었다.

[0749]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.06 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 - 3.58 (m, 4H), 3.10 - 2.99 (m, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 4H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 4H), 1.84 - 1.78 (m, 4H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 1.61 - 1.47 (m, 2H), 0.52 - 0.45 (m, 2H), 0.44 - 0.37 (m, 2H).

[0750]

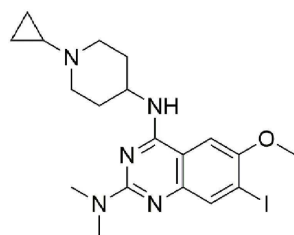
LCMS, m/z 489[M+H]⁺

[0751]

<실시예 55> N4-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민의 제조

[0752]

단계 1. N4-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-N2,N2-다이메틸퀴나졸린-2,4-다이아민의 제조



[0753]

[0754]

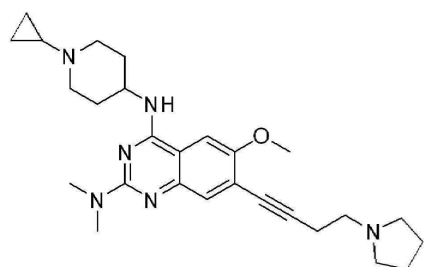
상기 실시예 24의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 2에서 다이메틸아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (12 mg, 수율: 39.3%)을 얻었다.

[0755]

LCMS, m/z 468[M+H]⁺

[0756]

단계 2. N4-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민의 제조



[0757]

[0758]

상기 실시예 1의 단계 3에서 N4-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-N2,N2-다이메틸퀴나졸린-2,4-다이아민과 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 N4-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민(N4-(1-cyclopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-N2,N2-dimethyl-7-(4-

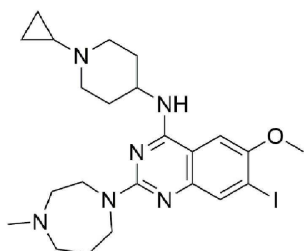
(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazoline-2,4-diamine) (4.9 mg, 수율: 19.4%)을 얻었다.

[0759] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.67 - 2.56 (m, 4H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 4H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 0.52 - 0.45 (m, 2H), 0.45 - 0.34 (m, 2H).

[0760] LCMS, m/z 463[M+H]⁺

[0761] <실시예 56> N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이하제판-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0762] 단계 1. N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이하제판-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

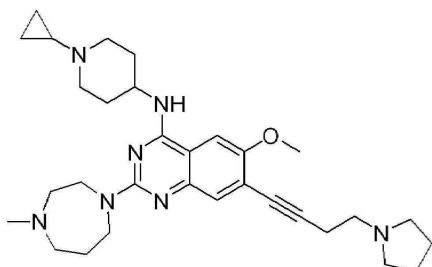


[0763]

[0764] 상기 실시예 24의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 2에서 1-메틸호모피페라진을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (68 mg, 수율: 83%)을 얻었다.

[0765] LCMS, m/z 537[M+H]⁺

[0766] 단계 2. N-(1-사이클로피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이하제판-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0767]

[0768] 상기 실시예 1의 단계 3에서 N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이하제판-1-일)퀴나졸린-4-아민과 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이하제판-1-일)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine (3.5 mg, 수율: 17.1%)을 얻었다.

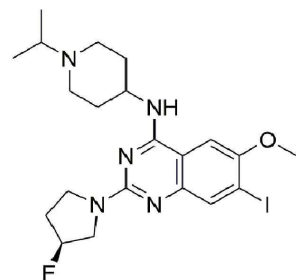
[0769] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.03 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.13 - 2.97 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 4H), 2.66 - 2.53 (m, 6H), 2.45 - 2.32 (m, 5H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 4H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 2H), 0.52 - 0.45 (m, 2H), 0.45 - 0.34 (m, 2H).

[0770] LCMS, m/z 532[M+H]⁺

[0771] <실시예 57> (S)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-

1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

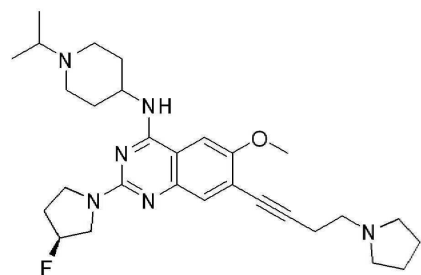
단계1. (S)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조



상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 2에서 (S)-3-플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (55 mg, 수율: 36.8%)을 얻었다.

LCMS, m/z 514[M+H]⁺

단계2. (S)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



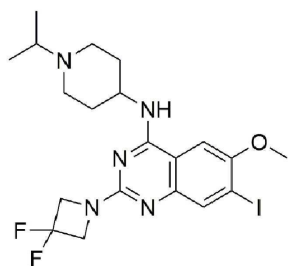
상기 실시예 1의 단계 3에서 (S)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민과 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (S)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민((S)-2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (26.4 mg, 수율: 59.2%)을 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.45 - 5.23 (m, 1H), 5.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 - 3.62 (m, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 3H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 4H), 2.39 - 2.30 (m, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.77 (m, 4H), 1.67 - 1.54 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

LCMS, m/z 509[M+H]⁺

<실시예 58>
2-(3,3-다이플루오로아제틴-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

단계 1. 2-(3,3-다이플루오로아제틴-1-일)-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조



[0783]

[0784]

상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 2에서 3,3-다이플루오로아제티딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (48 mg, 수율: 46.3%)을 얻었다.

[0785]

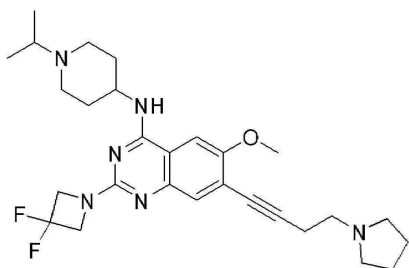
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 12.3 Hz, 4H), 4.21 - 4.05 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.78 (dt, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 2.33 (td, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.64 - 1.49 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0786]

LCMS, m/z 518[M+H] $^+$

[0787]

단계 2. 2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0788]

[0789]

상기 실시예 1의 단계 3에서 2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민과 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(2-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (28.7 mg, 수율: 66.5%)을 얻었다.

[0790]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 12.3 Hz, 4H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 4H), 2.33 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 4H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0791]

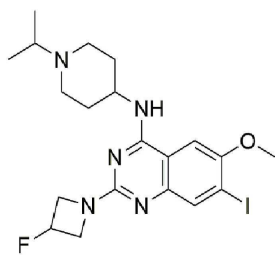
LCMS, m/z 513[M+H] $^+$

[0792]

<실시예 59> 2-(3-플루오로아제티딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0793]

단계 1. 2-(3-플루오로아제티딘-1-일)-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조



[0794]

[0795]

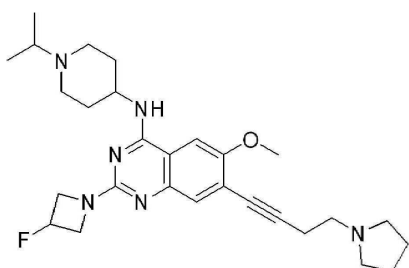
상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 2에서 3-플루오로아제티딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (53 mg, 수율: 52%)을 얻었다.

[0796]

LCMS, m/z 500[M+H]⁺

[0797]

단계 2. 2-(3-플루오로아제티딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0798]

[0799]

2-(3-플루오로아제티딘-1-일)-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민과 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물

2-(3-플루오로아제티딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (26.5 mg, 수율: 49.2%)을 얻었다.

[0800]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.49 - 5.27 (m, 1H), 5.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.66 (m, 5H), 2.66 - 2.55 (m, 4H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 4H), 1.66 - 1.50 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0801]

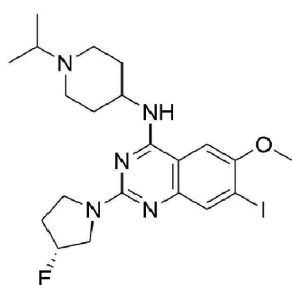
LCMS, m/z 495[M+H]⁺

[0802]

<실시예 60>
(R)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0803]

단계 1. (R)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조



[0804]

[0805]

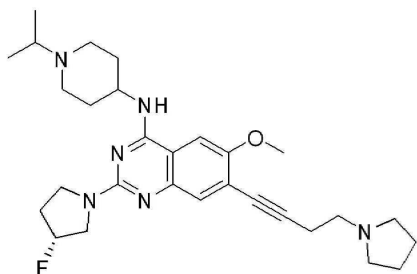
상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴

나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 2에서 (R)-3-플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (49 mg, 수율: 32.6%)을 얻었다.

[0806] LCMS, m/z 514[M+H]⁺

[0807] 단계 2. (R)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0808]



[0809] (R)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민과 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (R)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민((R)-2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (24.9 mg, 수율: 57.1%)을 얻었다.

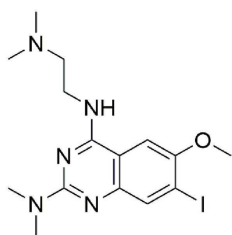
[0810] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.45 - 5.23 (m, 1H), 5.09 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 - 3.63 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 3H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 4H), 2.40 - 2.27 (m, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.84 - 1.79 (m, 4H), 1.67 - 1.50 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0811] LCMS, m/z 509[M+H]⁺

[0812] <실시예 61> N4-(2-(다이메틸아미노)에틸)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민의 제조

[0813] 단계 1. N4-(2-(다이메틸아미노)에틸)-7-아이오도-6-메톡시-N2,N2-다이메틸퀴나졸린-2,4-다이아민의 제조

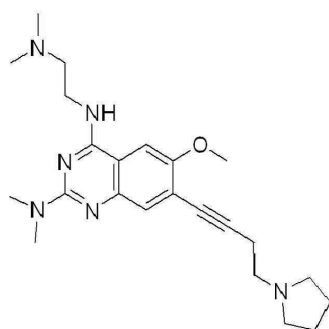
[0814]



[0815] 상기 실시예 28의 단계 1과 동일한 방법으로 N1-(2-클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 2에서 다이메틸아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (20 mg, 수율: 65.3%)을 얻었다.

[0816] LCMS, m/z 416[M+H]⁺

[0817] 단계 2. N4-(2-(다이메틸아미노)에틸)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민의 제조



[0818]

[0819]

N4-(2-(다이메틸아미노)에틸)-7-아이오도-6-메톡시-N2,N2-다이메틸퀴나졸린-2,4-다이아민과 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 N4-(2-(다이메틸아미노)에틸)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민(N4-(2-(dimethylamino)ethyl)-6-methoxy-N2,N2-dimethyl-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazoline-2,4-diamine) (1.1mg, 수율: 5.26%)을 얻었다.

[0820]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.21 (s, 6H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 2.67 - 2.56 (m, 6H), 2.32 (s, 6H), 1.87 - 1.77 (m, 4H).

[0821]

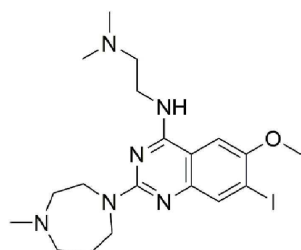
LCMS, m/z 411[M+H] $^+$

[0822]

<실시예 62> N1-(6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민의 제조

[0823]

단계 1. N1-(7-아이오도-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민의 제조



[0824]

[0825]

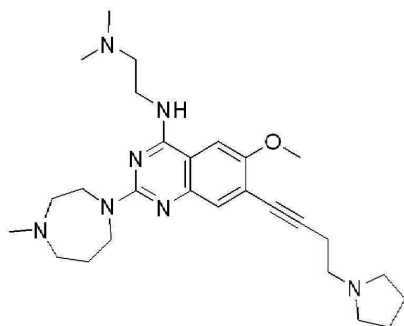
상기 실시예 28의 단계 1과 동일한 방법으로 N1-(2-클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 2에서 1-메틸호모피페라진을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (22.8 mg, 수율: 66.6%)을 얻었다.

[0826]

LCMS, m/z 485[M+H] $^+$

[0827]

단계 2. N1-(6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민의 제조



[0828]

[0829]

N1-(7-아이오도-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민과

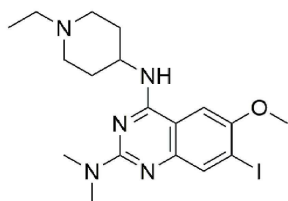
1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 N1-(6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이하제판-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다리아민(N1-(6-methoxy-2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-yl)-N2,N2-dimethylethane-1,2-diamine) (3.6 mg, 수율: 17.6%)을 얻었다.

[0830] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 - 3.84 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.75 - 2.67 (m, 3H), 2.66 - 2.50 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.12 - 1.93 (m, 6H), 1.87 - 1.74 (m, 4H).

[0831] LCMS, m/z 481[M+H]⁺

[0832] <실시예 63> N4-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다리아민의 제조

[0833] 단계 1. N4-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-N2,N2-다이메틸퀴나졸린-2,4-다리아민의 제조

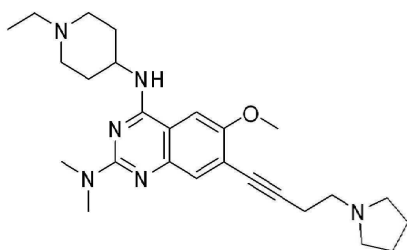


[0834]

[0835] 상기 실시예 50의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 2에서 다이메틸아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (68 mg, 수율: 80%)을 얻었다.

[0836] LCMS, m/z 456[M+H]⁺

[0837] 단계 2. N4-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다리아민의 제조



[0838]

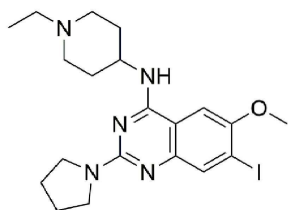
[0839] N4-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-N2,N2-다이메틸퀴나졸린-2,4-다리아민과 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 N4-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다리아민(N4-(1-ethylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-N2,N2-dimethyl-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazoline-2,4-diamine) (34 mg, 수율: 50.2%)을 얻었다.

[0840] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.19 - 5.02 (m, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.84 - 2.68 (m, 4H), 2.63 - 2.56 (m, 5H), 2.56 - 2.49 (m, 4H), 2.24 - 2.09 (m, 4H), 1.70 - 1.56 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 4H).

[0841] LCMS, m/z 451[M+H]⁺

[0842] <실시예 64> N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0843] 단계 1. N-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

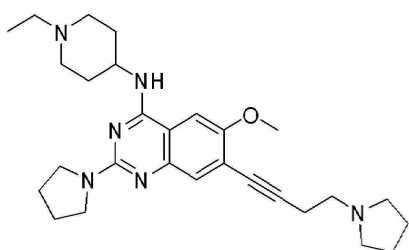


[0844]

[0845] 상기 실시예 50의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 2에서 피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (82 mg, 수율: 92%)을 얻었다.

[0846] LCMS, m/z 482[M+H]⁺

[0847] 단계 2. N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0848]

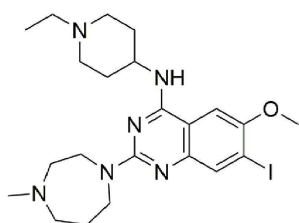
[0849] N-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민과 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (27.1 mg, 수율: 32.9%)을 얻었다.

[0850] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.16 - 4.99 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.70 - 3.53 (m, 4H), 3.04 - 2.88 (m, 2H), 2.84 - 2.67 (m, 4H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.27 - 2.07 (m, 4H), 2.00 - 1.91 (m, 4H), 1.84 - 1.79 (m, 4H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0851] LCMS, m/z 477[M+H]⁺

[0852] <실시예 65> N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이하제판-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0853] 단계 1. N-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이하제판-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



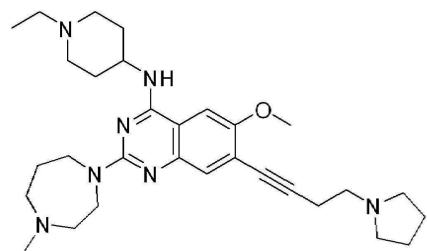
[0854]

[0855] 상기 실시예 50의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 2에서 1-메틸호모피페라진을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (79 mg, 수율: 75%)을 얻었다.

[0856] LCMS, m/z 525[M+H]⁺

[0857] 단계 2. N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이하제판-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-

1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0858]

[0859]

N-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이하제판-1-일)퀴나졸린-4-아민과 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 N-(1-에틸피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(4-메틸-1,4-다이하제판-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (49.5 mg, 수율: 62.9%)을 얻었다.

[0860]

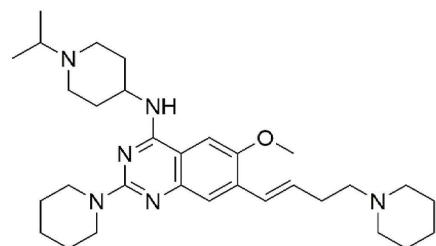
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.05 - 2.88 (m, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 4H), 2.63 - 2.53 (m, 6H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.22 - 2.08 (m, 4H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.80 - 1.76 (m, 4H), 1.70 - 1.56 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0861]

LCMS, m/z 520 $[M+H]^+$

[0862]

<실시예 66> (E)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰텐-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0863]

[0864]

7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민 (13.6 mg, 0.027 mmol), 1-(3-뷰텐-1-일)피페리딘 (7.43 mg, 0.053 mmol), PdOAc_2 (0.6 mg, 2.67 μmol), tri-*o*-톨릴포스핀 (1.6 mg, 5.34 μmol)을 TEA(1 mL)에 녹인 후 95 $^\circ\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반 하였다. 반응 종결 후 용매를 감압 농축 후 얻어진 잔사를 prep-HPLC로 정제하여 목적화합물 (E)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피페리딘-1-일)-1-뷰텐-1-일)퀴나졸린-4-아민((E)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)-7-(4-(piperidin-1-yl)but-1-en-1-yl)quinazolin-4-amine) (2.8 mg, 수율: 19.7%) 얻었다.

[0865]

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 1H), 4.66 - 4.52 (m, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 3H), 3.95 - 3.88 (m, 4H), 3.68 - 3.55 (m, 6H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 3.06 - 2.96 (m, 2H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.51 - 2.40 (m, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 6H), 1.93 - 1.71 (m, 10H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

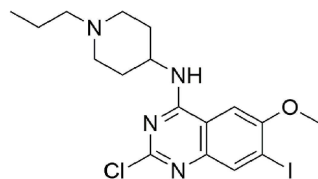
[0866]

LCMS, m/z 521 $[M+H]^+$

[0867]

<실시예 67> 6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(1-프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0868] 단계 1. 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

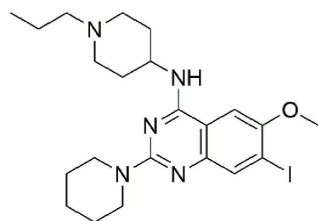


[0869]

[0870] 상기 실시예 1의 단계 1에서 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 대신에 1-프로필피페리딘-4-아민 다이하이드로클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (250 mg, 수율: 77%)을 얻었다.

[0871] LCMS, m/z 461[M+H]⁺

[0872] 단계 2. 7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(1-프로필피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

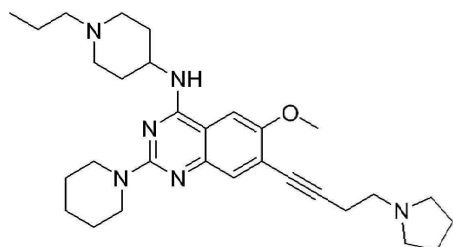


[0873]

[0874] 상기 실시예 1의 단계 2에서 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민과 피페리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (45 mg, 수율: 40.7%)을 얻었다.

[0875] LCMS, m/z 510[M+H]⁺

[0876] 단계 3. 6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(1-프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0877]

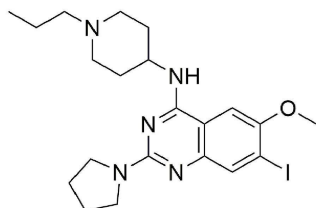
[0878] 상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(1-프로필피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민과 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-N-(1-프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)-N-(1-propylpiperidin-4-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (14 mg, 수율: 46.6%)을 얻었다.

[0879] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 - 3.76 (m, 4H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 4H), 1.84 - 1.76 (m, 4H), 1.69 - 1.48 (m, 10H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0880] LCMS, m/z 505[M+H]⁺

[0881] <실시예 68> 6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0882] 단계 1. 7-아이오도-6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

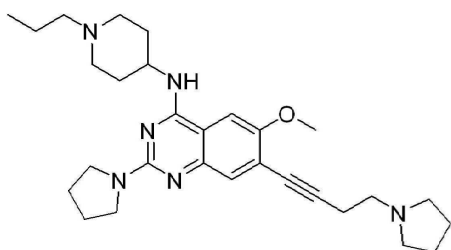


[0883]

[0884] 상기 실시예 67의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 2에서 피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (47 mg, 수율: 43.7%)을 얻었다.

[0885] LCMS, m/z 496[M+H]⁺

[0886] 단계 2. 6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0887]

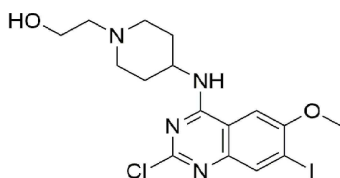
[0888] 상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민과 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(6-methoxy-N-(1-propylpiperidin-4-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (16 mg, 수율: 40%)을 얻었다.

[0889] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 4H), 2.94 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 4H), 2.01 - 1.89 (m, 4H), 1.84 - 1.75 (m, 4H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0890] LCMS, m/z 491[M+H]⁺

[0891] <실시예 69> 2-(4-((6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올의 제조

[0892] 단계 1. 2-(4-((2-클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올의 제조

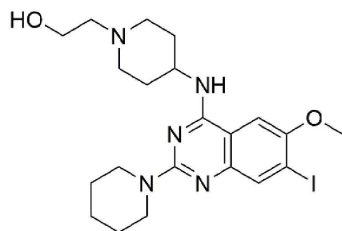


[0893]

[0894] 상기 실시예 1의 단계 1에서 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 대신에 2-(4-아미노피페리딘-1-일)에탄-1-올 다이하이드로클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (60 mg, 수율: 23%)을 얻었다

[0895] LCMS, m/z 463[M+H]⁺

[0896] 단계 2. 2-(4-((7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올의 제조

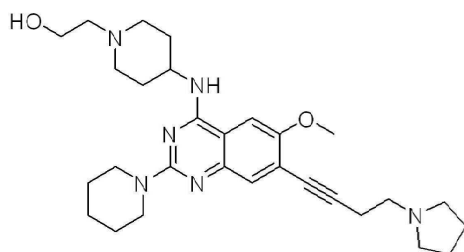


[0897]

[0898] 상기 실시예 1의 단계 2에서 2-(4-((2-클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (38 mg, 수율: 57.3%)을 얻었다.

[0899] LCMS, m/z 512[M+H]⁺

[0900] 단계 3. 2-(4-((6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올의 제조



[0901]

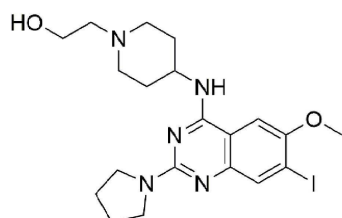
[0902] 상기 실시예 1의 단계 3에서 2-(4-((7-아이오도-6-메톡시-2-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올과 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 2-(4-((6-methoxy-2-(piperidin-1-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)ethanol (7.6 mg, 수율: 21.5%)을 얻었다.

[0903] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.09 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 - 3.76 (m, 4H), 3.63 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 7H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 4H), 1.70 - 1.53 (m, 8H).

[0904] LCMS, m/z 507[M+H]⁺

[0905] <실시예 70> 2-(4-((6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올의 제조

[0906] 단계 1. 2-(4-((7-아이오도-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄-1-올의 제조

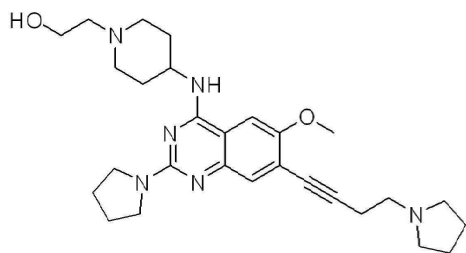


[0907]

[0908] 상기 실시예 69의 단계 1과 동일한 방법으로 2-(4-((2-클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올을 제조하고, 피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (40 mg, 수율: 62%)을 얻었다.

[0909] LCMS, m/z 498[M+H]⁺

[0910] 단계 2. 2-(4-((6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올의 제조



[0911]

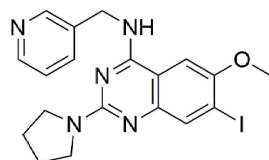
[0912] 상기 실시예 1의 단계 3에서 2-(4-((7-아이오도-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄-1-올)과 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 2-(4-((6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올(2-(4-((6-methoxy-2-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)ethanol) (10.5 mg, 수율: 33.6%)을 얻었다.

[0913] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.13 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 3.92 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 6H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 7H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 4H), 1.86 - 1.75 (m, 4H), 1.66 - 1.54 (m, 2H).

[0914] LCMS, m/z 493[M+H]⁺

[0915] <실시예 71> 6-메톡시-N-(피리딘-3-일메틸)-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0916] 단계 1. 7-아이오도-6-메톡시-N-(피리딘-3-일메틸)-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

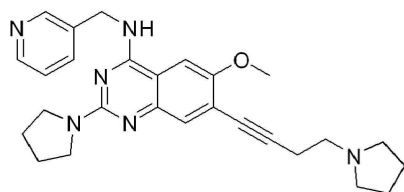


[0917]

[0918] 상기 실시예 26의 단계 1과 동일한 방법으로 7-아이오도-6-메톡시-N-(피리딘-3-일메틸)-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (47 mg, 수율: 79%)을 얻었다.

[0919] LCMS, m/z 462[M+H]⁺

[0920] 단계 2. 6-메톡시-N-(피리딘-3-일메틸)-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0921]

[0922] 상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-6-메톡시-N-(피리딘-3-일메틸)-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민과 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 6-메톡시-N-(피리딘-3-일메틸)-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(6-methoxy-N-(pyridin-3-ylmethyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (18 mg, 수율: 38.5%)을 얻었다.

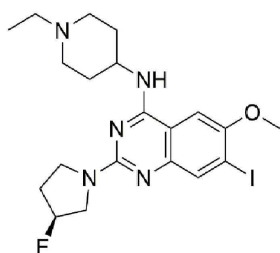
[0923] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H), 8.60 - 8.48 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H),

7.28 - 7.21 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.84 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.70 - 3.53 (m, 4H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 2H), 2.67 - 2.52 (m, 4H), 2.06 - 1.90 (m, 4H), 1.87 - 1.79 (m, 4H).

[0924] LCMS, m/z 457[M+H]⁺

[0925] <실시예 72> (S)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0926] 단계 1. (S)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조

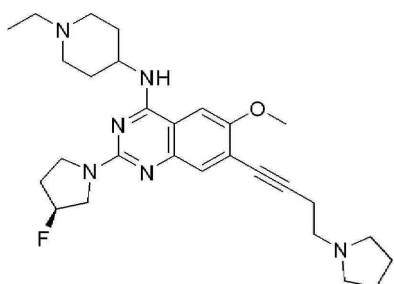


[0927]

[0928] 상기 실시예 50의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 제조하고, (S)-3-플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (42 mg, 수율: 85%)을 얻었다.

[0929] LCMS, m/z 500[M+H]⁺

[0930] 단계 2. (S)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0931]

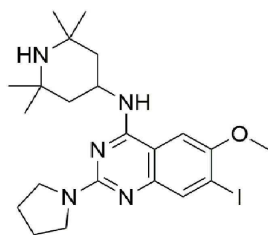
[0932] 상기 실시예 1의 단계 3에서 (S)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민과 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (S)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민((S)-N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (16 mg, 수율: 38.1%)을 얻었다.

[0933] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.44 - 5.22 (m, 1H), 5.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 - 3.62 (m, 2H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.82 - 2.65 (m, 4H), 2.64 - 2.53 (m, 4H), 2.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.18 (m, 4H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 4H), 1.70 - 1.55 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0934] LCMS, m/z 495[M+H]⁺

[0935] <실시예 73> 6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0936] 단계 1. 7-아이오도-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

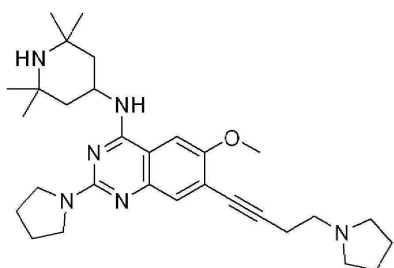


[0937]

[0938] 상기 실시예 27의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란 색 고체의 목적 화합물 (44 mg, 수율: 79%)을 얻었다.

[0939] LCMS, m/z 510[M+H]⁺

[0940] 단계 2. 6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0941]

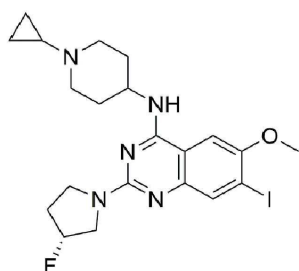
[0942] 상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민과 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민(6-methoxy-2-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)-N-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)quinazolin-4-amine) (19 mg, 수율: 43.1%)을 얻었다.

[0943] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.10 - 4.95 (m, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 4H), 2.82 - 2.65 (m, 4H), 2.65 - 2.54 (m, 4H), 2.15 (dd, J = 12.2, 3.4 Hz, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 4H), 1.82 - 1.76 (m, 5H), 1.33 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.08 (t, J = 12.1 Hz, 2H).

[0944] LCMS, m/z 505[M+H]⁺

[0945] <실시예 74> (R)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0946] 단계 1. (R)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조



[0947]

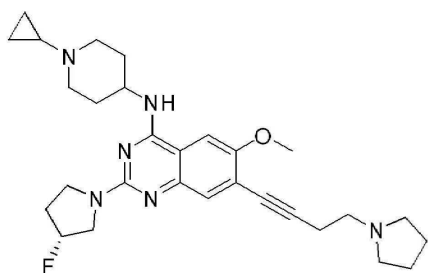
[0948] 상기 실시예 24의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 제조하고, (R)-3-플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 사용하여 실시예 1의

단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (65 mg, 수율: 83%)을 얻었다.

[0949] LCMS, m/z 512[M+H]⁺

[0950] 단계 2. (R)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0951]



[0952] 상기 실시예 1의 단계 3에서 (R)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민과 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 (R)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민((R)-N-(1-cyclopropylpiperidin-4-yl)-2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (7 mg, 수율: 27.7%)을 얻었다.

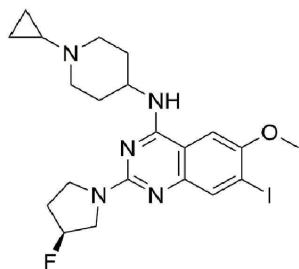
[0953] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.43 - 5.25 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 4.09 - 3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 - 3.64 (m, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 2.86 - 2.69 (m, 4H), 2.66 - 2.58 (m, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 4H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 1.61 - 1.49 (m, 2H), 0.53 - 0.45 (m, 2H), 0.45 - 0.37 (m, 2H).

[0954] LCMS, m/z 507[M+H]⁺

[0955] <실시예 75> (S)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0956] 단계 1. (S)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조

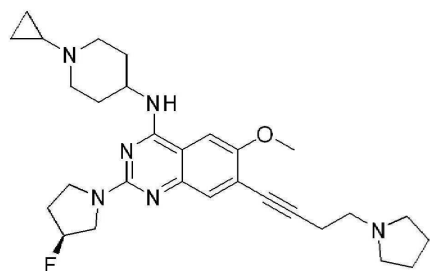
[0957]



[0958] 상기 실시예 24의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 제조하고, (S)-3-플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 목적 화합물 (55 mg, 수율: 82%)을 얻었다.

[0959] LCMS, m/z 512[M+H]⁺

[0960] 단계 2. (S)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0961]

[0962]

상기 실시예 1의 단계 3에서 (S)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민과 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 (S)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민((S)-N-(1-cyclopropylpiperidin-4-yl)-2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (13.7 mg, 수율: 46.1%)을 얻었다.

[0963]

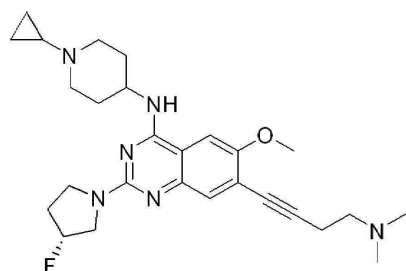
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.44 - 5.25 (m, 1H), 5.16 - 5.09 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 4.13 - 3.92 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 - 3.65 (m, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 4H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 0.53 - 0.45 (m, 2H), 0.44 - 0.35 (m, 2H).

[0964]

LCMS, m/z 507[M+H] $^+$

[0965]

<실시예 76> (R)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조



[0966]

[0967]

상기 실시예 74의 단계 1과 동일한 방법으로 (R)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 N,N-다이메틸-3-뷰틴-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (R)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰틴-1-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민((R)-N-(1-cyclopropylpiperidin-4-yl)-7-(4-(dimethylamino)but-1-yn-1-yl)-2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)-6-methoxyquinazolin-4-amine) (12.6 mg, 수율: 52.6%)을 얻었다.

[0968]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.43 - 5.24 (m, 1H), 5.07 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 4.14 - 3.94 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 - 3.64 (m, 2H), 3.11 - 3.00 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.31(s, 6H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 0.53 - 0.45 (m, 2H), 0.45 - 0.36 (m, 2H).

[0969]

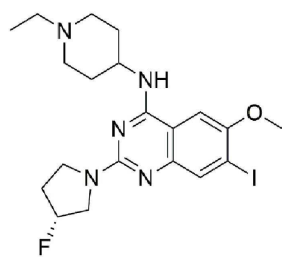
LCMS, m/z 481[M+H] $^+$

[0970]

<실시예 77> (R)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[0971]

단계 1. (R)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조



[0972]

[0973]

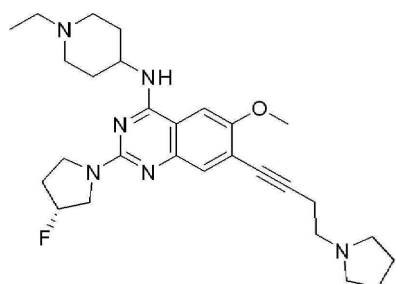
상기 실시예 50의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 제조하고, (S)-3-플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (45 mg, 수율: 89%)을 얻었다.

[0974]

LCMS, m/z 500[M+H]⁺

[0975]

단계 2. (R)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0976]

[0977]

상기 실시예 1의 단계 3에서 (R)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-아민과 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물

(R)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민((R)-N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (23.3mg, 수율: 52.8%)을 얻었다.

[0978]

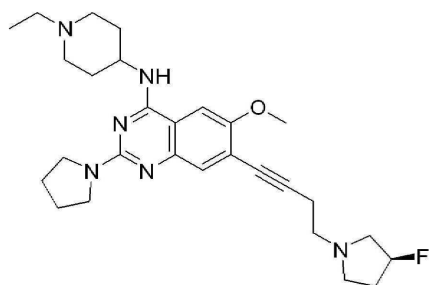
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.43 - 5.24 (m, J = 53.2 Hz, 1H), 5.24 - 5.10 (m, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 - 3.61 (m, 2H), 3.05 - 2.90 (m, 2H), 2.83 - 2.66 (m, 4H), 2.65 - 2.54 (m, 4H), 2.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 4H), 1.85 - 1.72 (m, 4H), 1.72 - 1.57 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0979]

LCMS, m/z 495[M+H]⁺

[0980]

<실시예 78> (S)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-(4-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0981]

[0982]

상기 실시예 64의 단계 1과 동일한 방법으로 N-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-아이오도-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 상기 제조예 10에서 제조한 (S)-1-(3-부틴-1-일)-3-플루오로피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 (S)-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-(4-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민((S)-

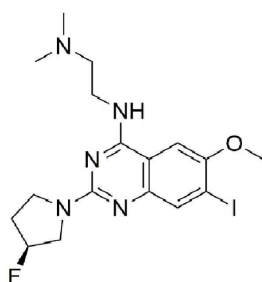
N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-7-(4-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)-6-methoxy-2-(pyrrolidin-1-yl)quinazolin-4-amine) (12.8 mg, 수율: 30%)을 얻었다.

[0983] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.30 - 5.04 (m, 2H), 4.24 - 4.09 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68 - 3.52 (m, 4H), 3.06 - 2.89 (m, 4H), 2.90 - 2.74 (m, 3H), 2.74 - 2.64 (m, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 4H), 2.14 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 4H), 1.71 - 1.56 (m, 2H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0984] LCMS, m/z 495[M+H]⁺

[0985] <실시예 79>
(S)-N1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민의 제조

[0986] 단계 1. (S)-N1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민의 제조

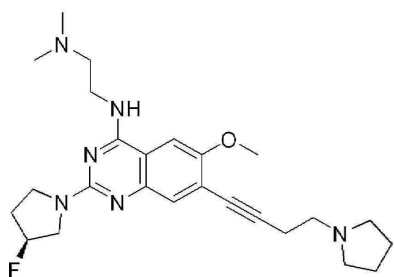


[0987]

[0988] 상기 실시예 28의 단계 1과 동일한 방법으로 N1-(2-클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민을 제조하고, (S)-3-플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (58 mg, 수율: 76%)을 얻었다.

[0989] LCMS, m/z 460[M+H]⁺

[0990] 단계 2. (S)-N1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민의 제조



[0991]

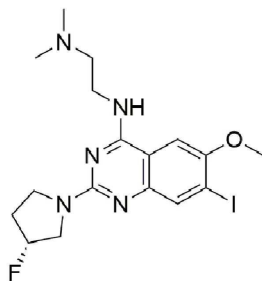
[0992] 상기 실시예 1의 단계 3에서 (S)-N1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민과 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 (S)-N1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-다이아민((S)-N1-(2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-yl)-N2,N2-dimethylethane-1,2-diamine) (17 mg, 수율: 28.1%)을 얻었다.

[0993] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.22 - 6.05 (m, 1H), 5.44 - 5.22 (m, 1H), 4.14 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 6H), 2.32 (s, 6H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 4H).

[0994] LCMS, m/z 455[M+H]⁺

[0995] <실시예 80>
(R)-N1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-디아민의 제조

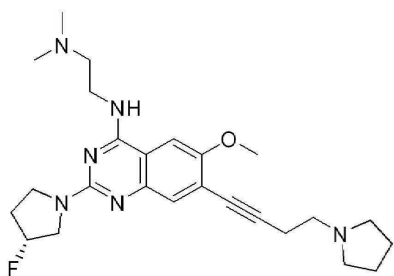
[0996] 단계 1. (R)-N1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-디아민의 제조



[0997]
[0998] 상기 실시예 28의 단계 1과 동일한 방법으로 N1-(2-클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-디아민을 제조하고, (R)-3-플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (60 mg, 수율: 79%)을 얻었다.

[0999] LCMS, m/z 460[M+H]⁺

[1000] 단계 2. (R)-N1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-디아민의 제조



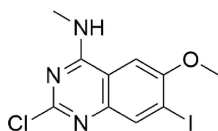
[1001]
[1002] 상기 실시예 1의 단계 3에서 (R)-N1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-디아민과 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 (R)-N1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-일)-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-디아민 ((R)-N1-(2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-yl)-N2,N2-dimethylethane-1,2-diamine) (8.7 mg, 수율: 13.8%)을 얻었다.

[1003] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.22 - 6.05 (m, 1H), 5.44 - 5.22 (m, 1H), 4.14 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 6H), 2.32 (s, 6H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 4H).

[1004] LCMS, m/z 455[M+H]⁺

[1005] <실시예 81> 6-메톡시-N-메틸-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[1006] 단계 1. 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조



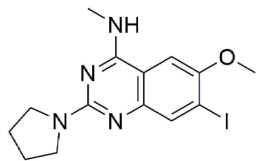
[1007]
[1008] 상기 실시예 1의 단계 1에서 1-아이소프로필피페리딘-4-아민 대신에 메틸아민을 사용한 것을 제외하고 실시예 1

의 단계 1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 목적 화합물 (34 mg, 수율: 69.1%)을 얻었다

[1009] LCMS, m/z 350[M+H]⁺

[1010] 단계 2. 7-아이오도-6-메톡시-N-메틸-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[1011]

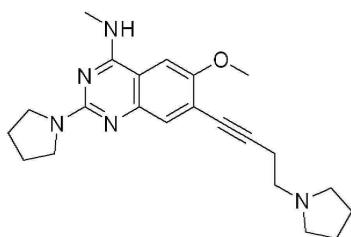


[1012] 상기 실시예 1의 단계 2에서 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-메틸퀴나졸린-4-아민과 피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (29 mg, 수율: 78%)을 얻었다.

[1013] LCMS, m/z 385[M+H]⁺

[1014] 단계 3. 6-메톡시-N-메틸-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[1015]



[1016] 상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-6-메톡시-N-메틸-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민과 1-(3-부틴-1-일)을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 6-메톡시-N-메틸-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민(6-methoxy-N-methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (14 mg, 수율: 48.7%)을 얻었다.

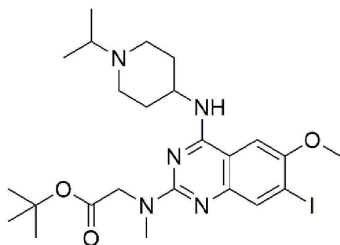
[1017] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.93 - 5.27 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 - 3.60 (m, 4H), 3.21 - 3.00 (m, 3H), 2.83 - 2.64 (m, 4H), 2.63 - 2.52 (m, 4H), 2.00 - 1.87 (m, 4H), 1.85 - 1.69 (m, 4H).

[1018] LCMS, m/z 380[M+H]⁺

[1019] <실시예 82> tert-부틸 2-((4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-2-일)(메틸)아미노)아세테이트의 제조

[1020] 단계 1. tert-부틸 N-(7-아이오도-4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시퀴나졸린-2-일)-N-메틸글리시네이트의 제조

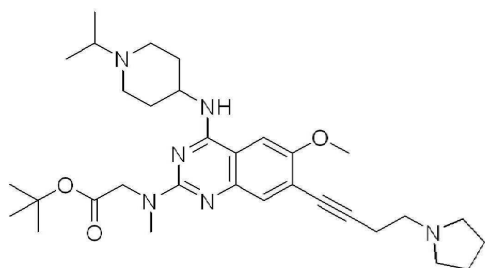
[1021]



[1022] 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민을 제조하고, tert-부틸 2-(메틸아미노)아세테이트 하이드로클로라이드를 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (13 mg, 수율: 28.4%)을 얻었다.

[1023] LCMS, m/z 570[M+H]⁺

[1024] 단계 2. tert-부틸 2-((4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-2-일)(메틸)아미노)아세테이트의 제조



[1025]

[1026]

상기 실시예 1의 단계 3에서 tert-부틸 N-(7-아이오도-4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시퀴나졸린-2-일)-N-메틸글리시네이트와 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 tert-부틸 2-((4-((1-아이소프로필피페리딘-4-일)아미노)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-2-일)(메틸)아미노)아세테이트(tert-butyl 2-((4-((1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-6-methoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-2-yl)(methyl)amino)acetate) (4.2 mg, 수율: 26.7%)을 얻었다.

[1027]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.19 (s, 1H), 2.94 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.86 - 2.65 (m, 5H), 2.65 - 2.56 (m, 4H), 2.36 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.17 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 4H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[1028]

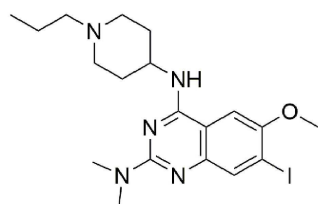
LCMS, m/z 565[M+H]⁺

[1029]

<실시예 83> 6-메톡시-N2,N-다이메틸-N4-(1-프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민의 제조

[1030]

단계 1. 7-아이오도-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-N4-(1-프로필피페리딘-4-일)퀴나졸린-2,4-다이아민의 제조



[1031]

[1032]

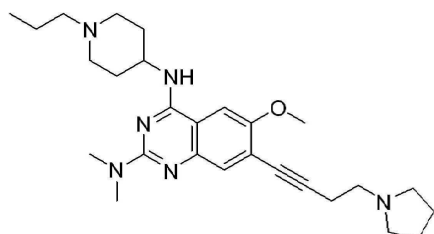
상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 다이메틸아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (46 mg, 수율: 75%)을 얻었다.

[1033]

LCMS, m/z 470[M+H]⁺

[1034]

단계 2. 6-메톡시-N2,N2-다이메틸-N4-(1-프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민의 제조



[1035]

[1036]

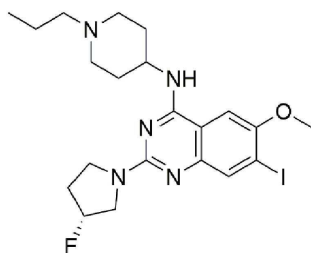
상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-6-메톡시-N2,N2-다이메틸-N4-(1-프로필피페리딘-4-일)퀴나졸린-2,4-다이아민과 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 6-메톡시-N2,N2-다이메틸-N4-(1-프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민 (6-methoxy-N2,N2-dimethyl-N4-(1-propylpiperidin-4-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazoline-2,4-diamine) (22 mg, 수율: 48.3%)을 얻었다.

[1037] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 2.95 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.84 - 2.65 (m, 4H), 2.65 - 2.51 (m, 4H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 2.17 - 2.15 (m, 4H), 1.86 - 1.72 (m, 4H), 1.68 - 1.46 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[1038] LCMS, m/z 465[M+H]⁺

[1039] <실시예 84> (R)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

[1040] 단계 1. (R)-2-(3-(플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

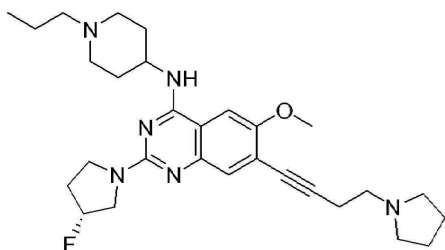


[1041]

[1042] 상기 실시예 67의 단계 1과 동일한 방법으로 2-클로로-7-아이오도-6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민을 제조하고, (R)-3-플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (42 mg, 수율: 62.8%)을 얻었다.

[1043] LCMS, m/z 514[M+H]⁺

[1044] 단계 2. (R)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



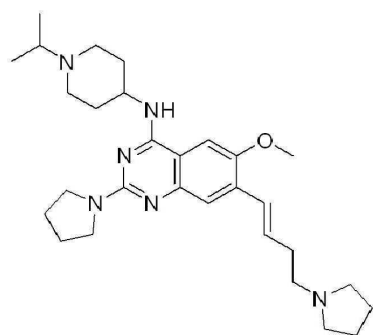
[1045]

[1046] 상기 실시예 1의 단계 3에서 (R)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민과 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 (R)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-N-(1-프로필피페리딘-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-아민((R)-2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-N-(1-propylpiperidin-4-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-amine) (27 mg, 수율: 64.6%)을 얻었다.

[1047] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.46 - 5.23 (m, 1H), 5.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 3.94 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 - 3.64 (m, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 2.84 - 2.67 (m, 4H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.43 - 2.25 (m, 3H), 2.23 - 2.10 (m, 4H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 4H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.54 (td, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 2H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[1048] LCMS, m/z 509[M+H]⁺

[1049] <실시예 85> (E)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부텐-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[1050]

[1051]

상기 실시예 6의 단계 1과 동일한 방법으로 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민을 제조하고, 1-(3-뷰텐-1-일)퀴나졸린-4-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 66과 동일한 방법으로 목적 화합물 (E)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰텐-1-일)퀴나졸린-4-아민((E)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-en-1-yl)quinazolin-4-amine) (8 mg, 수율: 53.6%)을 얻었다.

[1052]

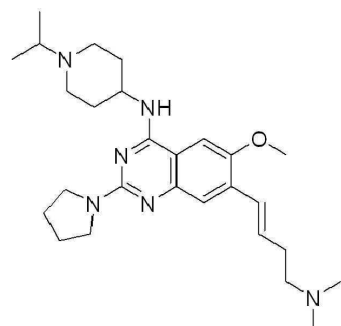
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (s, 1H), 6.77 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.47 - 6.35 (m, 1H), 5.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.06 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72 - 3.52 (m, 4H), 2.92 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.78 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.66 - 2.40 (m, 6H), 2.34 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 4H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.65 - 1.49 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[1053]

LCMS, m/z 493[M+H] $^+$

[1054]

<실시예 86> (E)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰텐-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[1055]

[1056]

상기 실시예 6의 단계 1과 동일한 방법으로 7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민을 제조하고, N,N-다이메틸-3-뷰텐-1-아민을 출발물질로 사용하여 실시예 66과 동일한 방법으로 목적 화합물 (E)-7-(4-(다이메틸아미노)-1-뷰텐-1-일)-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-2-(피롤리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민((E)-7-(4-(dimethylamino)but-1-en-1-yl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-2-(pyrrolidin-1-yl)quinazolin-4-amine) (11 mg, 수율: 56.9%)을 얻었다.

[1057]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 6.77 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.43 - 6.36 (m, 1H), 5.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65 - 3.62 (m, 4H), 2.92 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.78 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.53 - 2.38 (m, 4H), 2.34 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 4H), 2.22 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.98 - 1.95 (m, 4H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

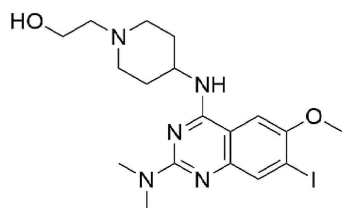
[1058]

LCMS, m/z 467[M+H] $^+$

[1059]

<실시예 87> 2-(4-((2-(다이메틸아미노)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰텐-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올의 제조

[1060] 단계 1. 2-(4-((2-(다이메틸아미노)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄-1-올의 제조

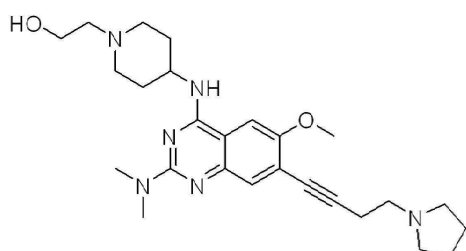


[1061]

[1062] 상기 실시예 69의 단계 1과 동일한 방법으로 2-(4-((2-클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄-1-올을 제조하고, 다이메틸아민을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (35 mg, 수율: 57.3%)을 얻었다.

[1063] LCMS, m/z 472[M+H]⁺

[1064] 단계 2. 2-(4-((2-(다이메틸아미노)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올의 제조



[1065]

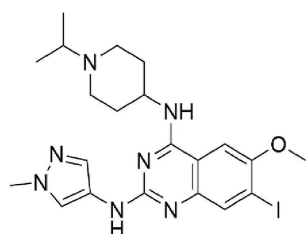
[1066] 상기 실시예 1의 단계 3에서 2-(4-((2-(다이메틸아미노)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄-1-올과 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 2-(4-((2-(다이메틸아미노)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올(2-(4-((2-(dimethylamino)-6-methoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)ethanol) (4.8 mg, 수율: 13.7%)을 얻었다.

[1067] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.09 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.63 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.20 (s, 6H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 4H), 2.64 - 2.55 (m, 7H), 2.30 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 1.81 (s, 4H), 1.69 - 1.54 (m, 2H).

[1068] LCMS, m/z 467[M+H]⁺

[1069] <실시예 88> N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민의 제조

[1070] 단계 1. 7-아이오도-N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-2,4-다이아민의 제조



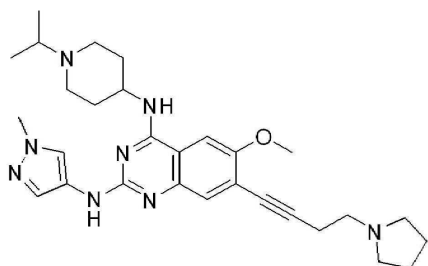
[1071]

[1072] 상기 실시예 1의 단계 1에서 제조한 2-클로로-7-아이오도-N-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시퀴나졸린-4-아민 (15 mg, 0.033 mmol), 1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (3.16 mg, 0.033 mmol), p-TsOH (12.39 mg, 0.065 mmol)과 n-BuOH (0.5 ml)의 혼합용액을 탈기 후 질소가스로 치환 후 160 ° C 에서 2시간 동안 가열 교반하였다. 반응혼합물을 농축한 후 CH₂Cl₂ 로 묶힌 후 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 씻어주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고 필터 후 농축한 다음 얻어진 잔사를 실리카겔 크로마토그래피법(0-5% MeOH / CH₂Cl₂, amine

silicagel) 으로 정제하여 노란색 고체의 목적 화합물 (10 mg, 수율: 58.9%)을 얻었다.

[1073] LCMS, m/z 522[M+H]⁺

[1074] 단계 2. N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민의 제조



[1075]

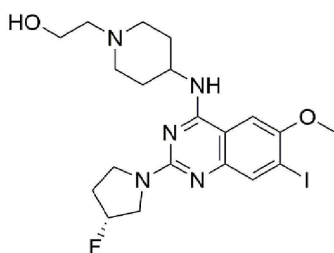
[1076] 상기 실시예 1의 단계 3에서 7-아이오도-N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴나졸린-2,4-다이아민과 1-(3-부틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 N4-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-6-메톡시-N2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-2,4-다이아민(N4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-6-methoxy-N2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazoline-2,4-diamine) (5.9 mg, 수율: 60%)을 얻었다.

[1077] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.89 - 2.77 (m, 3H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 2.67 - 2.56 (m, 4H), 2.39 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 4H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[1078] LCMS, m/z 517[M+H]⁺

[1079] <실시예 89> (R)-2-(4-((2-(3-(플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올의 제조

[1080] 단계 1. (R)-2-(4-((2-(3-(플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄-1-올의 제조

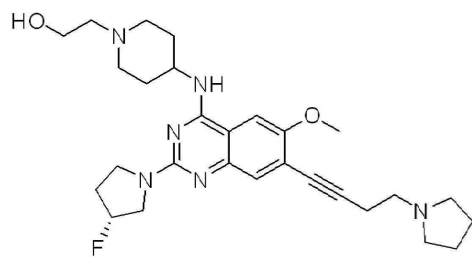


[1081]

[1082] 상기 실시예 69의 단계 1과 동일한 방법으로 2-(4-((2-(2-클로로-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)피페리딘-1-일)에탄-1-올을 제조하고, (R)-3-(플루오로피롤리딘-1-일)하이드로클로라이드를 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 목적 화합물 (7 mg, 수율: 15.7%)을 얻었다.

[1083] LCMS, m/z 516[M+H]⁺

[1084] 단계 2. (R)-2-(4-((2-(3-(플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-부틴-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올의 제조



[1085]

[1086]

상기 실시예 1의 단계 3에서 (R)-2-(4-((2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7-아이오도-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄-1-올과 1-(3-뷰틴-1-일)피롤리딘을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 목적 화합물 (R)-2-(4-((2-(3-(플루오로피롤리딘-1-일)-6-메톡시-7-(4-(피롤리딘-1-일)-1-뷰틴-1-일)퀴나졸린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에탄올((R)-2-(4-((2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)-6-methoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)quinazolin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)ethanol) (15 mg, 수율: 37.5%)을 얻었다.

[1087]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.43 - 5.25 (m, 1H), 5.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.92 (s, 3H) 3.84 - 3.66 (m, 2H), 3.64 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.83 - 2.67 (m, 4H), 2.63 - 2.55 (m, 7H), 2.39 - 2.24 (m, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 4H), 1.68 - 1.53 (m, 2H).

[1088]

LCMS, m/z 511[M+H] $^+$

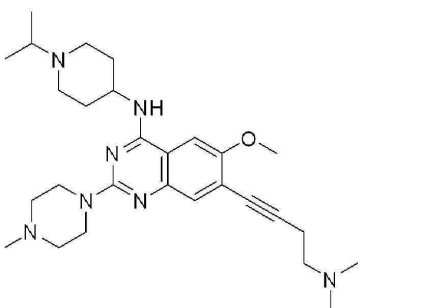
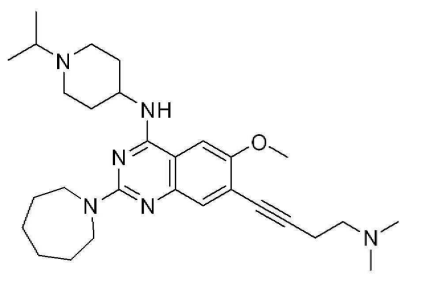
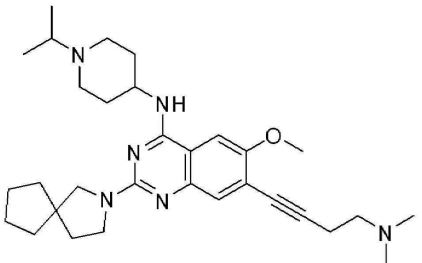
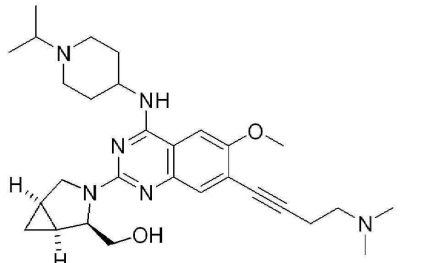
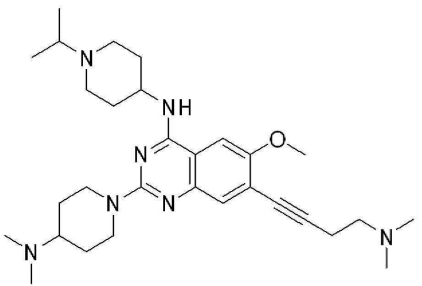
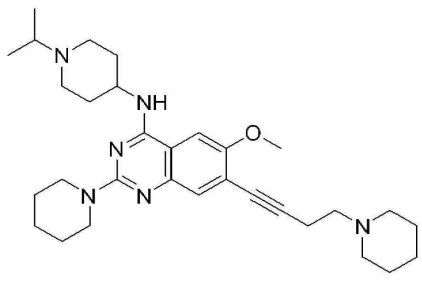
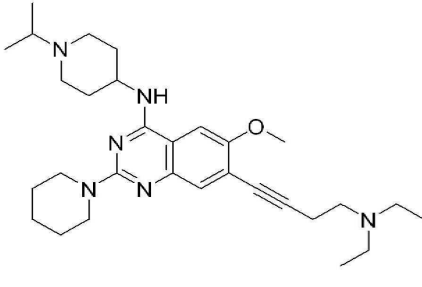
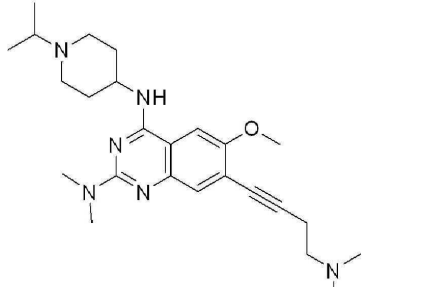
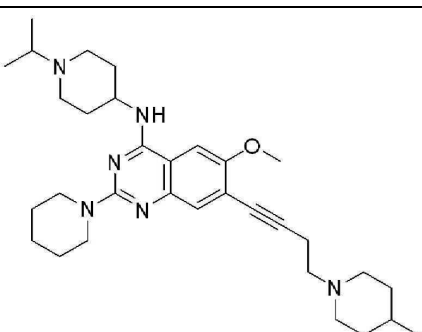
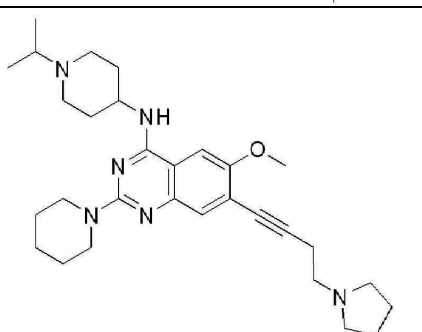
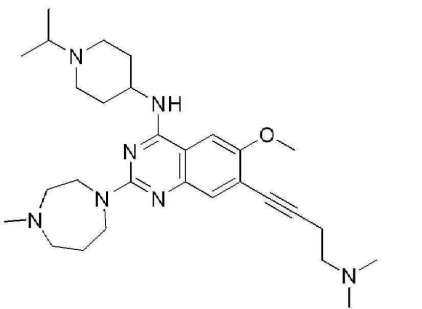
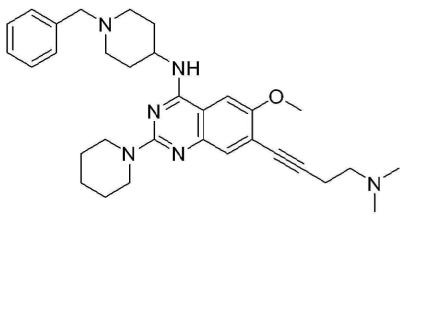
[1090]

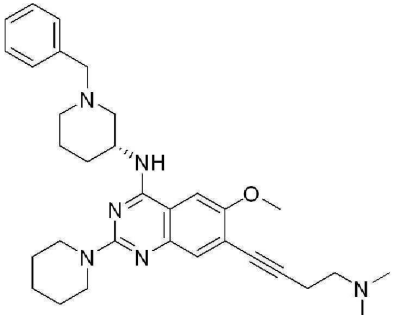
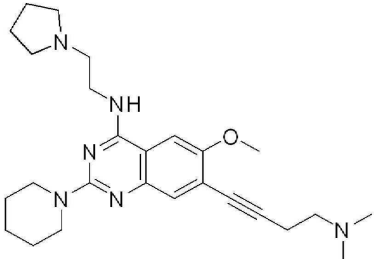
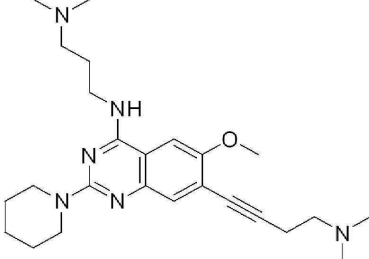
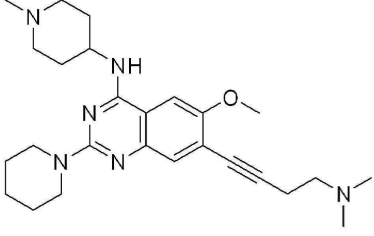
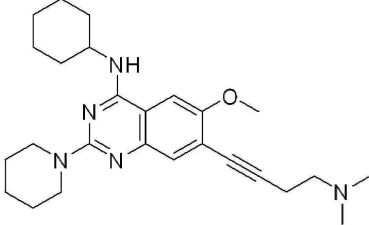
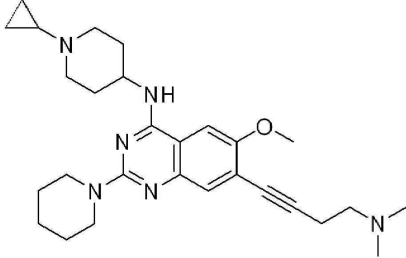
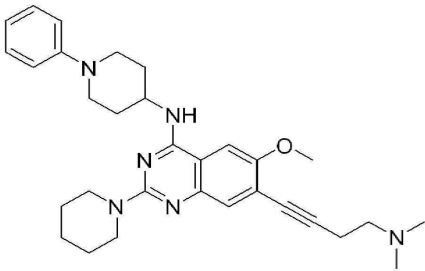
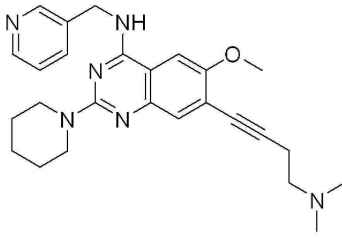
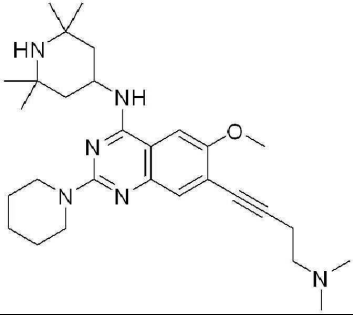
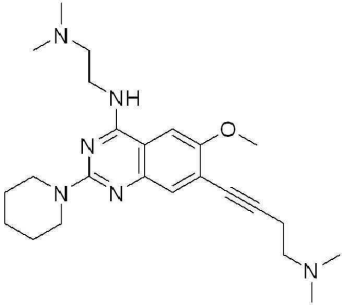
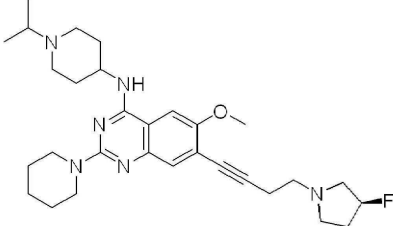
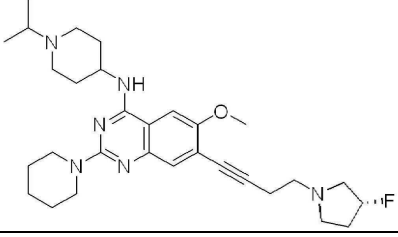
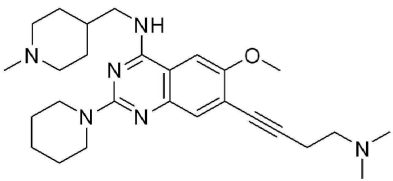
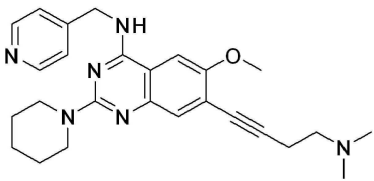
상기 실시예 1 내지 89에서 제조한 화합물을 하기 표로써 정리하였다.

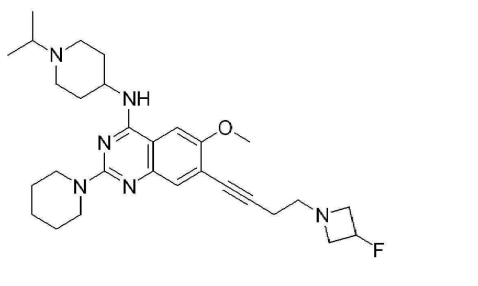
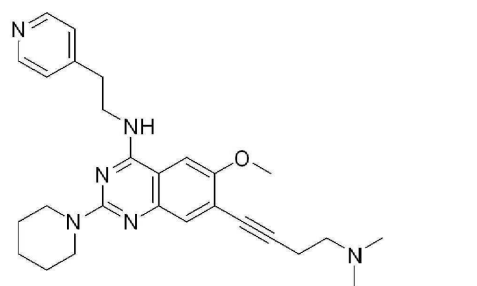
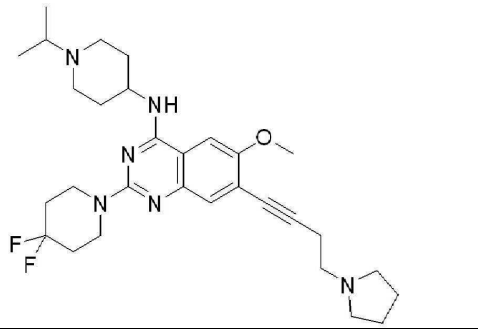
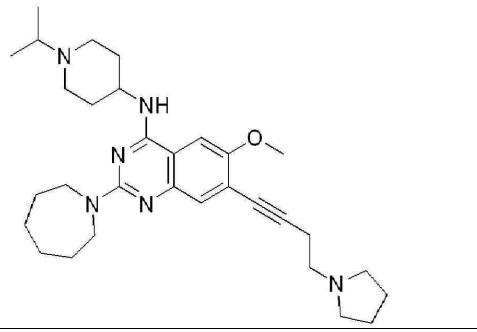
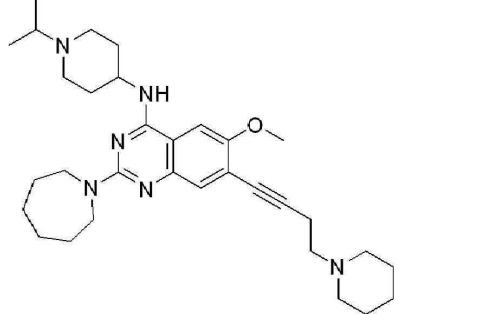
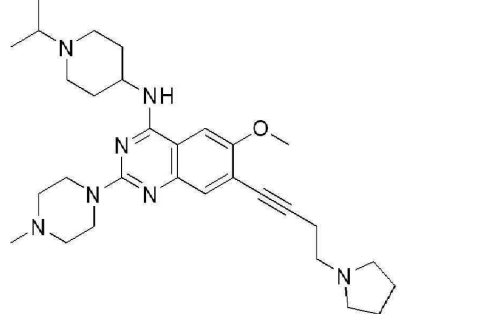
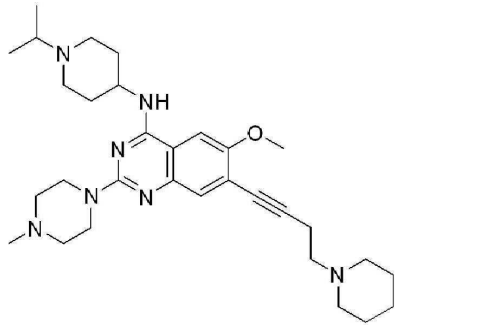
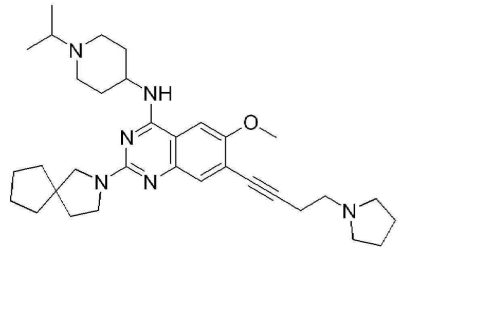
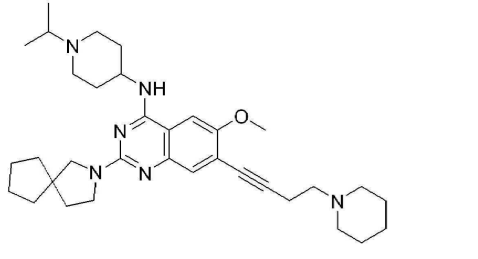
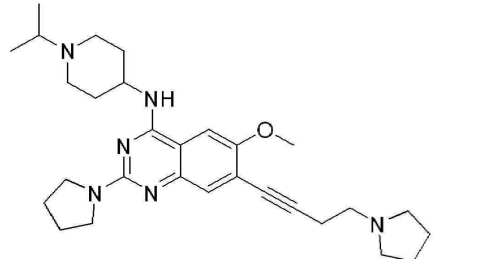
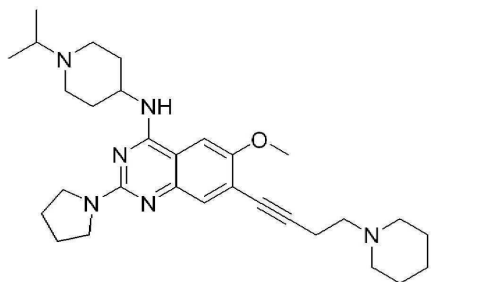
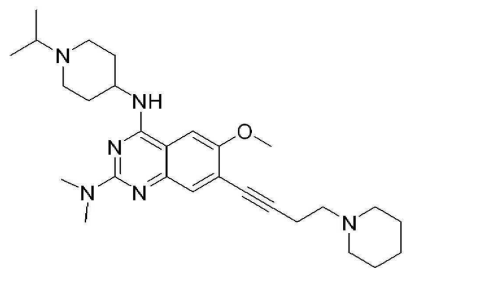
표 1

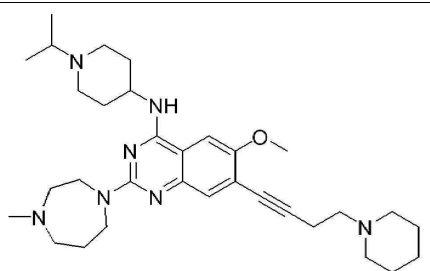
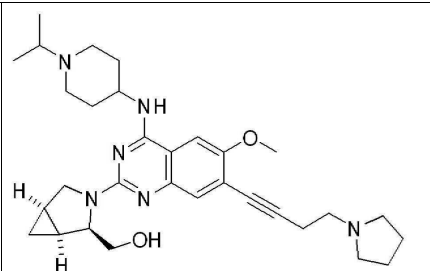
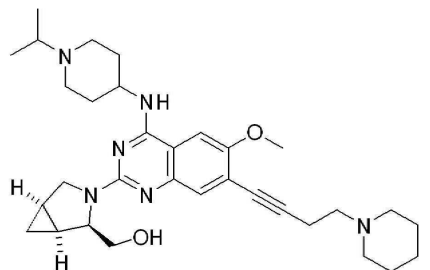
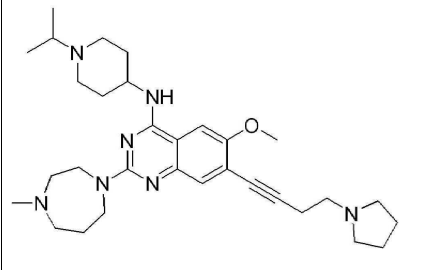
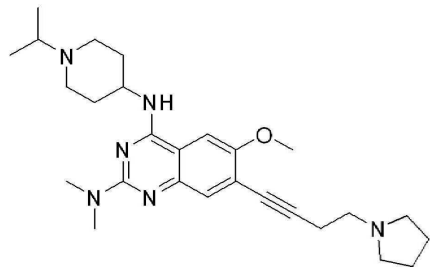
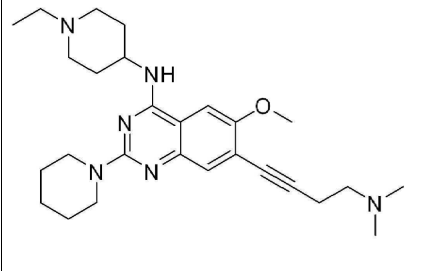
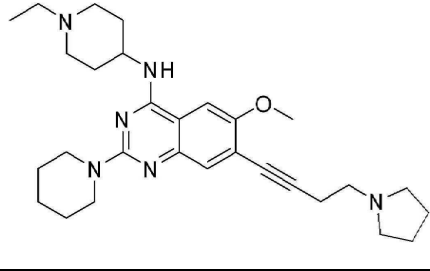
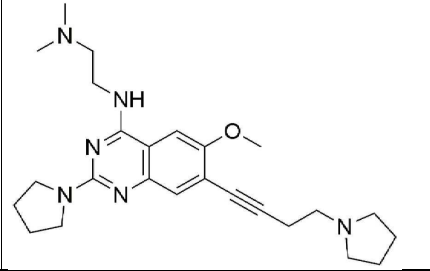
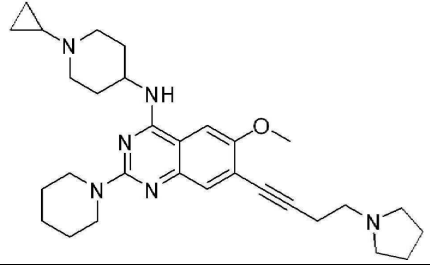
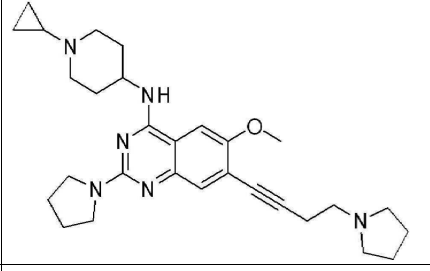
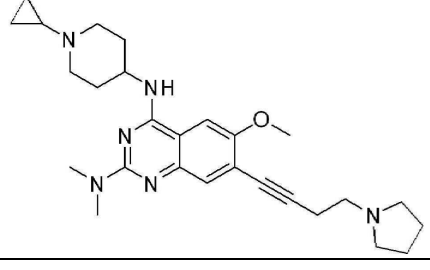
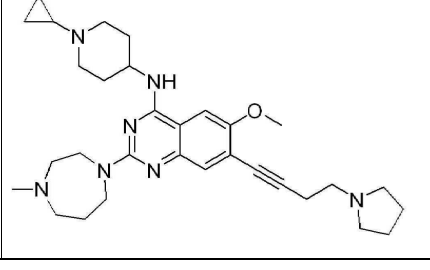
[1091]

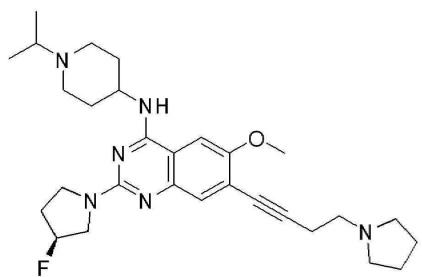
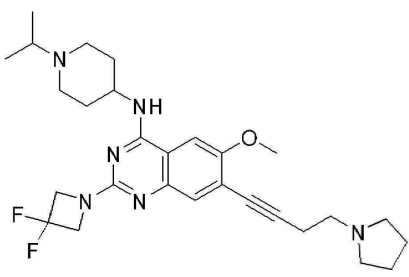
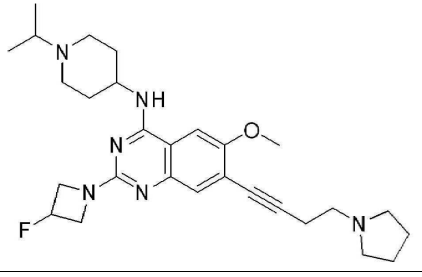
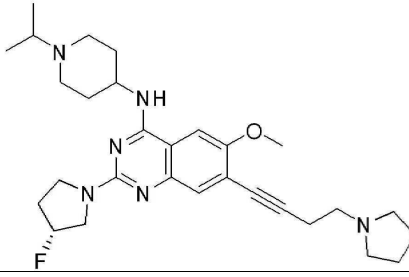
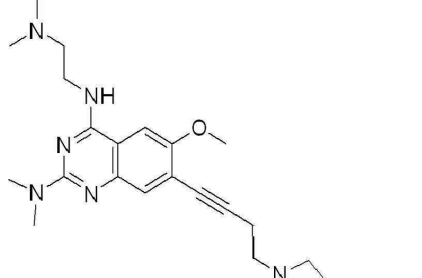
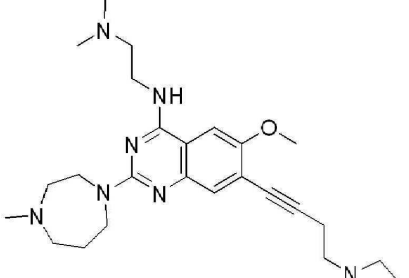
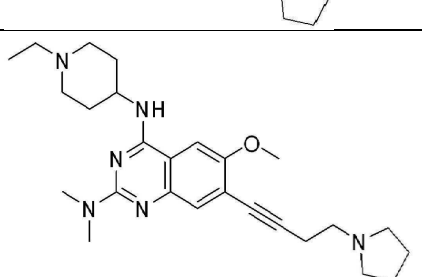
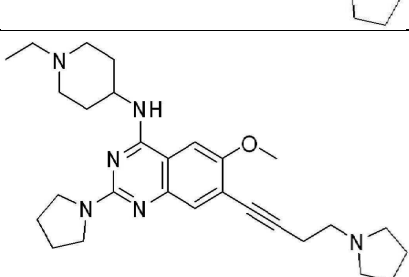
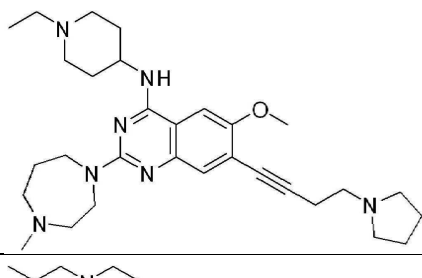
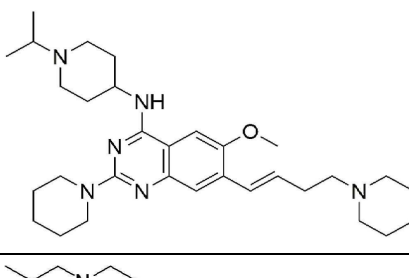
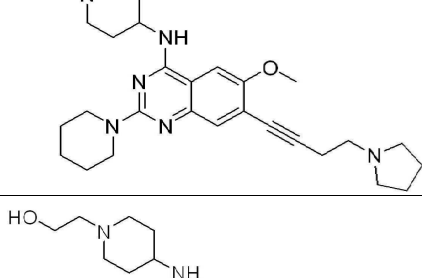
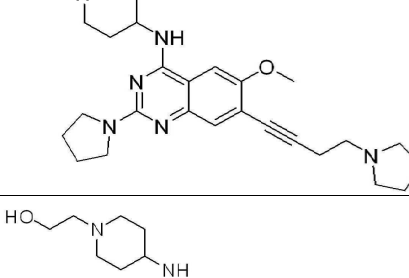
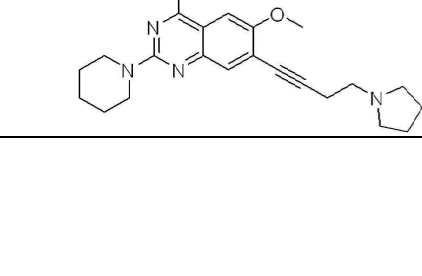
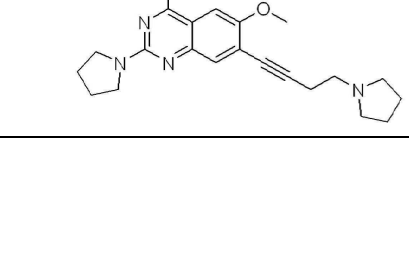
실시예	화합식	실시예	화합식
1		2	
3		4	
5		6	

7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

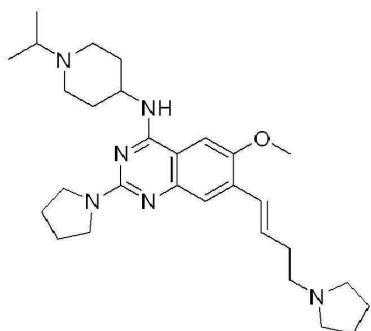
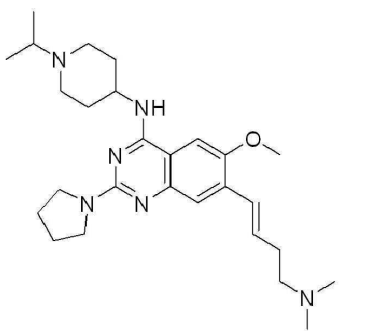
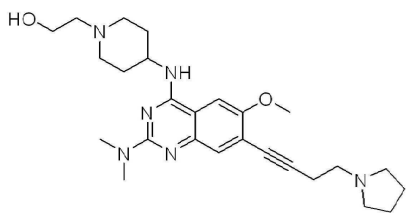
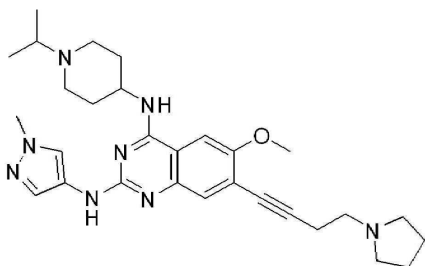
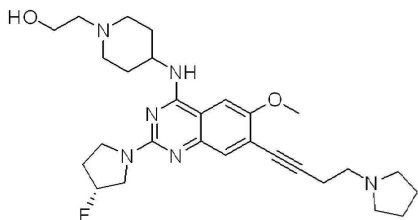
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	

85		86	
87		88	
89			

<실험예 1> 효소 억제 효능 분석 (in vitro)

상기 실시예 1 내지 89의 효소 억제 효능을 분석하기 위하여, Perkin Elmer사의 LANCE TR-FRET™ 분석 방법을 이용하여 EHMT2(Euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 2) 효소 활성을 측정하였다. 구체적으로, EHMT2 효소가 활성화되면 비오틴화된 히스톤 펩타이드(biotinylated-histone peptide)의 9번째 라이신 잔기가 메틸화되고, Eu-결합된(Eu-conjugated) 항체가 메틸화된 히스톤 펩타이드에 결합한 후 들뜸 파장의 빛을 쬔 때 FRET 현상을 통해 665 nm파장의 빛을 발산하게 되는데, 형광을 측정한 후 소프트웨어를 통해 IC₅₀값을 산출하여 상기 실시예 1 내지 89의 EHMT2 효소 활성 억제 효능을 평가하였다.

구체적인 실험방법은 다음과 같다. 먼저 상기 실시예 1 내지 89 화합물 1 nM 내지 100 μM (4X conc.) 25 μL를 384 웰(well) 플레이트에 넣고, 2 μM EHMT2/G9a 효소 (4X conc.)를 각 2.5 μL씩 384 웰(well) 플레이트에 넣었다. 그 다음 플레이트 밀봉 호일(plate sealing foil)로 플레이트를 밀봉한 후 5초 동안 1,500 rpm으로 원심 분리하였다. 10분 동안 상온에서 EHMT2/G9a 효소와 SAM, 상기 실시예 화합물을 인큐베이션한 후 2 μM 히스톤 H3 펩타이드 (4X conc.) 2.5 μL를 384 웰(well) 플레이트에 넣은 후 플레이트 밀봉 호일로 플레이트를 밀봉하여 5초 동안 1,500 rpm으로 원심분리한 후 1시간 동안 상온에서 효소 반응을 수행하였다. 효소 반응이 끝난 후 200 nM Ulight™-Streptavidin (4X conc.)와 8 nM Eu-antibody (4X conc.)를 각 5 μL씩 넣고 플레이트 밀봉 호일로 플레이트를 밀봉한 후 5초 동안 1,500 rpm으로 원심분리하고 상온에서 1시간 동안 반응시켰다. Envision으로 신호 값을 측정하고 (Ex 320 nm, Em 665 nm), 측정된 raw data 값에서 효소를 넣지 않고 반응시킨 백그라운드 값을 모두 뺐다. 그 다음 4% DMSO의 vehicle(=화합물 0 nM)을 EHMT2 활성 100%로 하여 상기 실시예 1 내지 89에 따른 화합물에 의한 EHMT2 효소 활성 억제효과를 % 값으로 환산하여 비교하였다. IC₅₀ 값을 산출하여 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

실시예	EHMT2 IC ₅₀	실시예	EHMT2 IC ₅₀	실시예	EHMT2 IC ₅₀
1	D	31	C	61	A
2	D	32	D	62	A
3	A	33	D	63	A

4	C	34	D	64	A
5	D	35	C	65	A
6	A	36	A	66	A
7	B	37	B	67	A
8	A	38	B	68	A
9	A	39	C	69	A
10	B	40	B	70	A
11	C	41	C	71	B
12	A	42	A	72	A
13	C	43	A	73	A
14	A	44	A	74	B
15	C	45	A	75	A
16	A	46	A	76	C
17	A	47	A	77	A
18	C	48	A	78	A
19	D	49	A	79	B
20	C	50	A	80	B
21	B	51	A	81	B
22	B	52	A	82	A
23	D	53	A	83	A
24	A	54	A	84	A
25	C	55	A	85	A
26	B	56	A	86	B
27	B	57	A	87	A
28	B	58	A	88	B
29	B	59	A	89	A
30	B	60	A		

[1096] A : < 100 nMB : 100 nM~1 μ M

[1097] C : 1 μ M ~10 μ M

[1098] D : 10 μ M ~ 100 μ M

[1099] 상기 결과를 보면 본 발명에 따른 화합물들이 EHMT2에 대한 우수한 억제 활성을 가지고 있는 것을 알 수 있다.

[1100] <실험예 2> 암세포 성장 저해 실험 (in vitro)

[1101] 상기 실시예 화합물의 EHMT2 억제에 의한 세포생존을 감소 효과를 세포 내에서 확인하기 위하여 CellTiter-gloTM 분석 (Promega, cat. G7573) 방법을 이용하여, 암세포 성장 저해 효과 분석을 실시하였다. 구체적으로, 살아있는 세포 내의 ATP 양을 측정하고 소프트웨어로 IC₅₀ 값을 산출하여 실시예 화합물에 의한 세포생존을 억제 효과를 비교하였다. 먼저, 췌장암 세포주 Miapaca 2를 1x10³ cell/well로 조정하여 96 well 세포 배양 플레이트에서 하룻밤 동안 배양한 후, 상기 실시예 1 내지 89 화합물 1 nM 내지 100 μ M를 각 웰(well)에 농도별로 72 h 동안 처리하였다(각 well DMSO 최종 농도가 0.5 % 이하가 되도록 하였다). 배지량의 20% CellTiter-glo 2.0 시약(reagent)를 혼합하여 상온에서 10분 동안 반응시킨 후, 혼합액 중 80 μ L를 96 웰(well) 플레이트로 옮겨 발광 정도를 측정하였다. 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

표 3

실시예	MiaPaCa-2 IC ₅₀ (μ M)
3	0.655
14	0.338
42	0.304
49	0.333
52	0.464
55	0.307
56	0.192

60	0.669
----	-------

- [1103] 상기 실험 결과, 본 발명에 따른 퀴나졸린-2,4-다이아민 유도체가 EHMT2를 효과적으로 억제하면서, 암세포 성장을 우수하게 저해시키는 효과가 있음을 확인하였다.<실험예 3> 종양 성장 억제 효능 확인 실험 (in vivo)
- [1104] 인간 췌장암 세포주가 이식된 이종이식(xenograft) 모델에서 본 발명에 따른 실시예 화합물의 종양 성장 억제 효능을 확인하고자, Miapaca2 이종이식(Xenograft) 모델에서 암 성장 저해 실험을 실시하였다.
- [1105] 구체적인 실험 방법은 다음과 같다. 동결 Miapaca-2 세포주를 해동하여 DMEM 배지(Dulbecco's modified Eagle's medium), 10% FBS, 1% Penicillin-Streptomycin으로 37° C, 5% CO₂ 조건에서 배양하였다. 해동한 세포는 1주일 이상 배양하고, 2~3일 간격으로 계대배양 하면서 박테리아와 이스트 감염(세포이미지), 및 마이코플라즈마 감염이 없음을 확인하고 trypan blue로 염색하여 생존율이 90% 이상인 상태의 것을 이식에 사용하였다. 세포를 trypsin-EDTA를 사용하여 부유시키고 차가운 PBS:matrigel=6:4에 혼탁하였다. 입고 후 약 1주 순화된 무흉선증 누드 마우스(Athymic nude mouse)의 우측 견갑골 피하에 Miapaca-2 세포 4x10⁶ cells/150 μ l를 피하 이식하였다. 이식 후 3일째부터 종양 형성과 성장을 관찰하며 측정된 종양 길이를 사용하여 종양의 부피를 아래 수식에 따라 계산하였다.
- [1106] [종양 부피=(a²b)/2, a는 짧은 직경, b는 긴 직경]
- [1107] 종양 이식 후 당일의 전체 마우스 종양 부피 평균이 80 $\pm$ 20 mm³ 일 때 paired-matching 방법으로 그룹화하였다. 약물은 40% Polyethylene glycol 400 + 16% 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin에 녹였다. 하루에 한 번 20 mg/kg로 4주간 복강 투여하였다. 약물 투여 개시일부터 시험 종료 시까지의 종양 부피로 종양 성장 곡선을 작성하였다. 그 결과는 하기 도 1과 같으며, 대조군에 대한 실시예 화합물의 종양성장 억제율은 표 4와 같다.

표 4

그룹	종양성장억제율 (TGI) (%)
Vehicle (n=5)	0.00
20 mg/kg 실시예 3 (n=4)	42.47
20 mg/kg 실시예 55 (n=4)	31.80
20 mg/kg 실시예 52 (n=4)	26.39

- [1109] 도 1 및 표 4를 보면, 대조군과 비교하였을 때 본 발명의 실시예 화합물을 처리하는 경우 시간이 지날수록 종양의 부피 증가율이 낮은 것을 확인할 수 있다. 이를 통해 본 발명에 따른 퀴나졸린-2,4-다이아민 유도체가 동물 체내에서도 종양의 성장을 억제하는 효과가 있음을 알 수 있다.<실험예 4> 면역 치료제와의 병용 요법 시너지 효능 확인 실험 (in vivo)
- [1110] 마우스 대장암 세포주가 이식된 공통 유전자(syngeneic) 동물모델에서 본 발명의 실시예 화합물과 면역 항암제(anti CTLA-4)와의 병용 요법 시너지 효능을 확인하고자, MC38 Syngeneic 모델에서 암세포 성장 저해 실험을 실시하였다.
- [1111] 구체적인 실험 방법은 다음과 같다. 동결 MC38 세포주를 해동하여 DMEM 배지 (Dulbecco's modified Eagle's medium), 10% FBS, 1% Penicillin-Streptomycin으로 37° C, 5% CO₂ 조건에서 배양하였다. 해동한 세포는 1주일 이상 배양하고, 2~3일 간격으로 계대배양 하면서 박테리아와 이스트 감염(세포이미지), 및 마이코플라즈마 감염이 없음을 확인하고 trypan blue로 염색하여 생존율이 90% 이상인 상태의 것을 이식에 사용하였다. 세포를 trypsin-EDTA를 사용하여 부유시키고 차가운 PBS에 혼탁하였다. 입고 후 약 1주 순화된 C57BL/6 마우스의 우측 견갑골 피하에 MC38 세포 1x10⁵ cells/150 μ l를 피하 이식하였다. 이식 후 3일째부터 종양 형성과 성장을 관찰하며 측정된 종양 길이를 사용하여 종양의 부피를 아래 수식에 따라 계산하였다.
- [1112] [종양 부피=(a²b)/2, a는 짧은 직경, b는 긴 직경]
- [1113] 종양 이식 후 당일의 전체 마우스 종양 부피 평균이 80 $\pm$ 20 mm³ 일 때 paired-matching 방법으로 그룹화하였

다. 약물은 40% Polyethylene glycol 400 + 16% 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin에 녹였다. 본 발명의 실시예 화합물은 하루에 한 번 30 mg/kg로 4주간 복강 투여하였고, CTLA-4 항체(BioX Cell, cat. BE1031)는 일주일에 3번 10mg/kg로 복강 투여하였다. 약물 투여 개시일부터 시험 종료 시까지의 종양 부피로 종양 성장 곡선을 작성하였다. 그 결과는 하기 도 2와 같으며, 대조군에 대한 실시예 화합물의 종양성장 억제율은 표 5와 같다.

표 5

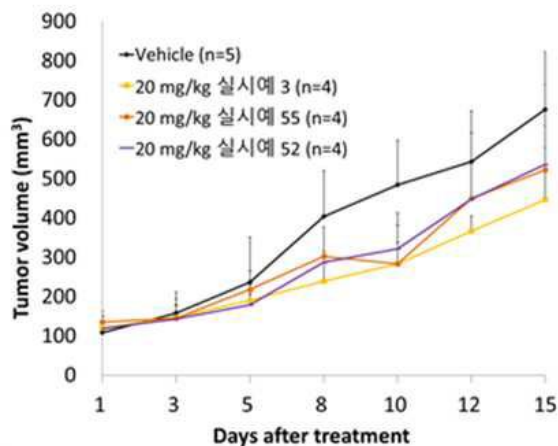
그룹	종양성장억제율 (TGI) (%)
Vehicle (n=7)	0.00
30 mg/kg 실시예 3 (n=7)	3.00
10 mg/kg CTLA-4 (n=7)	41.79
30 mg/kg 실시예 + 10 mg/kg CTLA-4 (n=7)	70.12

도 2 및 표 5를 보면, 대조군과 비교하였을 때 본 발명의 실시예 화합물을 단독으로 처리하거나 면역 치료제만을 처리하는 경우보다, 면역 항암제(anti CTLA-4)와 병용으로 처리하는 경우 종양의 부피 증가율이 낮으며 종양 성장 억제율이 높은 것을 확인할 수 있다. 이를 통해 상기 실시예에 따른 퀴나졸린-2,4-다이아민 유도체 및 면역 치료제의 병용 요법이 각각을 단독으로 처리하는 경우에 대해서 종양의 성장을 억제하는 시너지 효과가 있음을 알 수 있다. 특히, 본 발명의 실시예 화합물 3은 단독으로 처리하는 경우에도 종양성장을 억제하는 항암 활성을 가지고 있으나, 면역 항암제와 병용처리하는 경우에는 면역 항암제의 항암 활성을 증진시키는 효과가 있는 것을 확인할 수 있었으며, 이를 통해서 본 발명의 퀴나졸린-2,4-다이아민 유도체가 면역 항암제의 보조제로 활용될 수 있으며, 다른 항암제, 특히 면역 항암제의 항암 활성을 증진시키는 것을 알 수 있다.

이상, 본 발명을 바람직한 제조예, 실시예 및 실험예를 통해 상세히 설명하였으나, 본 발명의 범위는 특정 실시예에 한정되는 것은 아니며, 첨부된 특허청구범위에 의하여 해석되어야 할 것이다. 또한, 이 기술분야에서 통상의 지식을 습득한 자라면, 본 발명의 범위에서 벗어나지 않으면서도 많은 수정과 변형이 가능함을 이해하여야 할 것이다.

도면

도면1



도면2

