



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2024-0069728  
(43) 공개일자 2024년05월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 403/04* (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01) *C07D 239/94* (2006.01)  
*C07D 401/04* (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 403/14* (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)  
*C07D 451/02* (2006.01) *C07D 471/08* (2006.01)  
*C07D 491/048* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 403/04* (2013.01)  
*A61K 31/517* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7009297
- (22) 출원일자(국제) 2022년08월23일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년03월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/041218
- (87) 국제공개번호 WO 2023/028054  
 국제공개일자 2023년03월02일
- (30) 우선권주장  
 63/236,581 2021년08월24일 미국(US)
- (71) 출원인  
 아쓰로시 테라퓨틱스, 인크.  
 미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 타운 센터 드  
 라이브 9855 스위트 200
- (72) 발명자  
 얀 순치  
 미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 타운 센터 드  
 라이브 9855 스위트 200
- (74) 대리인  
 예 리타인  
 김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 **질환의 치료를 위한 키나졸린 화합물**

**(57) 요약**

EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이의 억제제 및 상기 억제제의 투여를 포함하는 암의 치료 방법이 본원에 기재된다.

(52) CPC특허분류

*A61P 35/00* (2018.01)  
*C07D 239/94* (2013.01)  
*C07D 401/04* (2013.01)  
*C07D 401/12* (2013.01)  
*C07D 403/14* (2013.01)  
*C07D 405/14* (2013.01)  
*C07D 451/02* (2013.01)  
*C07D 471/08* (2013.01)  
*C07D 491/048* (2013.01)

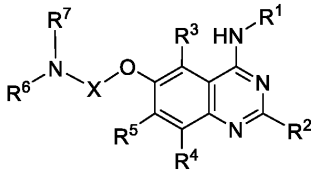
---

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



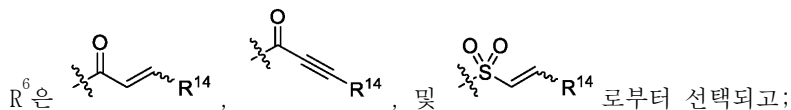
화학식 (I);

상기 식에서,

X는 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>8</sup>로 임의로 치환된 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬렌이고;

R<sup>1</sup>은 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환되고;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, C<sub>1-9</sub>헤테로아릴, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, -OR<sup>10</sup>, 및 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;



R<sup>7</sup>은 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>8</sup>는 독립적으로 할로젠, 옥소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 및 C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, -OR<sup>10</sup>, 및 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 할로젠, 옥소, -CN, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, C<sub>1-9</sub>헤테로아릴, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클

로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), 및 -C(O)OR<sup>10</sup>으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되거나; 2개의 R<sup>9</sup> 치환기는 조합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

각각의 R<sup>10</sup>은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

각각의 R<sup>11</sup>은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>12</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>13</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

R<sup>14</sup>는 수소 및 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택된다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, X가 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>8</sup>로 임의로 치환된 사이클로부틸렌인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

### 청구항 3

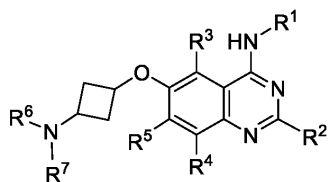
제1항에 있어서, X가 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>8</sup>로 임의로 치환된 사이클로펜틸렌인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

### 청구항 4

제1항에 있어서, X가 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>8</sup>로 임의로 치환된 사이클로헥실렌인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

### 청구항 5

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



화학식 (Ia).

### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>7</sup>이 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매

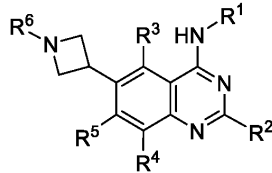
화물.

**청구항 7**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>7</sup>이 C<sub>1-6</sub>알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

**청구항 8**

하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

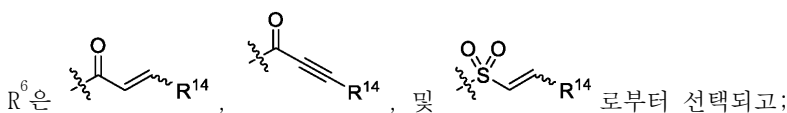


화학식 (II);

상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환되고;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, C<sub>1-9</sub>헤테로아릴, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, -OR<sup>10</sup>, 및 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;



각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 할로젠, 옥소, -CN, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, C<sub>1-9</sub>헤테로아릴, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), 및 -C(O)OR<sup>10</sup>으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로부터 임의로 치환되거나; 2개의 R<sup>9</sup> 치환기는 조합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

각각의 R<sup>10</sup>은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>사이

클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

각각의 R<sup>11</sup>은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>12</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>13</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

R<sup>14</sup>는 수소 및 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택된다.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>이 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>이 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 페닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

#### 청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>이 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R<sup>9</sup>가 독립적으로 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬로부터 선택되거나; 2개의 R<sup>9</sup> 치환기가 조합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R<sup>9</sup>가 독립적으로 할로젠으로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

#### 청구항 14

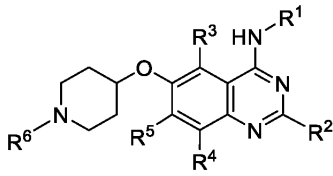
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>이 치환되지 않은 C<sub>6-10</sub>아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

#### 청구항 15

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>이 치환되지 않은 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

#### 청구항 16

하기 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

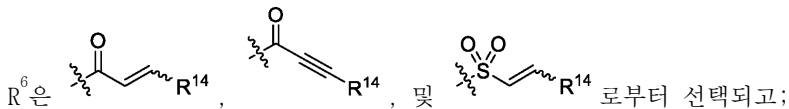


화학식 (III);

상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 나프틸 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 나프틸 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환되고, C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 인다졸릴이 아니고;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, C<sub>1-9</sub>헤테로아릴, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, -OR<sup>10</sup>, 및 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;



각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 할로젠, 옥소, -CN, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, C<sub>1-9</sub>헤테로아릴, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), 및 -C(O)OR<sup>10</sup>으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되거나; 2개의 R<sup>9</sup> 치환기는 조합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

각각의 R<sup>10</sup>은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

각각의 R<sup>11</sup>은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>12</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>13</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴,

및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

R<sup>14</sup>는 수소 및 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택된다.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, R<sup>1</sup>이 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 나프틸인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, R<sup>1</sup>이 치환되지 않은 나프틸인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

#### 청구항 19

제16항에 있어서, R<sup>1</sup>이 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, R<sup>1</sup>이 치환되지 않은 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

#### 청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>5</sup>가 수소, 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, 및 -OR<sup>10</sup>으로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

#### 청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>5</sup>가 -OR<sup>10</sup>인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

#### 청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>5</sup>가 -OR<sup>10</sup>이고, R<sup>10</sup>이 C<sub>1-6</sub>알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

#### 청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>5</sup>가 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

#### 청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>4</sup>가 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

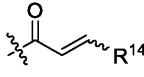
#### 청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>3</sup>이 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

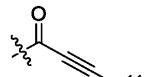
**청구항 27**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup>가 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매 화물.

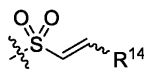
**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>6</sup>이  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

**청구항 29**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>6</sup>이  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

**청구항 30**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>6</sup>이  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>14</sup>가 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매 화물.

**청구항 32**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>14</sup>가 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

**청구항 33**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>14</sup>가 치환되지 않은 C<sub>1-6</sub>알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

**청구항 34**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>14</sup>가 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

**청구항 35**

제34항에 있어서, R<sup>14</sup>가 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬이고, R<sup>10</sup>이 C<sub>1-6</sub>알킬이고, R<sup>11</sup>이 C<sub>1-6</sub>알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

**청구항 36**

하기 화합물로부터 선택된 화합물:

- 1) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

- 3) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 4) 1-(3-(7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 5) 1-(3-(7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일)아미노)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 6) 1-(3-(4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 7) 1-(3-(4-((4-클로로나프탈렌-1-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 8) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 9) 1-(4-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 10) 1-(4-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 11) 1-(3-(4-((1H-인돌-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 13) 1-(3-(4-((4-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 14) 1-(3-(4-((4-플루오로나프탈렌-1-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 15) 1-(3-(4-((3-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 16) 1-(3-(4-((3-클로로-2,4-디플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 17) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 18) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 19) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-하이드록시에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 20) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 21) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 22) (S)-1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 23) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(디플루오로메톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 24) (S)-1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 25) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(옥세탄-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 26) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-(디메틸아미노)에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 27) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 28) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-모르폴리노에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 29) (R)-1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 30) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프

로프-2-엔-1-온

- 31) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 32) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(메톡시-d3)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 33) (S)-1-(3-(4-((3-클로로-2,4-디플루오로페닐)아미노)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 34) N-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-6,7-디하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-6-일)메틸)아크릴아미드
- 37) (S)-1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온
- 38) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온
- 39) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(메톡시-d3)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온
- 40) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)-2-플루오로아크릴아미드
- 41) 1-(3-(4-((4-(벤질옥시)-3-클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-인-1-온
- 42) (E)-N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드
- 43) N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-인아미드
- 44) N-((1r,3r)-3-((4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)프로피올아미드
- 45) N-((1s,3s)-3-((4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)프로피올아미드
- 46) N-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)프로피올아미드
- 47) N-((1s,3s)-3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)프로피올아미드
- 48) N-((1r,3r)-3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)프로피올아미드
- 49) N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)프로피올아미드
- 50) 1-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온
- 51) 1-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로벤조일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온
- 52) 1-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온
- 53) 1-(4-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온
- 54) 1-(4-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온
- 56) 1-(3-((4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-인-1-온
- 57) 1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-

2-인-1-온

- 58) 1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-인-1-온
- 59) 1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-인-1-온
- 60) 1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-인-1-온
- 61) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온
- 62) 1-(5-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)프로프-2-인-1-온
- 63) 1-(5-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)프로프-2-인-1-온
- 64) 1-(4-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온
- 66) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 67) N-(3-((7-메톡시-4-((7-메틸-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 72) N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아미드
- 73) N-(3-((4-((3,4-디클로로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 74) N-(3-((4-((3-클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 75) N-(3-((4-((2,4-디클로로-3-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 76) N-(3-((4-((2,3-디클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 77) N-(3-((4-((2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 78) N-(3-((4-((4-클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 79) N-((1r,3r)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 80) N-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 81) N-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 82) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 83) N-((1s,3s)-3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 84) N-(3-((4-((4-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 85) N-(3-((4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 86) N-(3-((4-((3-클로로-4-시아노페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 87) N-(3-((4-((3-시아노-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 88) N-(3-((4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 89) N-(3-((7-메톡시-4-((5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 90) N-((1s,4s)-4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로헥실)아크

릴아미드

- 91) N-((1r,4r)-4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로헥실)아크릴아미드
- 92) N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)사이클로부틸)아크릴아미드
- 94) 6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-N-(4-플루오로벤질)-7-메톡시퀴나졸린-4-카복사미드
- 98) N-(6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)-4-플루오로벤즈아미드
- 99) N-((1R,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 100) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-하이드록시에톡시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 101) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-(디메틸아미노)에톡시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 102) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(메톡시-d3)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 103) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(메틸아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 104) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(옥세탄-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 105) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- 106) 1-(4-((4-((3-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 107) 1-(4-((4-((3-클로로벤질)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 108) 1-(4-((4-((4-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 109) 1-(4-((4-((2,4-디클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 110) 1-(4-((4-((2-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 111) 1-(4-((4-((3-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 112) 1-(4-((4-((2-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 113) 1-(4-((4-((4-클로로-3-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 114) 1-(4-((4-((3-클로로-4-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 115) 1-(4-((4-((3,4-디클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 116) 1-(4-((4-((3-클로로-2-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 117) 1-(4-((4-((3,5-디클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 118) 1-(4-((4-((5-클로로-2-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 119) 1-(4-((4-((2,5-디클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 120) 1-(4-((4-((3-브로모벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

- 121) 1-(4-((7-메톡시-4-((3-메틸벤질)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 122) 1-(4-((4-((3-클로로-5-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 123) 1-(4-((4-(벤질아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 124) 3-(((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)메틸)벤조니트릴
- 125) 1-(4-((4-((3-요오도벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 127) 2-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-2-(3-클로로페닐)아세트아미드
- 130) 3-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-3-(3-클로로페닐)프로판아미드
- 131) 1-(4-((4-((1-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 132) 1-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 133) 1-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 134) 1-(4-((7-메톡시-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-5-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 135) 1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀린-3-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 136) 1-(4-((4-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 137) 1-(4-((4-((1H-인다졸-6-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 138) 1-(4-((7-메톡시-4-((1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 139) 1-(4-((4-((1H-인다졸-7-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 141) 1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀린-7-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 142) 1-(4-((4-(벤조[d]티아졸-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 143) 1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀린-6-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 144) 1-(4-((7-메톡시-4-(퀴녹살린-6-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 145) 1-(4-((4-(벤조[d]티아졸-6-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 146) 1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀린-8-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 148) 1-(4-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 149) 1-(4-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 150) 1-(4-((4-((1H-인다졸-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 152) 1-(4-((4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 153) 1-(4-((4-((2,3-디하이드로-1H-인텐-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 154) 1-(4-((4-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 155) 1-(4-((7-메톡시-4-((2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

- 156) 1-(4-((4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 157) 1-(4-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 158) 1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀린-2-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 159) 1-(4-((4-(이소퀴놀린-3-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 160) 1-(4-((4-((1-클로로나프탈렌-2-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 161) 1-(4-((4-(이소퀴놀린-1-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 162) 1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀린-4-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 164) 1-(4-((4-((4-클로로나프탈렌-1-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 165) 1-(4-((4-((1H-인돌-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 166) 1-(4-((4-((1H-인돌-7-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 167) 1-(4-((7-메톡시-4-((4-메틸나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 168) 1-(4-((4-(인돌린-5-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 169) 1-(4-((4-((1H-인돌-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 170) 1-(4-((7-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-5-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 171) 1-(4-((4-(인돌린-5-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 172) 1-(4-((4-((4-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 173) (R)-1-(4-((4-((1-(4-플루오로페닐)에틸)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 175) 1-(4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로벤조일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 176) 1-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-엔-1-온
- 177) 1-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온
- 178) 1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-엔-1-온
- 179) 1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-엔-1-온
- 180) 1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온
- 181) 1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온
- 182) 1-(3-((4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-엔-1-온
- 183) 1-(3-((4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온
- 184) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 185) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 186) 1-(5-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-

일)프로프-2-엔-1-온

187) 1-(5-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)프로프-2-엔-1-온

188) N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-(1-(비닐설폰일)피페리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민

190) N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-(1-(비닐설폰일)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민

191) N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)에텐설폰아미드

192) N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-6-((1-(비닐설폰일)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-아민

193) (3,4-디클로로-2-플루오로페닐)(7-메톡시-6-((1-(비닐설폰일)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)메탄온

194) 4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카보니트릴

195) 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카보니트릴

196) N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸시안아미드

197) 5-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카보니트릴

198) 3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카보니트릴

199) 9-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온

200) 9-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1-메틸-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온

205) 9-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온

206) 9-(1-아크릴로일-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1-메틸-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온

207) N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-5-니트로-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민 하이드로클로라이드

208) 1-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

215) 9-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-3-(3,4-디클로로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온

216) 9-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온

217) 1-(4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-5-메틸-4H-피리도[2,3,4-de]퀴나졸린-7-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

218) 1-(4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-4H-피리도[2,3,4-de]퀴나졸린-7-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

225) 3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-9-((1-(비닐설폰일)피페리딘-4-일)옥시)-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온

226) 3-(3,4-디클로로페닐)-8-메톡시-9-((1-(비닐설폰일)피페리딘-4-일)옥시)-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온

227) 3-(3,4-디클로로페닐)-8-메톡시-9-((1-프로피올로일피페리딘-4-일)옥시)-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-

2(3H)-온; 및

228) N-(4-아미노-5-(퀴놀린-3-일)-8,9-디하이드로-7H-피리미도[5',4':4,5]피롤로[2,1-b][1,3]옥사진-8-일)아크릴아미드.

**청구항 37**

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

**청구항 38**

개체에게 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 암이 EGFR/Erb-B2의 과발현 또는 EGFR/Erb-B2의 돌연변이를 특징으로 하는 것인 방법.

**청구항 40**

제38항 또는 제39항에 있어서, 암이 엑손 20 삽입을 포함하는 것인 방법.

**청구항 41**

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 폐암인 방법.

**청구항 42**

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 비소세포 폐암인 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 상호 참조

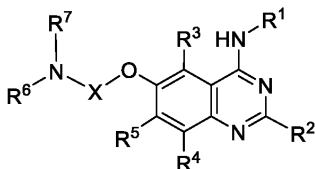
[0002] 본 출원은 2021년 8월 24일에 출원된 미국 가출원 제63/236,581호의 이익을 주장하고, 이는 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

**배경 기술**

[0003] 폐암은 미국에서 암과 관련된 사망의 주된 원인이다. 2010년부터 2016까지 폐암 환자의 5년 상대 생존율은 21%이었다. 폐암의 약 80% 내지 85%는 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 이와 같이, NSCLC 환자에 대한 개선된 치료 선택권에 대한 요구가 존재한다.

**발명의 내용**

[0004] 하나의 측면에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 본원에 기재된다:



[0005]

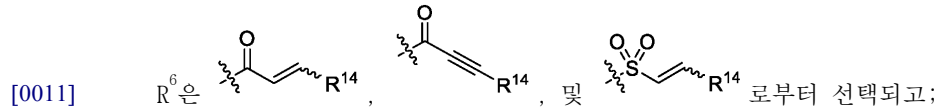
[0006] 화학식 (I)

[0007] 상기 식에서,

[0008] X는 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>8</sup>로 임의로 치환된 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬렌이고;

[0009]  $R^1$ 은  $C_{3-8}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서  $C_{3-8}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴은 1, 2, 3, 또는 4개의  $R^9$ 로 임의로 치환되고;

[0010]  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{1-9}$ 헤테로아릴,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴은 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^{10}$ , 및  $-N(R^{10})(R^{11})$ 로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;



[0012]  $R^7$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 및  $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 선택되고;

[0013] 각각의  $R^8$ 은 독립적으로 할로젠, 옥소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬은 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^{10}$ , 및  $-N(R^{10})(R^{11})$ 로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0014] 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 할로젠, 옥소,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{1-9}$ 헤테로아릴,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴은 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ , 및  $-C(O)OR^{10}$ 으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되거나; 2개의  $R^9$  치환기는 조합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0015] 각각의  $R^{10}$ 은 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴은 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0016] 각각의  $R^{11}$ 은 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 및  $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 선택되고;

[0017] 각각의  $R^{12}$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 및  $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 선택되고;

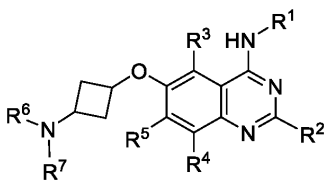
[0018] 각각의  $R^{13}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로

알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0019] R<sup>14</sup>는 수소 및 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택된다.

[0020] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 X는 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>8</sup>로 임의로 치환된 사이클로부틸렌이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 X는 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>8</sup>로 임의로 치환된 사이클로펜틸렌이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 X는 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>8</sup>로 임의로 치환된 사이클로헥실렌이다.

[0021] 또 다른 측면에서, 화학식 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 본원에 기재된다:

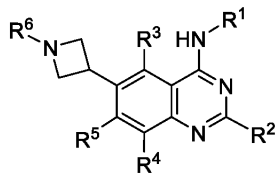


[0022]

[0023] 화학식 (Ia)

[0024] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>7</sup>은 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>7</sup> 중 적어도 3개는 C<sub>1-6</sub>알킬이다.

[0025] 또 다른 측면에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 본원에 기재된다:



[0026]

[0027] 화학식 (II)

[0028] 상기 식에서,

[0029] R<sup>1</sup>은 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환되고;

[0030] R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, C<sub>1-9</sub>헤테로아릴, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, -OR<sup>10</sup>, 및 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0031]  $R^6$ 은 , , 및 로부터 선택되고;

[0032] 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 할로젠, 옥소,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{1-9}$ 헤테로아릴,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴은 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ , 및  $-C(O)OR^{10}$ 으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되거나; 2개의  $R^9$  치환기는 조합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0033] 각각의  $R^{10}$ 은 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴은 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0034] 각각의  $R^{11}$ 은 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 및  $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 선택되고;

[0035] 각각의  $R^{12}$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 및  $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 선택되고;

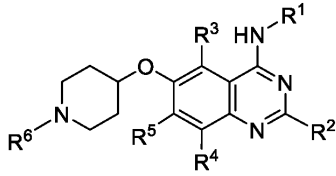
[0036] 각각의  $R^{13}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴은 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0037]  $R^{14}$ 는 수소 및  $-N(R^{10})(R^{11})$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택된다.

[0038] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^1$ 은 1, 2, 3, 또는 4개의  $R^9$ 로 임의로 치환된  $C_{6-10}$ 아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고,  $R^1$ 은 1, 2, 3, 또는 4개의  $R^9$ 로 임의로 치환된 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬, 및  $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 선택되거나; 2개의  $R^9$  치환기는 조합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 할로젠으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^1$ 은 치환되지 않은  $C_{6-10}$ 아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물

이 기재되고, R<sup>1</sup>은 치환되지 않은 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴이다.

[0039] 또 다른 측면에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 본원에 기재된다:



[0040]

화학식 (III)

[0041]

상기 식에서,

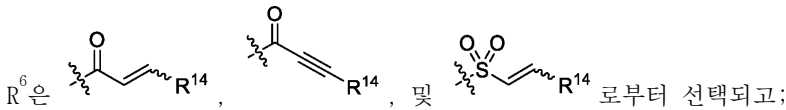
[0042]

[0043] R<sup>1</sup>은 나프틸 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 나프틸 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환되고, C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 인다졸릴이 아니고;

[0044]

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, C<sub>1-9</sub>헤테로아릴, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, -OR<sup>10</sup>, 및 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0045]



[0046]

각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 할로젠, 옥소, -CN, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, C<sub>1-9</sub>헤테로아릴, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), 및 -C(O)OR<sup>10</sup>으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되거나; 2개의 R<sup>9</sup> 치환기는 조합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0047]

각각의 R<sup>10</sup>은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0048]

각각의 R<sup>11</sup>은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬로부터 선택되고;

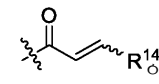
[0049] 각각의  $R^{12}$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 및  $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 선택되고;

[0050] 각각의  $R^{13}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴은 할로겐,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

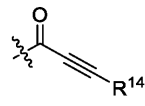
[0051]  $R^{14}$ 는 수소 및  $-N(R^{10})(R^{11})$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택된다.

[0052] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^1$ 은 1, 2, 3, 또는 4개의  $R^9$ 로 임의로 치환된 나프틸이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^1$ 은 치환되지 않은 나프틸이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^1$ 은 1, 2, 3, 또는 4개의  $R^9$ 로 임의로 치환된  $C_{1-9}$ 헤테로아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^1$ 은 치환되지 않은  $C_{1-9}$ 헤테로아릴이다.

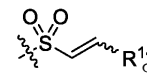
[0053] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는 수소, 할로겐,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬, 및  $-OR^{10}$ 으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^4$ 는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^3$ 은 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^2$ 는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^6$ 은



여기서  $R^6$ 은 이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이



기재되고, 여기서  $R^6$ 은 이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^6$ 은 이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^{14}$ 는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^{14}$ 는  $-N(R^{10})(R^{11})$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^{14}$ 는 치환되지 않은  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^{14}$ 는  $-N(R^{10})(R^{11})$ 로 치

환된 C<sub>1-6</sub>알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>14</sup>는 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬이고, R<sup>10</sup>은 C<sub>1-6</sub>알킬이고, R<sup>11</sup>은 C<sub>1-6</sub>알킬이다.

[0054] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본원에 기재된다.

[0055] 또 다른 측면에서, 암의 치료가 필요한 개체에서 암을 치료하는 방법으로서, 개체에게 본원에 기재된 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기재된다. 몇몇 실시양태에서, 암의 치료가 필요한 개체에서 암을 치료하는 방법으로서, 개체에게 본원에 기재된 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 암은 EGFR/Erb-B2의 과발현 또는 EGFR/Erb-B2의 돌연변이를 특징으로 하는 방법이 본원에 기재된다. 몇몇 실시양태에서, 암의 치료가 필요한 개체에서 암을 치료하는 방법으로서, 개체에게 본원에 기재된 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 암은 엑손 20 삽입을 포함하는 방법이 본원에 기재된다. 몇몇 실시양태에서, 암의 치료가 필요한 개체에서 암을 치료하는 방법으로서, 개체에게 본원에 기재된 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 암은 폐암인 방법이 본원에 기재된다. 몇몇 실시양태에서, 암의 치료가 필요한 개체에서 암을 치료하는 방법으로서, 개체에게 본원에 기재된 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 암이 비소세포 폐암인 방법이 본원에 기재된다.

[0056] **참조로서 포함**

[0057] 본 명세서에 언급된 모든 문헌, 특허, 및 특허 출원은 적용 가능하고 관련되는 정도 및 각각의 개별적인 문헌, 특허, 또는 특허 출원이 참조로서 포함된다고 구체적이고 개별적으로 기재된 바와 동일한 정도로 본원에 참조로서 포함된다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0058] EGFR 엑손 20 삽입은 2004년과 2005년 사이에 처음 확인되었고, 주로 비소세포 폐암(NSCLC)에 존재한다. 그러나, 엑손 20 삽입은 또한 두경부암, 교모세포종 및 요로상피암과 같은 많은 다른 종양 유형에서 흔히 나타난다.

[0059] EGFR 엑손 20 삽입이 내포된 전이성 NSCLC(mNSCLC) 환자는 모든 mNSCLC 환자의 약 2%를 차지한다. 이러한 개체는 불량한 예후를 갖는다. 효과적인 승인된 표적 치료가 부족하기 때문에, 이러한 환자는 빠른 질환 진행에 대한 증가된 위험을 갖는다. 불행하게도, 현재 시판 중인 EGFR TKI는 10% 미만의 전체 반응을 및 3개월 미만의 무진행 생존을 제공한다. 그러므로, 신규하고 혁신적이며 효과적인 표적 치료가 필요한, mNSCLC 및 다른 암에 엑손 20 삽입을 내포한 환자에 대하여 충족되지 않은 요구가 존재한다.

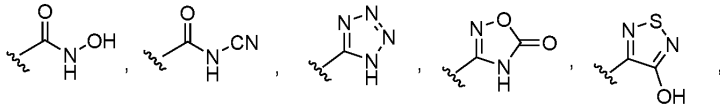
[0060] **특정 용어**

[0061] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 주장된 주제가 속하는 분야의 당업자에 의해 흔히 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 상기 일반적인 설명 및 하기 상세한 설명은 단지 예시적이며 설명적인 것이고, 주장된 어떠한 주제를 제한하는 것이 아니라는 것이 이해된다. 본 출원에서, 단수형의 사용은 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 복수형을 포함한다. 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용되는 바와 같이, 단수형("a," "an" 및 "the")은 맥락이 달리 명확하게 기재되지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함하는 것을 주의하여야 한다. 본 출원에서, "또는"의 사용은 달리 기재되지 않는 한, "및/또는"을 의미한다. 추가로, 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 다른 형태, 예를 들면, "포함하다", "포함하고", 및 "포함된"의 사용은 제한적이지 않다. 용어 "포함하는"(및 관련된 용어, 예를 들면, "포함하다" 또는 "포함하고" 또는 "갖는" 또는 "포함한")은 다른 특정 실시양태의 것들 배제하는 것을 의도하지 않고, 예를 들면, 본원에 기재된 임의의 물질의 조성물, 조성물, 방법, 또는 공정 등의 실시양태는 기재된 특징으로 "구성"되거나 또는 "본질적으로 구성"될 수 있다. 숫자 또는 수치 범위를 언급하는 경우, 용어 "약"은 언급된 숫자 또는 수치 범위가 실험 변동성 내의(또는 통계적

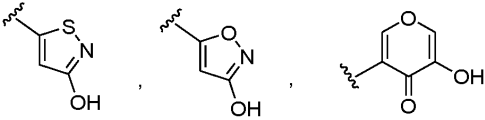
실험 오차 내의) 근사치이고, 따라서 숫자 또는 수치 범위가 기재된 숫자 또는 수치 범위의 1% 내지 15%에서 다를 수 있다는 것을 의미한다.

- [0062] 본원에 사용된 섹션 제목은 단지 조직적 목적을 위한 것이고 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않는다. 특히, 특허 출원, 기사, 서적, 설명서, 및 논문을 포함하지만 이에 한정되지 않는 본 출원에 기재된 모든 문서, 또는 문서의 부분은 그 전문이 본원에 참조로서 명확하게 포함된다.
- [0063] 본원에서 사용되는 바와 같이,  $C_1-C_x$ 는  $C_1-C_2$ ,  $C_1-C_3$  ...  $C_1-C_x$ 를 포함한다.  $C_1-C_x$ 는 이것이 지정하는 잔기를 구성하는 탄소 원자의 수를 나타낸다(임의의 치환기를 배제한다).
- [0064] "알킬"기는 불포화를 함유하지 않는, 탄소 및 수소 원자로만 구성된 직선형 또는 분지형 탄화수소쇄 라디칼을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, "알킬"기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본원에 기재된 경우에는 언제든지, "1 내지 6"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각각의 정수를 나타내고; 예를 들면, "1 내지 6개의 탄소 원자"는 알킬기가 6개의 탄소 원자를 포함하여 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등으로 구성될 수 있다는 것을 의미하고, 이러한 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 경우도 포함한다). 본원에 기재된 화합물의 알킬기는 " $C_1-C_6$ 알킬"로서 지정되거나 유사하게 지정될 수 있다. 단지 예로서, " $C_1-C_6$ 알킬"은 알킬쇄에서 1 내지 6개의 탄소 원자가 존재한다는 것을 나타내고, 즉, 알킬쇄는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소-펜틸, 네오-펜틸, 및 헥실로 이루어진 군으로부터 선택된다. 알킬기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 구조에 따라, 알킬기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 알킬렌기)일 수 있다.
- [0065] "알콕시"는 "O-알킬"기를 지칭하고, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0066] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는, 탄소 및 수소 원자로만 구성된 직선형 또는 분지형 탄화수소쇄 라디칼을 지칭한다. 알케닐기의 비제한적 예는  $-CH=CH_2$ ,  $-C(CH_3)=CH_2$ ,  $-CH=CHCH_3$ ,  $-CH=C(CH_3)_2$  및  $-C(CH_3)=CHCH_3$ 을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 6개의 탄소를 가질 수 있다. 알케닐기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 구조에 따라, 알케닐기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 알케닐렌기)일 수 있다.
- [0067] 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는, 탄소 및 수소 원자로만 구성된 직선형 또는 분지형 탄화수소쇄 라디칼을 지칭한다. 알키닐기의 비제한적인 예는  $-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv CCH_3$ ,  $-C\equiv CCH_2CH_3$  및  $-C\equiv CCH_2CH_2CH_3$ 을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 알키닐기는 2 내지 6개의 탄소를 가질 수 있다. 알키닐기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 구조에 따라, 알키닐기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 알키닐렌기)일 수 있다.
- [0068] "아미노"는  $-NH_2$ 기를 지칭한다.
- [0069] 용어 "알킬아민" 또는 "알킬아미노"는  $-N(알킬)_xH_y$ 기를 지칭하고, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같고, x 및 y는  $x=1$ ,  $y=1$  및  $x=2$ ,  $y=0$  군으로부터 선택된다.  $x=2$ 인 경우, 알킬기는 이들에 결합된 질소와 함께 임의로 사이클릭 고리 시스템을 형성할 수 있다. "디아لك아미노"는  $-N(알킬)_2$ 기를 지칭하고, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0070] 용어 "방향족"은  $4n+2\pi$  전자를 함유하는 편재화된  $\pi$ -전자 시스템을 가진 평면 고리를 지칭하고, 여기서 n은 정수이다. 방향족 고리는 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 9개 초과 원자로부터 형성될 수 있다. 방향족은 임의로 치환될 수 있다. 용어 "방향족"은 아릴기(예를 들면, 페닐, 나프탈레닐) 및 헤테로아릴기(예를 들면, 피리디닐, 퀴놀리닐) 둘 다를 포함한다.
- [0071] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 방향족 고리를 지칭한다. 아릴 고리는 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 9개 초과 탄소 원자로부터 형성될 수 있다. 아릴기는 임의로 치환될 수 있다. 아릴기의 예는 페닐 및 나프탈레닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 구조에 따라, 아릴기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 아릴렌기)일 수 있다.
- [0072] "카복시"는  $-CO_2H$ 를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 카복시 잔기는 "카복실산 생동등체"로 대체될 수 있고, 이는 카복실산 잔기와 유사한 물리적 및/또는 화학적 성질을 나타내는 작용기 또는 잔기를 지칭한다. 카복실산 생동등체는 카복실산기와 유사한 생물학적 성질을 갖는다. 카복실산 잔기를 가진 화합물은 카복실산 생동등체와 교

환된 카복실산 잔기를 가질 수 있고, 카복실산 함유 화합물과 비교하여 유사한 물리적 및/또는 화학적 성질을 갖는다. 예를 들면, 하나의 실시양태에서, 카복실산 생동등체는 생리학적 pH에서 카복실산기와 대략 동일한 정도로 이온화될 것이다. 카복실산의 생동등체의 예는



[0073]



[0074]

등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0075]

용어 "사이클로알킬"은 고리를 형성하는 각각의 원자(즉, 골격 원자)가 탄소 원자인 단환식 또는 다환식 비방향족 라디칼을 지칭한다. 사이클로알킬은 포화 또는 부분적 불포화일 수 있다. 사이클로알킬은 방향족 고리와 융합될 수 있다(이 경우, 사이클로알킬은 비방향족 고리 탄소 원자를 통해 결합된다). 몇몇 실시양태에서, 사이클로알킬기는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기를 포함한다.

[0076]

용어 "헤테로아릴" 또는, 대안적으로, "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 아릴기를 지칭한다. N-함유 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 잔기는 고리의 골격 원자 중 적어도 하나가 질소 원자인 방향족기를 지칭한다.

[0077]

"헤테로사이클로알킬"기 또는 "헤테로지환족"기는 적어도 하나의 골격 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 헤테로원자인 사이클로알킬기를 지칭한다. 라디칼은 아릴 또는 헤테로아릴과 융합될 수 있다. 용어 헤테로지환족은 또한 단당류, 이당류 및 올리고당류를 포함하지만 이에 한정되지 않는 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 달리 기재되지 않는 한, 헤테로사이클로알킬은 고리에 2 내지 10개의 탄소를 갖는다. 헤테로사이클로알킬의 탄소 원자의 수가 언급되는 경우, 헤테로사이클로알킬의 탄소 원자의 수는 헤테로사이클로알킬을 구성하는 원자(헤테로원자 포함)(즉, 헤테로사이클로알킬 고리의 골격 원자)의 총 수와 동일하지 않다는 것이 이해된다.

[0078]

용어 "할로" 또는, 대안적으로, "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 의미한다.

[0079]

용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠으로 치환된 알킬기를 지칭한다. 할로젠은 동일할 수 있거나 상이할 수 있다. 할로알킬의 비제한적인 예는  $-CH_2Cl$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CF_2CF_3$  등을 포함한다.

[0080]

용어 "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"는 각각 하나 이상의 플루오르 원자로 치환된 알킬 및 알콕시 기를 포함한다. 플루오로알킬의 비제한적인 예는  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CF_2CF_3$ ,  $-CF_2CF_2CF_3$ ,  $-CF(CH_3)_3$  등을 포함한다. 플루오로알콕시기의 비제한적인 예는  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCH_2F$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-OCF_2CF_3$ ,  $-OCF_2CF_2CF_3$ ,  $-OCF(CH_3)_2$  등을 포함한다.

[0081]

용어 "헤테로알킬"은 하나 이상의 골격쇄 원자가 탄소가 아닌 원자, 예를 들면, 산소, 질소, 황, 인, 규소, 또는 이의 조합으로부터 선택된 알킬 라디칼을 지칭한다. 헤테로원자(들)는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 위치할 수 있다. 예는  $-CH_2-O-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ ,  $-CH_2-NH-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ ,  $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ ,  $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ ,  $-CH_2-NH-OCH_3$ ,  $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ ,  $-CH_2-CH=N-OCH_3$ , 및  $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 추가로, 2개 이하의 헤테로원자는, 예를 들면,  $-CH_2-NH-OCH_3$  및  $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 과 같이 연속될 수 있다. 헤테로원자의 수를 제외하고, "헤테로알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다.

[0082]

용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 2개의 원자, 또는 결합에 의해 결합된 원자가 더 큰 구조의 부분으로 간주되는 경우, 2개의 잔기 사이의 화학적 결합을 지칭한다.

[0083]

용어 "잔기"는 분자의 특정한 단편 또는 작용기를 지칭한다. 화학적 잔기는 종종 분자에 삽입되거나 덧붙여진 화학적 엔티티로 인식된다.

[0084]

본원에서 사용되는 바와 같이, 그 자체로 숫자 지정이 없이 기재된 치환기 "R"은 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬,

알케닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨), 및 헤테로사이클로알킬 중에서 선택된 치환기를 지칭한다.

- [0085] "임의의" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생할 수 없고, 설명이 사건 또는 상황이 발생한 경우 및 그렇지 않은 경우를 포함한다는 것을 의미한다.
- [0086] 용어 "임의로 치환된" 또는 "치환된"은 개별적이고 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, -OH, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폰사이드, 아릴설폰사이드, 알킬설폰, 아릴설폰, -CN, 알킨, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬알킨, 할로, 아실, 아실옥시, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-알킬, 니트로, 할로알킬, 플루오로알킬, 및 일치환 및 이치환된 아미노기(예를 들면, -NH<sub>2</sub>, -NHR, -N(R)<sub>2</sub>)를 포함하는 아미노, 및 이의 보호된 유도체로부터 선택된 하나 이상의 추가의 기(들)로 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 예로서, 임의의 치환기는 L<sup>s</sup>R<sup>s</sup>일 수 있고, 여기서 각각의 L<sup>s</sup>는 독립적으로 결합, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, S(=O)<sub>2</sub>NH-, -NHS(=O)<sub>2</sub>, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)-, 또는 -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐)-로부터 선택되고; 각각의 R<sup>s</sup>는 독립적으로 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬), (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬), 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>헤테로알킬 중에서 선택된다. 상기 치환기의 보호된 유도체를 형성할 수 있는 보호기는 상기 문헌[Greene and Wuts]과 같은 출처에서 확인된다.
- [0087] 본원에서 사용되는 바와 같이, 제제, 조성물 또는 성분과 관련하여 용어 "허용되는" 또는 "약학적으로 허용되는"은 치료될 대상체의 일반적인 건강에 지속적으로 해로운 효과를 갖지 않고, 화합물의 생물학적 활성 또는 성질을 없애지 않으며, 상대적으로 비독성이라는 것을 의미한다.
- [0088] 본원에서 사용되는 바와 같이, 특정 화합물 또는 약학 조성물의 투여에 의한 특정 질환, 장애, 또는 병태의 증상의 "개선"은 화합물 또는 조성물의 투여에 기인하거나 이와 관련될 수 있는, 영구적이든 임시적이든, 지속적이든 일시적이든, 중증도의 임의의 약화, 개시의 지연, 진행의 둔화, 또는 기간의 단축을 지칭한다.
- [0089] "생체이용률"은 연구 중인 동물 또는 인간의 일반적인 순환으로 전달되는 투여된 화합물의 백분율을 지칭한다. 정맥내로 투여될 때의 약물의 총 노출(AUC<sub>(0-∞)</sub>)이 일반적으로 100% 생체이용 가능성(F%)으로 정의된다. "경구 생체이용률"은 정맥내 주사와 비교하여 약학 조성물이 경구적으로 투여될 때 화합물이 일반적인 순환에 흡수되는 정도를 지칭한다.
- [0090] "혈장 농도"는 대상체의 혈액의 혈장 성분 중의 화합물의 농도를 지칭한다. 화합물의 혈장 농도는 대사 및/또는 다른 치료제와의 가능한 상호작용과 관련된 변동성 때문에 대상체마다 유의미하게 다를 수 있다는 것이 이해된다. 몇몇 실시양태에서, 화합물의 혈장 농도는 대상체마다 다를 수 있다. 마찬가지로, 최대 혈장 농도(C<sub>max</sub>) 또는 최대 혈장 농도에 도달하는 시간(T<sub>max</sub>), 또는 혈장 농도 시간 곡선하의 총 면적(AUC<sub>(0-∞)</sub>)과 같은 값은 대상체마다 다를 수 있다. 변동성 때문에, 화합물의 "치료적 유효량"을 구성하는데 필요한 양은 대상체마다 다를 수 있다.
- [0091] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 치료될 질환 또는 병태의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화시킬, 투여되는 제제 또는 화합물의 충분한 양을 지칭한다. 결과는 질환의 징후, 증상, 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 원하는 변경일 수 있다. 예를 들면, 치료적 사용을 위한 "유효량"은 지나친 부작용 없이 질환 증상의 임상학적으로 유의미한 감소를 제공하는데 필요한 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별적인 경우에 적절한 "유효량"은 용량 증가 연구와 같은 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 용어 "치료적 유효량"은, 예를 들면, 예방적 유효량을 포함한다. 본원에 개시된 화합물의 "유효량"은 지나친 부작용 없이 원하는 약리학적 효과 또는 치료적 개선을 달성하는데 효과적인 양이다. "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 화합물의 대사에서의 변동성, 대상체의 연령, 체중, 일반 상태, 치료되는 병태, 치료되는 병태의 중증도, 및 처방 의사의 판단으로 인하여 대상체마다 다를 수 있다는 것이 이해된다. 단지 예로서, 치료적 유효량은 용량 증가 임상 시험에 의해 결정될 수 있다.
- [0092] 용어 "향상하다" 또는 "향상"은 원하는 효과의 효능 또는 기간을 증가시키거나 연장시키는 것을 의미한다. 예로서, 치료제의 효과의 "향상"은 질환, 장애, 또는 병태의 치료 동안 치료제의 효과를 효능 또는 기간 면에서 증가시키거나 연장시키는 능력을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "유효량의 향상"은 질환, 장애, 또는 병태에서 치료제의 효과를 향상시키는데 충분한 양을 지칭한다. 환자에서 사용되는 경우, 이러한 사용을 위한 유

효량은 질환, 장애, 또는 병태의 중증도 및 경과, 이전의 치료법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 따라 좌우될 것이다.

[0093] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "예방적 유효량"은 치료되는 질환, 병태 또는 장애의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화시킬, 환자에게 적용된 조성물의 양을 지칭한다. 이러한 예방적 적용에서, 이러한 양은 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 좌우될 것이다. 예로서, 이러한 예방적 유효량은 용량 증가 임상 시험에 의해 결정될 수 있다.

[0094] "약학적으로 허용되는 염"은 산 및 염기 부가염을 둘 다 포함한다. 본원에 기재된 화합물 중 어느 하나의 약학적으로 허용되는 염은 임의의 및 모든 약학적으로 적합한 염 형태를 포함하는 것이 의도된다. 본원에 기재된 화합물의 바람직한 약학적으로 허용되는 염은 약학적으로 허용되는 산 부가염, 및 약학적으로 허용되는 염기 부가염이다.

[0095] "약학적으로 허용되는 산 부가염"은 유리 염기의 생물학적 효과 및 성질을 보유하고, 생물학적으로 또는 그렇지 않으면 바람직하지 않으며, 무기산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 요오드화수소산, 플루오르화수소산, 아인산 등에 의해 형성되는 염을 지칭한다. 또한 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, *p*-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함하는 유기산, 예를 들면, 지방족 모노- 및 디카복실산, 페닐 치환된 알칸산, 하이드록시 알칸산, 알칸디산, 방향족산, 지방족 및 방향족 설폰산 등에 의해 형성되는 염이 포함된다. 따라서 예시적인 염은 설페이트, 파이로설페이트, 비스설페이트, 설페이트, 비설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠포스페이트, 디하이드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 파이로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 카프틸레이트, 이소부티레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 만텔레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 페닐아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말레이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트 등을 포함한다. 또한 아미노산의 염, 예를 들면, 알지네이트, 글루코네이트, 및 갈락투로네이트가 또한 고려된다(예를 들면, 문헌[Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)] 참조). 염기성 화합물의 산 부가염은 유리 염기 형태를 원하는 산의 충분한 양과 접촉시켜 염을 생성함으로써 제조된다.

[0096] "약학적으로 허용되는 염기 부가염"은 생물학적으로 또는 그렇지 않으면 바람직하지 않은, 유리 산의 생물학적 효과 및 성질을 보유한 염을 지칭한다. 이러한 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 첨가함으로써 제조된다. 몇몇 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 염기 부가염은 금속 또는 아민, 예를 들면, 알칼리 및 알칼리 토금속 또는 유기 아민에 의해 형성된다. 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 유기 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차, 및 3차 아민, 천연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환수지, 예를 들면, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, *N,N*-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 에틸렌디아닐린, *N*-메틸글루타민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, *N*-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 상기 문헌[Berge et al.]을 참조한다.

[0097] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "대상체"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 동물을 지칭한다. 단지 예로서, 대상체는 인간을 포함하지만 이에 한정되지 않는 포유동물일 수 있지만 이에 한정되지 않는다.

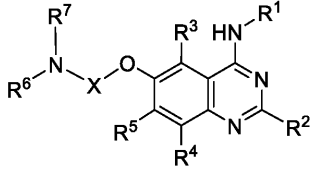
[0098] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "표적 활성"은 선택적 조절제에 의해 조절될 수 있는 생물학적 활성을 지칭한다. 특정한 예시적인 표적 활성은 결합 친화성, 신호 전달, 효소 활성, 종양 성장, 염증 또는 염증 관련 과정, 및 질환 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상의 개선을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0099] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 병태 증상의 완화, 약화 또는 개선, 추가적인 증상의 예방, 증상의 근본적인 대사적 원인의 개선 또는 예방, 질환 또는 병태의 억제, 예를 들면, 질환 또는 병태의 발달의 저지, 질환 또는 병태의 완화, 질환 또는 병태의 퇴행 유발, 질환 또는 병태에 의해 유발된 상태의 완화, 또는 질환 또는 병태의 증상의 정지를 포함한다. 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 예방적 및/또는 치료적 치료를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0100] **화합물**

[0101] 본원에 기재된 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이의 억제제이다. 본원에 기재된 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 및 이러한 화합물을 포함하는 조성물은 비소세포 폐암을 포함하지만 이에 한정되지 않는 폐암의 치료에 유용하다.

[0102] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 본원에 기재된다:



[0103]

[0104] 화학식 (I)

[0105] 상기 식에서,

[0106] X는 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>8</sup>로 임의로 치환된 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬렌이고;

[0107] R<sup>1</sup>은 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환되고;

[0108] R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, C<sub>1-9</sub>헤테로아릴, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, -OR<sup>10</sup>, 및 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0109] R<sup>6</sup>은 로부터 선택되고;

[0110] R<sup>7</sup>은 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬로부터 선택되고;

[0111] 각각의 R<sup>8</sup>은 독립적으로 할로젠, 옥소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 및 C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, -OR<sup>10</sup>, 및 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0112] 각각의 R<sup>9</sup>은 독립적으로 할로젠, 옥소, -CN, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, C<sub>1-9</sub>헤테로아릴, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>,

-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), 및 -C(O)OR<sup>10</sup>으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되거나; 2개의 R<sup>9</sup> 치환기는 조합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0113] 각각의 R<sup>10</sup>은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0114] 각각의 R<sup>11</sup>은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬로부터 선택되고;

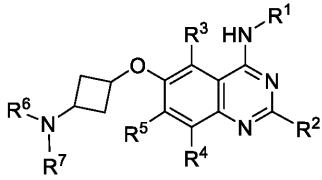
[0115] 각각의 R<sup>12</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬로부터 선택되고;

[0116] 각각의 R<sup>13</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0117] R<sup>14</sup>는 수소 및 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택된다.

[0118] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 X는 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>8</sup>로 임의로 치환된 사이클로부틸렌이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 X는 치환되지 않은 사이클로부틸렌이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 X는 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>8</sup>로 임의로 치환된 사이클로펜틸렌이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 X는 치환되지 않은 사이클로펜틸렌이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 X는 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>8</sup>로 임의로 치환된 사이클로헥실렌이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 X는 치환되지 않은 사이클로헥실렌이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 X는 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>8</sup>로 임의로 치환된 사이클로헵틸렌이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 X는 치환되지 않은 사이클로헵틸렌이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 X는 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>8</sup>로 임의로 치환된 사이클로옥실렌이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 X는 치환되지 않은 사이클로옥실렌이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 X는 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>8</sup>로 임의로 치환된 사이클로프로필렌이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 X는 치환되지 않은 사이클로프로필렌이다.

[0119] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (Ia)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 본원에 기재된다:



[0120]

[0121]

[0122]

화학식 (Ia)

몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬로부터 선택되거나; 2개의 R<sup>9</sup> 치환기는 조합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 2개의 R<sup>9</sup> 치환기는 조합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 할로젠으로부터 선택된다.

[0123]

몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 치환되지 않은 C<sub>6-10</sub>아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 치환되지 않은 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 치환되지 않은 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 치환되지 않은 C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 치환되지 않은 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬이다.

[0124]

몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>2</sup>는 수소, 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, 또는 C<sub>1-6</sub>할로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>2</sup>는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>2</sup>는 할로젠이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>2</sup>는 C<sub>1-6</sub>알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이

의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^2$ 는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다.

[0125] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^3$ 은 수소, 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^3$ 은 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^3$ 은 할로젠이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^3$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^3$ 은  $C_{1-6}$ 할로알킬이다.

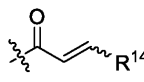
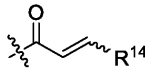
[0126] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^4$ 는 수소, 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^4$ 는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^4$ 는 할로젠이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^4$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^4$ 는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다.

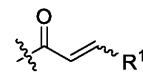
[0127] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는 수소, 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬, 및  $-OR^{10}$ 으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는 할로젠이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이다.

[0128] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬은 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬은 치환되지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로

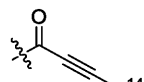
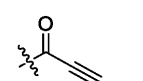
치환된 C<sub>1-6</sub>알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>5</sup>는 -OR<sup>10</sup>이고, R<sup>10</sup>은 C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 및 C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬로부터 선택된 1개의 기로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>5</sup>는 -OR<sup>10</sup>이고, R<sup>10</sup>은 치환되지 않은 C<sub>1-6</sub>알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>5</sup>는 -OR<sup>10</sup>이고, R<sup>10</sup>은 -CH<sub>3</sub>이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>5</sup>는 -OR<sup>10</sup>이고, R<sup>10</sup>은 C<sub>1-6</sub>할로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>5</sup>는 -OR<sup>10</sup>이고, R<sup>10</sup>은 C<sub>3-6</sub>사이클로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>5</sup>는 -OR<sup>10</sup>이고, R<sup>10</sup>은 C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬이다.

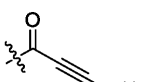
[0129] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재

되고, 여기서 R<sup>6</sup>은 이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>6</sup>은 이고, R<sup>14</sup>는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고,

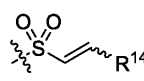
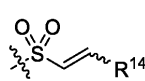
여기서 R<sup>6</sup>은 이고, R<sup>14</sup>는 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬이다.

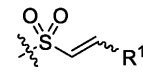
[0130] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재

되고, 여기서 R<sup>6</sup>은 이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>6</sup>은 이고, R<sup>14</sup>는 수소이다. 몇몇 실시양태에서,

화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>6</sup>은 이고, R<sup>14</sup>는 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬이다.

[0131] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재

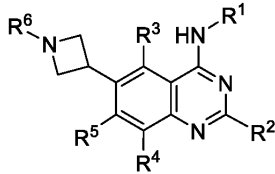
되고, 여기서 R<sup>6</sup>은 이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>6</sup>은 이고, R<sup>14</sup>는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고,

여기서 R<sup>6</sup>은 이고, R<sup>14</sup>는 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬이다.

[0132] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재

되고, 여기서  $R^7$ 은 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^7$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^7$ 은  $-CH_3$ 이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^7$ 은  $C_{1-6}$ 할로알킬이다.

[0133] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 본원에 기재된다:



[0134]

화학식 (II)

[0135]

상기 식에서,

[0136]

[0137]  $R^1$ 은  $C_{3-8}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서  $C_{3-8}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴은 1, 2, 3, 또는 4개의  $R^9$ 로 임의로 치환되고;

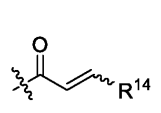
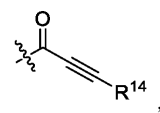
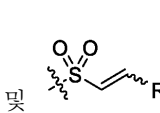
[0137]

[0138]

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{1-9}$ 헤테로아릴,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴은 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^{10}$ , 및  $-N(R^{10})(R^{11})$ 로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0138]

[0139]

$R^6$ 은 , , 및 로부터 선택되고;

[0139]

[0140]

각각의  $R^9$ 는 독립적으로 할로젠, 옥소,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{1-9}$ 헤테로아릴,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴은 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ , 및  $-C(O)OR^{10}$ 으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되거나; 2개의  $R^9$  치환기는 조합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0140]

[0141]

각각의  $R^{10}$ 은 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알

[0141]

킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0142] 각각의 R<sup>11</sup>은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬로부터 선택되고;

[0143] 각각의 R<sup>12</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬로부터 선택되고;

[0144] 각각의 R<sup>13</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0145] R<sup>14</sup>는 수소 및 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택된다.

[0146] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 C<sub>6-10</sub>아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬로부터 선택되거나; 2개의 R<sup>9</sup> 치환기는 조합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 C<sub>1-6</sub>할로알킬로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 2개의 R<sup>9</sup> 치환기는 조합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 할로젠으로부터 선택된다.

[0147] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 치환되지 않은 C<sub>6-10</sub>아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 치환되지 않은 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 치환되지 않은 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 치환되지 않은 C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 치환되지 않은 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬이다.

[0148] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>2</sup>는 수소, 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, 또는 C<sub>1-6</sub>할로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의

약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^2$ 는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^2$ 는 할로젠이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^2$ 는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다.

[0149] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^3$ 은 수소, 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^3$ 은 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^3$ 은 할로젠이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^3$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^3$ 은  $C_{1-6}$ 할로알킬이다.

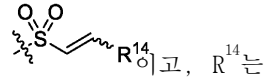
[0150] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^4$ 는 수소, 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^4$ 는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^4$ 는 할로젠이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^4$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^4$ 는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다.

[0151] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는 수소, 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬, 및  $-OR^{10}$ 으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는 할로젠이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이다.

[0152] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬은 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬은 치환되지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬로부터

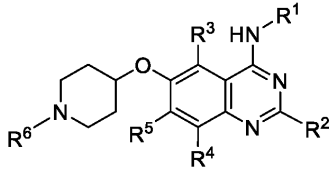


물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 R<sup>6</sup>은



-N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬이다.

[0156] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 본원에 기재된다:



[0157]

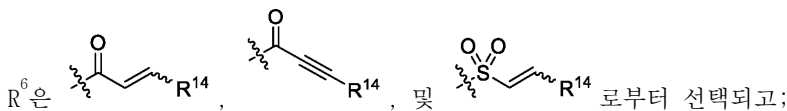
[0158] 화학식 (III)

[0159] 상기 식에서,

[0160] R<sup>1</sup>은 나프틸 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 나프틸 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>9</sup>로 임의로 치환되고, C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 인다졸릴이 아니고;

[0161] R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, C<sub>1-9</sub>헤테로아릴, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, -OR<sup>10</sup>, 및 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0162]



[0163] 각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 할로젠, 옥소, -CN, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, C<sub>1-9</sub>헤테로아릴, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), 및 -C(O)OR<sup>10</sup>으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되거나; 2개의 R<sup>9</sup> 치환기는 조합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0164] 각각의 R<sup>10</sup>은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴은 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>2-9</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴, 및 C<sub>1-9</sub>헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;

- [0165] 각각의  $R^{11}$ 은 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 및  $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 선택되고;
- [0166] 각각의  $R^{12}$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 및  $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 선택되고;
- [0167] 각각의  $R^{13}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴은 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고;
- [0168]  $R^{14}$ 는 수소 및  $-N(R^{10})(R^{11})$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택된다.
- [0169] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^1$ 은 1, 2, 3, 또는 4개의  $R^9$ 로 임의로 치환된 나프틸이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^1$ 은 1, 2, 3, 또는 4개의  $R^9$ 로 임의로 치환된  $C_{1-9}$ 헤테로아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^1$ 은 1, 2, 3, 또는 4개의  $R^9$ 로 임의로 치환된  $C_{1-9}$ 헤테로아릴이고, 여기서  $C_{1-9}$ 헤테로아릴은 이환식 헤테로아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^1$ 은 1, 2, 3, 또는 4개의  $R^9$ 로 임의로 치환된  $C_{1-9}$ 헤테로아릴이고, 여기서  $C_{1-9}$ 헤테로아릴은 퀴놀리닐, 인돌릴, 또는 벤조티아졸릴이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬, 및  $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 선택되거나; 2개의  $R^9$  치환기는 조합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬, 및  $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 2개의  $R^9$  치환기는 조합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 할로젠으로부터 선택된다.
- [0170] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^1$ 은 치환되지 않은 나프틸이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^1$ 은 치환되지 않은  $C_{1-9}$ 헤테로아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^1$ 은 치환되지 않은  $C_{1-9}$ 헤테로아릴이고, 여기서  $C_{1-9}$ 헤테로아릴은 이환식 헤테로아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^1$ 은  $C_{1-9}$ 헤테로아릴이고, 여기서  $C_{1-9}$ 헤테로아릴은 퀴놀리닐, 인돌릴, 또는 벤조티아졸릴이다.
- [0171] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^2$ 는 수소, 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^2$ 는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^2$ 는 할로젠이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서

$R^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^2$ 는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다.

[0172] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^3$ 은 수소, 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^3$ 은 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^3$ 은 할로젠이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^3$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^3$ 은  $C_{1-6}$ 할로알킬이다.

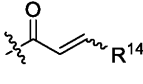
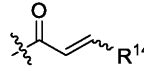
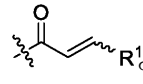
[0173] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^4$ 는 수소, 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^4$ 는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^4$ 는 할로젠이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^4$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^4$ 는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다.

[0174] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는 수소, 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬, 및  $-OR^{10}$ 으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는 할로젠이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이다.

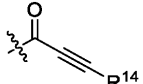
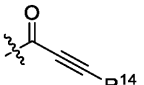
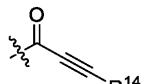
[0175] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬은 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 및  $C_{1-9}$ 헤테로아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬은 치환되지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에

서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 및  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 1개의 기로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은 치환되지 않은  $C_{1-6}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은  $-CH_3$ 이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은  $C_{3-6}$ 사이클로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^5$ 는  $-OR^{10}$ 이고,  $R^{10}$ 은  $C_{2-9}$ 헤테로사이클로알킬이다.

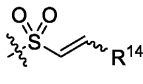
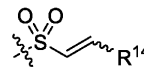
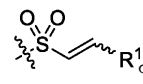
[0176] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여

기서  $R^6$ 은 이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^6$ 은 이고,  $R^{14}$ 는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^6$ 은 이고,  $R^{14}$ 는  $-N(R^{10})(R^{11})$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이다.

[0177] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여

기서  $R^6$ 은 이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^6$ 은 이고,  $R^{14}$ 는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^6$ 은 이고,  $R^{14}$ 는  $-N(R^{10})(R^{11})$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이다.

[0178] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여

기서  $R^6$ 은 이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^6$ 은 이고,  $R^{14}$ 는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재되고, 여기서  $R^6$ 은 이고,  $R^{14}$ 는  $-N(R^{10})(R^{11})$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이다.

- [0179] 몇몇 실시양태에서, 하기 화합물로부터 선택된 화합물이 기재된다:
- [0180] 1) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0181] 3) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0182] 4) 1-(3-(7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0183] 5) 1-(3-(7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일)아미노)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0184] 6) 1-(3-(4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0185] 7) 1-(3-(4-((4-클로로나프탈렌-1-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0186] 8) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0187] 9) 1-(4-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0188] 10) 1-(4-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0189] 11) 1-(3-(4-((1H-인돌-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0190] 13) 1-(3-(4-((4-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0191] 14) 1-(3-(4-((4-플루오로나프탈렌-1-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0192] 15) 1-(3-(4-((3-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0193] 16) 1-(3-(4-((3-클로로-2,4-디플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0194] 17) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0195] 18) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0196] 19) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-하이드록시에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0197] 20) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0198] 21) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0199] 22) (S)-1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0200] 23) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(디플루오로메톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0201] 24) (S)-1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0202] 25) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(옥세탄-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0203] 26) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-(디메틸아미노)에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0204] 27) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0205] 28) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-모르폴리노에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0206] 29) (R)-1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아

제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

- [0207] 30) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0208] 31) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0209] 32) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(메톡시-d3)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0210] 33) (S)-1-(3-(4-((3-클로로-2,4-디플루오로페닐)아미노)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0211] 34) N-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-6,7-디하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-6-일)메틸)아크릴아미드
- [0212] 37) (S)-1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온
- [0213] 38) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온
- [0214] 39) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(메톡시-d3)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온
- [0215] 40) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)-2-플루오로아크릴아미드
- [0216] 41) 1-(3-(4-((4-(벤질옥시)-3-클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-인-1-온
- [0217] 42) (E)-N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드
- [0218] 43) N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-인아미드
- [0219] 44) N-((1r,3r)-3-((4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)프로피올아미드
- [0220] 45) N-((1s,3s)-3-((4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)프로피올아미드
- [0221] 46) N-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)프로피올아미드
- [0222] 47) N-((1s,3s)-3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)프로피올아미드
- [0223] 48) N-((1r,3r)-3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)프로피올아미드
- [0224] 49) N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)프로피올아미드
- [0225] 50) 1-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온
- [0226] 51) 1-(4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로벤조일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온
- [0227] 52) 1-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온
- [0228] 53) 1-(4-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온
- [0229] 54) 1-(4-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온
- [0230] 56) 1-(3-((4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]

옥탄-8-일)프로프-2-인-1-온

- [0231] 57) 1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-인-1-온
- [0232] 58) 1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-인-1-온
- [0233] 59) 1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-인-1-온
- [0234] 60) 1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-인-1-온
- [0235] 61) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온
- [0236] 62) 1-(5-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)프로프-2-인-1-온
- [0237] 63) 1-(5-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)프로프-2-인-1-온
- [0238] 64) 1-(4-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온
- [0239] 66) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0240] 67) N-(3-((7-메톡시-4-((7-메틸-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0241] 72) N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아미드
- [0242] 73) N-(3-((4-((3,4-디클로로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0243] 74) N-(3-((4-((3-클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0244] 75) N-(3-((4-((2,4-디클로로-3-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0245] 76) N-(3-((4-((2,3-디클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0246] 77) N-(3-((4-((2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0247] 78) N-(3-((4-((4-클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0248] 79) N-((1r,3r)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0249] 80) N-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0250] 81) N-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0251] 82) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0252] 83) N-((1s,3s)-3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0253] 84) N-(3-((4-((4-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0254] 85) N-(3-((4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0255] 86) N-(3-((4-((3-클로로-4-시아노페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0256] 87) N-(3-((4-((3-시아노-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0257] 88) N-(3-((4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0258] 89) N-(3-((7-메톡시-4-((5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크

릴아미드

- [0259] 90) N-((1s, 4s)-4-((4-((3, 4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로헥실)아크릴아미드
- [0260] 91) N-((1r, 4r)-4-((4-((3, 4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로헥실)아크릴아미드
- [0261] 92) N-(3-((4-((3, 4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0262] 94) 6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-N-(4-플루오로벤질)-7-메톡시퀴나졸린-4-카복사미드
- [0263] 98) N-(6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)-4-플루오로벤즈아미드
- [0264] 99) N-((1R, 3s)-3-((4-((3, 4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0265] 100) N-((1s, 3s)-3-((4-((3, 4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-하이드록시에톡시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0266] 101) N-((1s, 3s)-3-((4-((3, 4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-(디메틸아미노)에톡시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0267] 102) N-((1s, 3s)-3-((4-((3, 4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(메톡시-d3)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0268] 103) N-((1s, 3s)-3-((4-((3, 4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(메틸아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0269] 104) N-((1s, 3s)-3-((4-((3, 4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(옥세탄-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0270] 105) N-((1s, 3s)-3-((4-((3, 4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드
- [0271] 106) 1-(4-((4-((3-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0272] 107) 1-(4-((4-((3-클로로벤질)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0273] 108) 1-(4-((4-((4-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0274] 109) 1-(4-((4-((2, 4-디클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0275] 110) 1-(4-((4-((2-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0276] 111) 1-(4-((4-((3-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0277] 112) 1-(4-((4-((2-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0278] 113) 1-(4-((4-((4-클로로-3-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0279] 114) 1-(4-((4-((3-클로로-4-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0280] 115) 1-(4-((4-((3, 4-디클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0281] 116) 1-(4-((4-((3-클로로-2-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0282] 117) 1-(4-((4-((3, 5-디클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0283] 118) 1-(4-((4-((5-클로로-2-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

- [0284] 119) 1-(4-((4-((2,5-디클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0285] 120) 1-(4-((4-((3-브로모벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0286] 121) 1-(4-((7-메톡시-4-((3-메틸벤질)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0287] 122) 1-(4-((4-((3-클로로-5-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0288] 123) 1-(4-((4-벤질아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0289] 124) 3-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)메틸)벤조니트릴
- [0290] 125) 1-(4-((4-((3-요오도벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0291] 127) 2-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-2-(3-클로로페닐)아세트아미드
- [0292] 130) 3-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-3-(3-클로로페닐)프로판아미드
- [0293] 131) 1-(4-((4-((1-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0294] 132) 1-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0295] 133) 1-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0296] 134) 1-(4-((7-메톡시-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-5-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0297] 135) 1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀린-3-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0298] 136) 1-(4-((4-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0299] 137) 1-(4-((4-((1H-인다졸-6-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0300] 138) 1-(4-((7-메톡시-4-((1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0301] 139) 1-(4-((4-((1H-인다졸-7-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0302] 141) 1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀린-7-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0303] 142) 1-(4-((4-벤조[d]티아졸-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0304] 143) 1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀린-6-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0305] 144) 1-(4-((7-메톡시-4-(퀴녹살린-6-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0306] 145) 1-(4-((4-벤조[d]티아졸-6-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0307] 146) 1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀린-8-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0308] 148) 1-(4-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0309] 149) 1-(4-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0310] 150) 1-(4-((4-((1H-인다졸-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0311] 152) 1-(4-((4-벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0312] 153) 1-(4-((4-((2,3-디하이드로-1H-인텐-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0313] 154) 1-(4-((4-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

- [0314] 155) 1-(4-((7-메톡시-4-((2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0315] 156) 1-(4-((4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0316] 157) 1-(4-((4-(벤조[d]티아졸-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0317] 158) 1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀린-2-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0318] 159) 1-(4-((4-(이소퀴놀린-3-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0319] 160) 1-(4-((4-((1-클로로나프탈렌-2-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0320] 161) 1-(4-((4-(이소퀴놀린-1-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0321] 162) 1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀린-4-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0322] 164) 1-(4-((4-((4-클로로나프탈렌-1-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0323] 165) 1-(4-((4-((1H-인돌-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0324] 166) 1-(4-((4-((1H-인돌-7-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0325] 167) 1-(4-((7-메톡시-4-((4-메틸나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0326] 168) 1-(4-((4-(인돌린-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0327] 169) 1-(4-((4-((1H-인돌-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0328] 170) 1-(4-((7-메톡시-4-((1-메틸-1H-인돌-5-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0329] 171) 1-(4-((4-(인돌린-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0330] 172) 1-(4-((4-((4-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0331] 173) (R)-1-(4-((4-((1-(4-플루오로페닐)에틸)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0332] 175) 1-(4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로벤조일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0333] 176) 1-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-엔-1-온
- [0334] 177) 1-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온
- [0335] 178) 1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-엔-1-온
- [0336] 179) 1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-엔-1-온
- [0337] 180) 1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온
- [0338] 181) 1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온
- [0339] 182) 1-(3-((4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-엔-1-온
- [0340] 183) 1-(3-((4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온
- [0341] 184) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

- [0342] 185) 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0343] 186) 1-(5-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)프로프-2-엔-1-온
- [0344] 187) 1-(5-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)프로프-2-엔-1-온
- [0345] 188) N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-(1-(비닐설폰일)피페리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민
- [0346] 190) N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-(1-(비닐설폰일)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민
- [0347] 191) N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)에텐설폰아미드
- [0348] 192) N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-6-((1-(비닐설폰일)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-아민
- [0349] 193) (3,4-디클로로-2-플루오로페닐)(7-메톡시-6-((1-(비닐설폰일)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)메탄온
- [0350] 194) 4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카보니트릴
- [0351] 195) 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카보니트릴
- [0352] 196) N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸시안아미드
- [0353] 197) 5-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카보니트릴
- [0354] 198) 3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카보니트릴
- [0355] 199) 9-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온
- [0356] 200) 9-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1-메틸-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온
- [0357] 205) 9-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온
- [0358] 206) 9-(1-아크릴로일-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1-메틸-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온
- [0359] 207) N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-5-니트로-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민 하이드로클로라이드
- [0360] 208) 1-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0361] 215) 9-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-3-(3,4-디클로로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온
- [0362] 216) 9-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온
- [0363] 217) 1-(4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-5-메틸-4H-피리도[2,3,4-de]퀴나졸린-7-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0364] 218) 1-(4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-4H-피리도[2,3,4-de]퀴나졸린-7-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0365] 225) 3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-9-((1-(비닐설폰일)피페리딘-4-일)옥시)-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온
- [0366] 226) 3-(3,4-디클로로페닐)-8-메톡시-9-((1-(비닐설폰일)피페리딘-4-일)옥시)-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-

2(3H)-은

[0367] 227) 3-(3,4-디클로로페닐)-8-메톡시-9-((1-프로피올로일피페리딘-4-일)옥시)-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-은; 및

[0368] 228) N-(4-아미노-5-(퀴놀린-3-일)-8,9-디하이드로-7H-피리미도[5',4':4,5]피롤로[2,1-b][1,3]옥사진-8-일)아크릴아미드.

[0369] **본원에 개시된 화합물의 추가의 형태**

[0370] 이성질체

[0371] 추가로, 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 기하 이성질체로서 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 갖는다. 본원에 제시된 화합물은 모든 시스, 트랜스, 신(syn), 안티(anti), 엔트게겐(entgegen)(E), 및 주잠멘(zusammen)(Z) 이성질체 뿐만 아니라 이의 상응하는 혼합물을 포함한다. 몇몇 상황에서, 화합물은 호변이성질체로서 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 화학식 내의 모든 가능한 호변이성질체를 포함한다. 몇몇 상황에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 갖고, 각각의 중심은 R 배열 또는 S 배열로 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 및 에피머 형태 뿐만 아니라 이의 상응하는 혼합물을 포함한다. 본원에 제공된 화합물 및 방법의 추가의 실시양태에서, 단일 제조 단계, 조합 또는 상호전환으로부터 야기된 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물은 본원에 기재된 적용에 유용하다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 라세미 혼합물의 키랄 크로마토그래피 분할에 의해 광학적으로 순수한 거울상이성질체로서 제조된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학 활성 분할제와 반응시켜 한 쌍의 부분입체이성질체 화합물을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 이들의 개별적인 입체 이성질체로서 제조된다. 몇몇 실시양태에서, 해리 가능한 복합체가 바람직하다(예를 들면, 결정질 부분입체이성질체 염). 몇몇 실시양태에서, 부분입체이성질체는 구별되는 물리적 성질(예를 들면, 용융점, 비등점, 용해도, 반응성 등)을 갖고, 이러한 차이점을 이용하여 분리된다. 몇몇 실시양태에서, 부분입체이성질체는 키랄 크로마토그래피에 의해, 또는 바람직하게는, 용매도의 차이를 기반으로 한 분리/분할 기술에 의해 분리된다. 몇몇 실시양태에서, 그 다음, 광학적으로 순수한 거울상이성질체가 라세미화를 야기하지 않는 임의의 실질적인 수단에 의해 분할제와 함께 회수된다.

[0372] 표지된 화합물

[0373] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 이들의 동위원소적으로 표지된 형태로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 동위원소적으로 표지된 화합물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 동위원소적으로 표지된 화합물을 약학 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 따라서, 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견된 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 가진 원자로 대체된다는 사실을 제외하고 본원에 기재된 것들과 동일한 동위원소적으로 표지된 화합물을 포함한다. 본원에 기재된 화합물로 혼입되는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오르, 및 염소의 동위원소, 예를 들면, 각각 <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, 및 <sup>36</sup>Cl을 포함한다. 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원자의 동위원소를 함유하는 본원에 기재된 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 수화물, 또는 유도체는 본 발명의 범위에 속한다. 특정한 동위원소적으로 표지된 화합물, 예를 들면, <sup>3</sup>H 및 <sup>14</sup>C와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소, 즉, <sup>3</sup>H 및 탄소-14, 즉, <sup>14</sup>C 동위원소는 이들의 제조의 용이함 및 검출 가능성에 있어서 특히 바람직하다. 추가로, 무거운 동위원소, 예를 들면, 중수소, 즉, <sup>2</sup>H에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 야기된 특정한 치료적 이점, 예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 생성한다. 몇몇 실시양태에서, 동위원소적으로 표지된 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 수화물, 또는 유도체는 임의의 적합한 방법으로 제조된다.

[0374] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 발색단 또는 형광 잔기, 생물발광 표지, 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하지만 이에 이에 한정되지 않는 다른 수단에 의해 표지된다.

[0375] 약학적으로 허용되는 염

[0376] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 이들의 약학적으로 허용되는 염으로서 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 약학적으로 허용되는 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 약학적으로 허용되는 염을 약학 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

[0377] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 갖고, 따라서 임의의 다수의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기 산과 반응하여 약학적으로 허용되는 염을 형성한다. 몇몇 실시양태에서, 이들 염은 본원에 기재된 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 동일 반응계에서 제조되거나, 개별적으로 정제된 화합물을 이의 유리 형태로 적합한 산 또는 염기와 반응시키고, 이로써 형성된 염을 단리함으로써 제조된다.

[0378] 용매화물

[0379] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 용매화물로서 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 이러한 용매화물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법이 기재된다. 이러한 용매화물을 약학 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법이 본원에 추가로 기재된다.

[0380] 용매화물은 용매의 화학량론적 또는 비화학량론적 양을 함유하고, 몇몇 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등에 의한 결정화 공정 동안 형성된다. 수화물은 용매가 물인 경우에 형성되거나, 알코올레이트는 용매가 알코올인 경우에 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 편리하게 본원에 기재된 공정 동안 제조되거나 형성된다. 단지 예로서, 본원에 기재된 화합물의 수화물은 디옥산, 테트라하이드로푸란, 또는 MeOH를 포함하지만 이에 한정되지 않는 유기 용매를 사용하여 수성/유기 용매 혼합물로부터의 재결정화에 의해 편리하게 제조된다. 추가로, 본원에 제공된 화합물은 용매화되지 않은 형태 뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재한다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본원에 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위하여 용매화되지 않은 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0381] **화합물의 합성**

[0382] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 합성은 화학 문헌에 기재된 수단을 사용하거나, 본원에 기재된 방법을 사용하거나, 이의 조합에 의해 달성된다. 추가로, 본원에 제시된 용매, 온도 및 다른 반응 조건은 다양할 수 있다.

[0383] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 합성에 사용되는 출발 물질 및 시약은 합성되거나, 상업적인 공급원, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 시그마 알드리치(Sigma-Aldrich), 피셔사이언티픽(FischerScientific) (피셔 케미칼스(Fischer Chemicals)), 및 아크로스오가닉스(AcrosOrganics)로부터 입수된다.

[0384] 추가의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 및 상이한 치환기를 가진 다른 관련된 화합물은 본원에 기재된 기술 및 물질 뿐만 아니라 당해 분야에 인식된 것들, 예를 들면, 문헌[Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17(John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals(Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40(John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed.,(Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A and B(Plenum 2000, 2001), and Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3<sup>rd</sup> Ed., (Wiley 1999)](이들은 모두 본 개시내용에 참조로서 포함된다)에 기재된 것들을 사용하여 합성된다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 제조를 위한 일반적인 방법은 반응으로부터 유도될 수 있고, 반응은 본원에 제공된 바와 같은 화학식에서 확인된 다양한 잔기의 도입을 위하여 적절한 시약 및 조건의 사용에 의해 수정될 수 있다.

[0385] **약학 조성물/제제**

[0386] 약학 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 제조물로의 활성 화합물의 가공을 촉진하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 따라 좌우된다. 본원에 기재된 약학 조성물의 요약은, 예를 들면, 그 전문이 본원에 참조로서 포함되는 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel

Decker, New York, N.Y., 1980; and *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed.(Lippincott Williams & Wilkins1999)에서 찾을 수 있다.

- [0387] 본원에서 사용되는 바와 같은 약학 조성물은 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 약학 조성물은 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 다른 화학적 성분, 예를 들면, 담체, 안정제, 희석제, 분산제, 현탁제, 및/또는 증점제의 혼합물을 지칭한다. 약학 조성물은 포유동물에게의 화합물의 투여를 촉진한다. 본원에 제공된 치료 또는 사용 방법의 실시에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량은 치료될 질환, 장애, 또는 병태를 가진 포유동물에게 약학 조성물로 투여된다. 바람직하게는, 포유동물은 인간이다. 치료적 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적인 건강, 사용되는 화합물의 효능 및 다른 요인에 따라 매우 다양할 수 있다.
- [0388] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 기재된다.
- [0389] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 기재된다.
- [0390] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 기재된다.
- [0391] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 기재된다.
- [0392] 몇몇 실시양태에서, 암의 치료를 위한, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 기재된다. 몇몇 실시양태에서, 암의 치료를 위한, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 기재되고, 여기서 암은 EGFR/Erb-B2의 과발현 또는 EGFR/Erb-B2의 돌연변이를 특징으로 한다. 몇몇 실시양태에서, 암의 치료를 위한, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 기재되고, 여기서 암은 액손 20 삽입을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 폐암의 치료를 위한, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 기재된다. 몇몇 실시양태에서, 비소세포 폐암의 치료를 위한, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 기재된다.
- [0393] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 약학 조성물에 혼입되어 고체 경구 제형을 제공한다. 다른 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 경구 고체 제형이 아닌 약학 조성물을 제조하는데 사용된다. 본원에 기재된 약학 제제는 경구, 비경구(예를 들면, 정맥내, 피하, 근육내), 비강내, 협측, 국소, 직장, 또는 경피 투여 경로를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다중 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 본원에 기재된 약학 제제는 수성 액체 분산액, 자가 유화 분산액, 고체 용액, 리포솜 분산액, 에어로졸, 고체 제형, 분말, 속방형 제제, 제어 방출형 제제, 급속 용융 제제, 정제, 캡슐, 알약, 지연 방출형 제제, 연장 방출형 제제, 박동성 방출형 제제, 다중 미립자 제제, 및 혼합된 속방형 및 제어 방출형 제제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0394] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 약학 조성물은 통상적인 방식으로, 예를 들면, 단지 예로서, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 연화(levigating), 유화, 캡슐화, 포획(entrapping) 또는 압축 공정의 수단에 의해 제조될 수 있다.
- [0395] **제형**
- [0396] 본원에 기재된 약학 조성물은 경구, 비경구(예를 들면, 정맥내, 피하, 또는 근육내), 협측, 비강내, 직장, 또는 경피 투여 경로를 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 통상적인 수단을 통해 포유동물에게 투여되도록 제제화될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 또는 "개체"는 인간 또는 비인간을 포함하는 동물,

바람직하게는 포유동물을 의미하는데 사용된다. 용어 개체, 환자 및 대상체는 상호교환적으로 사용될 수 있다.

- [0397] 게다가, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 약학 조성물은 고체 경구 제형, 제어 방출형 제제, 급속 용융 제제, 발포성 제제, 정제, 분말, 알약, 캡슐, 지연 방출형 제제, 연장 방출형 제제, 박동성 방출형 제제, 다중 미립자 제제, 및 혼합된 속 방형 및 제어 방출형 제제를 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 적합한 제제로 제제화될 수 있다.
- [0398] 경구 사용을 위한 약학 제제는 하나 이상의 고체 부형제를 본원에 기재된 화합물 중 하나 이상과 혼합하고, 임의로 수득된 혼합물을 분쇄하고, 과립 혼합물을 가공하고, 원하는 경우, 적합한 보조제를 첨가한 후, 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득될 수 있다. 적합한 부형제는, 예를 들면, 락토스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당과 같은 충전제; 셀룰로스 제제, 예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스; 또는 다른 것들, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘을 포함한다. 원하는 경우, 붕해제, 예를 들면, 가교결합 크로스카멜로스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 한천, 또는 알긴산, 또는 이의 염, 예를 들면, 알긴산나트륨이 첨가될 수 있다.
- [0399] 경구적으로 사용될 수 있는 약학 제제는 젤라틴으로 만들어진 푸시 핏(push-fit) 캡슐 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예를 들면, 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 밀봉된 연결 캡슐을 포함한다. 푸시 핏 캡슐은 충전제, 예를 들면, 락토스, 결합제, 예를 들면, 전분, 및/또는 활택제, 예를 들면, 탈크 또는 스테아르산마그네슘 및, 임의로, 안정제와의 혼합물 중에 활성 성분을 함유할 수 있다. 연결 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예를 들면, 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해되거나 현탁될 수 있다. 추가로, 안정제가 첨가될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제제는 이러한 투여를 위한 적합한 투여량이어야 한다.
- [0400] 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 고체 제형은 정제(현탁액 정제, 급속 용융 정제, 바이트 붕해정, 급속 붕해정, 발포정, 또는 캐플릿 포함), 환제, 분말(살균 포장된 분말, 분산성 분말, 또는 발포성 분말 포함), 캡슐(연질 또는 경질 캡슐 둘 다, 예를 들면, 동물성 젤라틴 또는 식물성 HPMC, 또는 "스프링클 캡슐(sprinkle capsule)" 포함), 고체 분산액, 고체 용액, 생체흡수성 제형, 제어 방출형 제제, 박동성 방출형 제형, 다중 미립자 제형, 펠릿, 과립, 또는 에어로졸의 형태일 수 있다. 다른 실시양태에서, 약학 제제는 분말의 형태이다. 또한 다른 실시양태에서, 약학 제제는 급속 용융 정제를 포함하지만 이에 한정되지 않는 정제의 형태이다. 추가로, 본원에 기재된 약학 제제는 단일 캡슐 또는 다중 캡슐 제형으로 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 약학 제제는 2, 3, 또는 4개의 캡슐 또는 정제로 투여된다.
- [0401] 몇몇 실시양태에서, 고체 제형, 예를 들면, 정제, 발포정, 및 캡슐은 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 입자와 하나 이상의 약학적 부형제를 혼합하여 벌크 블렌드 조성물을 형성함으로써 제조된다. 이러한 벌크 블렌드 조성물을 균질하다고 언급하는 경우, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 입자가 조성물 전체에 고르게 분산되어 조성물이 동일하게 효과적인 단위 제형, 예를 들면, 정제, 환제, 및 캡슐로 용이하게 세분될 수 있다는 것을 의미한다. 개별적인 단위 투여량은 또한 경구 섭취시 또는 회석제와 접촉시 붕해되는 필름 코팅을 포함할 수 있다. 이러한 제제는 통상적인 약리학적 기술에 의해 제조될 수 있다.
- [0402] 통상적인 약리학적 기술은, 예를 들면, 다음 방법 중 하나 또는 조합을 포함한다: (1) 건식 혼합, (2) 직접 압축, (3) 분쇄, (4) 건식 또는 비수성 과립화, (5) 습식 과립화, 또는 (6) 융합. 예를 들면, 문헌[Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*(1986)]을 참조한다. 다른 방법, 예를 들면, 분무 건조, 팬 코팅, 용융 과립화, 과립화, 유동층 분무 건조 또는 코팅(예를 들면, 우르스터(wurster) 코팅), 탄젠셜 코팅(tangential coating), 탑 분무, 차정, 압출 등을 포함한다.
- [0403] 본원에 기재된 약학적 고체 제형은 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 첨가제, 예를 들면, 상용성 담체, 결합제, 충전제, 현탁제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 활택제, 착색제, 회석제, 가용화제, 보습제, 가소제, 안정제, 침투 향상제, 습윤제, 소포제, 항산화제, 보존제, 또는 이의 하나 이상의 조합을 포함할 수 있다.
- [0404] 본원에 기재된 고체 제형에 사용하기에 적합한 담체는 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 칼슘 글리세로포스페이트, 칼슘 락테이트, 말토덱스트린, 글리세린, 규산마그네슘, 나트륨 카제이네이트, 대두 레시틴, 염화나트륨, 트리칼슘 포스페이트, 디칼슘 포스페이트, 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기난, 모노글리세라이

드, 디글리세라이드, 전호화 전분, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 수크로스, 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 만니톨 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0405] 본원에 기재된 고체 제형에 사용하기에 적합한 충전제는 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 분말, 텍스트로스, 텍스트레이트, 텍스트란, 전분, 전호화 전분, 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 수크로스, 자일리톨, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0406] 몇몇 실시양태에서, 가능한 한 효율적으로 고체 제형 매트릭스로부터 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 방출하기 위하여, 특히 제형이 결합제와 함께 압축되는 경우, 붕해제가 제제에 사용된다.

[0407] 본원에 기재된 고체 제형에 사용하기에 적합한 붕해제는 천연 전분, 예를 들면, 옥수수 전분 또는 감자 전분, 전호화 전분, 예를 들면, 내셔널(National) 1551 또는 아미젤(Amijel)<sup>®</sup>, 또는 나트륨 전분 글리콜레이트, 예를 들면, 프로모겔(Promogel)<sup>®</sup> 또는 엑스플로탑(Explotab)<sup>®</sup>, 셀룰로스, 예를 들면, 목재 제품, 메틸결정질 셀룰로스, 예를 들면, 아비셀(Avicel)<sup>®</sup>, 아비셀<sup>®</sup> PH101, 아비셀<sup>®</sup> PH102, 아비셀<sup>®</sup> PH105, 엘세마(Elcema)<sup>®</sup> P100, 엠코셀(Emcocel)<sup>®</sup>, 비바셀(Vivacel)<sup>®</sup>, 밍 티아(Ming Tia)<sup>®</sup> 및 솔카-플록(Solka-Floc)<sup>®</sup>, 메틸셀룰로스, 크로스카멜로스, 또는 가교결합된 셀룰로스, 예를 들면, 가교결합된 나트륨 카르복시메틸셀룰로스(Ac-Di-Sol<sup>®</sup>), 가교결합된 카르복시메틸셀룰로스, 또는 가교결합된 크로스카멜로스, 가교결합된 전분, 예를 들면, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교결합된 중합체, 예를 들면, 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알기네이트, 예를 들면, 알긴산 또는 알긴산의 염, 예를 들면, 나트륨 알기네이트, 점토, 예를 들면, 비검(Veegum)<sup>®</sup> HV(알루미늄 마그네슘 실리케이트), 검, 예를 들면, 한천, 구아, 로커스트 빈, 카라야, 펙틴 또는 트라가칸트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 벤토나이트, 천연 스펀지, 계면활성제, 수지, 예를 들면, 양이온 교환 수지, 감글류 펄프, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 라우릴 설페이트 조합 전분 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에서 제공되는 몇몇 실시양태에서, 붕해제는 천연 전분, 전호화 전분, 나트륨 전분, 메틸결정질 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 크로스카멜로스, 크로스카멜로스 나트륨, 가교결합된 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 가교결합된 카르복시메틸셀룰로스, 가교결합된 크로스카멜로스, 가교결합된 전분, 예를 들면, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교결합된 중합체, 예를 들면, 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 점토, 또는 검으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에서 제공되는 몇몇 실시양태에서, 붕해제는 크로스카멜로스 나트륨이다.

[0408] 결합제는 고체 경구 제형 제제에 응집력을 부여한다: 분말 충전 캡슐 제제의 경우, 결합제는 연질 또는 경질 셀 캡슐 내에 충전될 수 있는 플러그 형성을 돕고, 정제 제제의 경우, 결합제는 압축 후 정제가 손상되지 않도록 보장하고 압축 또는 충전 단계 전에 블렌드 균일성을 보장하는 데 도움이 된다. 본원에 기재된 고체 제형에서 결합제로서 사용하기에 적합한 물질은 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스(예를 들면, 메토셀(Methocel)<sup>®</sup>), 하이드록시프로필메틸셀룰로스(예를 들면, 히프로멜로스 USP 파마코트(Pharmacoat)-603, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(아퀴에이트(Aquate) HS-LF 및 HS), 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스(예를 들면, 클루셀(Klucel)<sup>®</sup>), 에틸셀룰로스(예를 들면, 에토셀(Ethocel)<sup>®</sup>) 및 미세결정질 셀룰로스(예를 들면, 아비셀<sup>®</sup>), 미세결정질 텍스트로스, 아밀로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 폴리사카라이드 산, 벤토나이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체, 크로스포비돈, 포비돈, 전분, 전호화 전분, 트라가칸트, 텍스트린, 당, 예를 들면 수크로스(예를 들면, 디팍(Dipac)<sup>®</sup>), 글루코오스, 텍스트로스, 당밀, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨(예를 들면, 자일리탑(Xylitab)<sup>®</sup>), 락토스, 천연 또는 합성 검, 예를 들면, 아카시아, 트라가칸트, 가티 검, 이사폴 겹질의 점액, 전분, 폴리비닐피롤리돈(예를 들면, 포비돈(Povidone)<sup>®</sup> CL, 콜리돈(Kollidon)<sup>®</sup> CL, 폴리플라스돈(Polyplasdone)<sup>®</sup> XL-10 및 포비돈<sup>®</sup> K-12), 낙엽송 아라보갈락탄, 비검<sup>®</sup>, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 나트륨 알기네이트 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0409] 일반적으로, 분말 충전 젤라틴 캡슐 제제에는 20-70% 수준의 결합제가 사용된다. 정제 제제의 결합제 사용량 수준은 직접 압축, 습식 과립화, 롤러 압축 또는 기타 부형제, 예를 들면, 그 자체가 중간 결합제로서 기능할 수 있는 충전제의 사용 여부에 따라 달라진다. 당업자는 제제에 대한 결합제 수준을 결정할 수 있지만, 정제 제제

에서 최대 70%의 결합제 사용 수준이 일반적이다.

- [0410] 본원에 기재된 고체 제형에 사용하기에 적합한 활택제 또는 유동화제는 스테아르산, 수산화칼슘, 탈크, 옥수수 전분, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예를 들면 칼슘, 마그네슘, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연, 왁스, 스테아로웨트(Stearowet)<sup>®</sup>, 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 예를 들면, 카르보왁스(Carbowax)<sup>™</sup>, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, 프로필렌 글리콜, 나트륨 올리에이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 벤조에이트, 마그네슘 또는 나트륨 라우릴 설페이트 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에서 제공되는 몇몇 실시양태에서, 활택제는 스테아르산, 수산화칼슘, 탈크, 옥수수 전분, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연 및 왁스로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 출원에서 제공되는 몇몇 실시양태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이다.
- [0411] 본원에 기재된 고체 제형에 사용하기에 적합한 희석제는 당(락토스, 수크로스 및 텍스트로스 포함), 폴리사카라이드(덱스트레이트 및 말토덱스트린 포함), 폴리올(만니톨, 자일리톨 및 소르비톨 포함), 사이클로덱스트린 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에서 제공되는 몇몇 실시양태에서, 희석제는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 덱스트레이트, 말토덱스트린, 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 사이클로덱스트린, 인산칼슘, 황산칼슘, 전분, 개질 전분, 미세결정질 셀룰로스, 마이크로셀룰로스, 및 탈크로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에서 제공되는 몇몇 실시양태에서, 희석제는 미세결정질 셀룰로스이다.
- [0412] 용어 "비수용성 희석제"는 인산칼슘, 황산칼슘, 전분, 개질 전분, 미세결정질 셀룰로스, 마이크로셀룰로스(예를 들면, 약 0.45 g/cm<sup>3</sup>의 밀도를 가짐, 예를 들면, 아비셀, 분말 셀룰로스) 및 탈크와 같은 약학 제제에 전형적으로 사용되는 화합물을 나타낸다.
- [0413] 본원에 기재된 고체 제형에 사용하기에 적합한 습윤제는, 예를 들면, 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올리에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 4차 암모늄 화합물(예를 들면, 폴리쿼트(Polyquat) 10<sup>®</sup>), 나트륨 올리에이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 스테아르산마그네슘, 나트륨 도큐세이트, 트리아세틴, 비타민 E TPGS 등을 포함한다.
- [0414] 본원에 기재된 고체 제형에 사용하기에 적합한 계면활성제는, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트, 소르비탄 모노올리에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트, 폴리소르베이트, 폴록사머, 담즙산 염, 글리세릴 모노스테아레이트, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체, 예를 들면, 플루로닉(Pluronic)<sup>®</sup>(BASF) 등을 포함한다. 본원에서 제공되는 몇몇 실시양태에서, 계면활성제는 나트륨 라우릴 설페이트, 소르비탄 모노올리에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트, 폴리소르베이트, 폴록사머, 담즙산 염, 글리세릴 모노스테아레이트, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에서 제공되는 몇몇 실시양태에서, 계면활성제는 나트륨 라우릴 설페이트이다.
- [0415] 본원에 기재된 고체 제형에 사용하기에 적합한 현탁제는 폴리비닐피롤리돈, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들면, 분자량이 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400일 수 있는 폴리에틸렌글리콜, 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시-프로필메틸셀룰로오스, 폴리소르베이트-80, 하이드록시에틸셀룰로오스, 알긴산나트륨, 검, 예를 들면, 트라가칸트 검 및 아카시아 검, 구아 검, 잔탄 검을 포함하는 잔탄, 당, 셀룰로오스계 물질, 예를 들면, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리메톡시화 소르비탄 모노라우레이트, 폴리메톡시화 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0416] 본원에 기재된 고체 제형에 사용하기에 적합한 향산화제는, 예를 들면, 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산나트륨 및 토코페롤을 포함한다.
- [0417] 본원에 기재된 고체 제형에 사용되는 첨가제들 사이에는 상당한 중복이 있음을 이해하여야 한다. 따라서, 상기 열거된 첨가제는 본원에 기재된 고체 제형에 포함될 수 있는 첨가제 유형을 단지 예시하는 것으로서 제한하는 것은 아닌 것으로 간주되어야 한다. 이러한 첨가제의 양은 원하는 특정 특성에 따라 당업자에 의해 용이하게 결

정될 수 있다.

**방법**

[0418]

[0419]

몇몇 실시양태에서, 암을 치료하는 방법으로서, 암의 치료가 필요한 개체에게 본원에 기재된 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 방법이 기재된다. 몇몇 실시양태에서, 암을 치료하는 방법으로서, 암의 치료가 필요한 개체에게 본원에 기재된 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 암은 EGFR/Erb-B2의 과발현 또는 EGFR/Erb-B2의 돌연변이를 특징으로 하는 방법이 기재된다. 몇몇 실시양태에서, 암을 치료하는 방법으로서, 암의 치료가 필요한 개체에게 본원에 기재된 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 암은 EGFR/Erb-B2의 돌연변이를 특징으로 하는 방법이 기재된다. 몇몇 실시양태에서, 암을 치료하는 방법으로서, 암의 치료가 필요한 개체에게 본원에 기재된 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 암은 EGFR/Erb-B2의 돌연변이를 특징으로 하는 방법이 기재된다. 몇몇 실시양태에서, 암을 치료하는 방법으로서, 암의 치료가 필요한 개체에게 본원에 기재된 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 암은 엑손 20 삽입을 포함하는 방법이 기재된다. 몇몇 실시양태에서, 암을 치료하는 방법으로서, 암의 치료가 필요한 개체에게 본원에 기재된 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 암은 폐암인 방법이 기재된다. 몇몇 실시양태에서, 암을 치료하는 방법으로서, 암의 치료가 필요한 개체에게 본원에 기재된 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 암은 비소세포 폐암인 방법이 기재된다.

[0420]

**투여 방법 및 치료 섭생**

[0421]

몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물은 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이의 억제로부터 이득을 얻을 질환 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물은 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이의 억제로부터 이득을 얻을 암의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용된다. 추가로, 이러한 치료가 필요한 개체에서 본원에 기재된 임의의 질환 또는 병태를 치료하는 방법은 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 용매화물을 함유하는 약학 조성물을 치료적 유효량으로 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0422]

몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물을 함유하는 조성물은 예방적, 치료적, 또는 유지 치료를 위하여 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물을 함유하는 조성물은 치료적 적용을 위하여 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (III)의 화합물을 함유하는 조성물은 예방적 적용을 위하여 투여된다.

[0423]

치료적 적용에서, 조성물은 이미 질환 또는 병태를 앓고 있는 환자에게, 질환 또는 병태의 증상을 치유하거나 적어도 부분적으로 정지시키는데 충분한 양으로 투여된다. 이러한 사용에 효과적인 양은 질환 또는 병태의 중증도 및 경과, 이전의 치료법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 따라 좌우될 것이다.

[0424]

예방적 적용에서, 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물은 질환, 장애, 또는 병태에 취약하거나 이의 위험이 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방적 유효량 또는 용량"으로 정의된다. 이러한 사용에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 좌우된다. 환자에서 사용되는 경우, 이러한 사용을 위한 유효량은 질환, 장애, 또는 병태의 중증도 및 경과, 이전의 치료법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 따라 좌우될 것이다.

[0425]

환자의 병태가 개선되지 않는 경우, 의사의 재량에 따라 화합물의 투여는 환자의 질환 또는 병태의 증상을 완화시키거나 그렇지 않으면 제어 또는 제한하기 위하여 환자의 일생의 기간 전체를 포함하여, 만성적으로, 즉, 연장된 시간 기간 동안 투여될 수 있다.

[0426]

일단 환자의 병태의 개선이 발생된 후, 필요한 경우, 유지 용량이 투여된다. 후속적으로, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 다는 증상과 상관적 요소로서 개선된 질환, 장애, 또는 병태가 유지되는 수준으로 감소될 수 있다. 그러나, 환자는 임의의 증상 재발에 따라 장기적으로 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.

- [0427] 이러한 양에 상응할 것인 주어진 제제의 양은 특정 화합물, 질환 또는 병태 및 이의 중증도, 치료가 필요한 대상체 또는 숙주의 정체성(예를 들면, 체중)과 같은 인자에 따라 다양할 것이지만, 그럼에도 불구하고, 예를 들면, 투여되는 특정한 제제, 투여 경로, 치료되는 질환, 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 포함하는, 환자를 둘러싼 특정한 상황에 따라 현장에서 인식된 방식으로 결정될 수 있다. 그러나, 일반적으로 성인 인간 치료에 이용되는 용량은 전형적으로 일당 약 0.02 - 약 5000 mg, 몇몇 실시양태에서, 일당 약 1 - 약 1500 mg의 범위일 것이다. 요구되는 용량은 단일 용량 또는 동시에(또는 짧은 기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량으로, 예를 들면, 하루에 2, 3, 4개 또는 그 초과와 하위 용량으로 편리하게 제시될 수 있다.
- [0428] 본원에 기재된 약학 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 제형일 수 있다. 단위 제형에서, 제제는 하나 이상의 화합물의 적절한 양을 함유하는 단위 용량으로 분할된다. 단위 투여량은 개별적인 양의 제제를 포함하는 패키지 형태일 수 있다. 비제한적인 예는 포장된 정제 또는 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 내의 분말이다. 수성 현탁액 조성물은 단일 용량의 재밀봉 불가능한 용기에 포장될 수 있다. 대안적으로, 다중 용량 재밀봉 가능한 용기가 사용될 수 있으며, 이 경우 조성물에 보존제를 포함하는 것이 일반적이다. 단지 예로서, 비경구 주사용 제제는 앰플 또는 다중 용량 용기를 포함하지만 이에 한정되지 않는 단위 제형으로 제공될 수 있다.
- [0429] 상기 치료 섭생의 독성 및 치료 효과는 LD<sub>50</sub>(집단의 50%에 대해 치사적인 용량) 및 ED<sub>50</sub>(집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량)의 결정을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌, 세포 배양액 또는 실험 동물에서 표준 약학 과정에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이며, 이것은 LD<sub>50</sub>과 ED<sub>50</sub> 사이의 비율로 표현할 수 있다. 세포 배양물 분석 및 동물 연구에서 얻은 데이터는 인간에서 사용하기 위한 투여량 범위를 설정하기 위해 사용할 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 최소의 독성으로 ED<sub>50</sub>을 포함하는 순환 농도 범위 내인 것이 바람직하다. 투여량은 사용되는 제형 및 사용되는 투여 경로에 따라 상기 범위 내에서 달라질 수 있다.
- [0430] **키트/제조 물품**
- [0431] 본원에 기재된 치료 목적의 사용 방법에 사용하기 위해, 키트 및 제조 물품이 또한 본원에 기재된다. 이러한 키트는 캐리어, 패키지, 또는 하나 이상의 용기, 예를 들면, 바이알, 튜브 등을 수용하도록 구획화된 용기를 포함하며, 각각의 용기(들)는 본원에 기재된 방법에 사용되는 개별 요소 중 하나를 포함한다. 적합한 용기는, 예를 들면, 병, 바이알, 주사기 및 시험관을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 형성된다.
- [0432] 본원에서 제공되는 제조 물품은 포장 재료를 포함한다. 의약품 포장에 사용하기 위한 포장 재료는, 예를 들면, 미국 특허 제5,323,907호를 포함한다. 약학적 포장 재료의 예는 블리스터 팩, 병, 튜브, 백, 용기, 병, 및 선택된 제제 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 포장 재료를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0433] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 조성물은 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 제형을 함유할 수 있는 패키지 또는 디스펜서 장치에 제공된다. 본원에 기재된 화합물 또는 조성물은 단독으로 포장되거나, 다른 화합물 또는 다른 성분 또는 첨가제와 함께 포장된다. 몇몇 실시양태에서, 패키지는 약학 조성물의 성분 중 하나 이상으로 충전된 하나 이상의 용기를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 패키지는 금속 또는 플라스틱 포일, 예를 들면, 블리스터 팩을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 패키지 또는 디스펜서 장치는 신생물성 질환을 치료하기 위한 화합물 또는 조성물을 투여하기 위한 투여 설명서와 같은 투여 설명서를 수반한다. 몇몇 실시양태에서, 패키지 또는 디스펜서에는 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에서 규정한 형식으로 용기와 결합된 주의사항이 함께 제공되며, 상기 주의사항은 인체 또는 수의학적 투여를 위한 약물 형태에 대한 상기 기관의 승인을 반영하는 것이다. 몇몇 실시양태에서, 이러한 주의사항은, 예를 들면, 처방 약물에 대해 미국 식품의약국(FDA)에 의해 승인된 라벨링, 또는 승인된 제품 삽입물이다. 몇몇 실시양태에서, 상용성의 약학적 담체 내에 제제화된 본원에서 제공되는 화합물을 포함하는 조성물이 제조되고, 적합한 용기에 배치되고, 지시된 병태의 치료를 위해 라벨링된다.
- [0434] 키트는 일반적으로 내용물을 나열하는 라벨 및/또는 사용 설명서, 및 사용 설명서가 있는 패키지 삽입물을 포함한다. 또한, 일반적으로 설명서들의 세트도 포함될 것이다.
- [0435] 하나의 실시양태에서, 라벨은 용기 상에 존재하거나 용기와 결합되어 있다. 하나의 실시양태에서, 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 기타 문자가 용기 자체에 부착, 성형 또는 에칭되는 경우, 라벨은 용기 상에 존재하고;

라벨이 용기를 유지하는 수용기 또는 캐리어 내에 존재하는 경우, 라벨은, 예를 들면, 패키지 삽입물로서 용기와 결합된다. 하나의 실시양태에서, 라벨은 내용물이 특정 치료 적용을 위해 사용될 것임을 표시하기 위해 사용된다. 라벨은 또한 본원에 기재된 방법에서와 같이 내용물의 사용 지시를 나타낸다.

[0436] 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 본원에서 제공되는 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 제형을 함유하는 팩 또는 디스펜서 장치에 제공된다. 예를 들면, 팩에는 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 포일이 포함되어 있다. 하나의 실시양태에서, 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여 설명서가 포함된다. 하나의 실시양태에서, 팩 또는 디스펜서는 또한, 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에서 규정한 형식으로 용기와 결합된 주의사항이 함께 제공되며, 상기 주의사항은 인체 또는 수의학적 투여를 위한 약물 형태에 대한 상기 기관의 승인을 반영하는 것이다. 이러한 주의사항은, 예를 들면, 처방 약물에 대해 미국 식약청(FDA)에 의해 승인된 라벨링, 또는 승인된 제품 삽입물이다. 하나의 실시양태에서는, 적합한 약학적 담체 내에 제제화된 본원에서 제공되는 화합물을 포함하는 조성물이 제조되고, 적합한 용기에 배치되고, 지시된 병태의 치료를 위해 라벨링된다.

[0437] **실시예**

[0438] **약어 목록**

[0439] 본 발명의 기재 전반에 걸쳐 사용되는 바와 같이, 달리 표시되지 않는 한, 하기 약어는 다음 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다:

[0440] ACN 또는 MeCN 아세토니트릴

[0441] Bn 벤질

[0442] BOC 또는 Boc *tert*-부틸 카바메이트

[0443] *t*-Bu *tert*-부틸

[0444] Cy 사이클로헥실

[0445] DCE 디클로로에탄( $C_1H_2CH_2Cl$ )

[0446] DCM 디클로로메탄( $CH_2Cl_2$ )

[0447] DIPEA 또는 DIEA 디이소프로필에틸아민

[0448] DMAP 4-(*N,N*-디메틸아미노)피리딘

[0449] DMF 디메틸포름아미드

[0450] DMA *N,N*-디메틸아세트아미드

[0451] DMSO 디메틸설폭사이드

[0452] eq 또는 equiv 당량(들)

[0453] Et 에틸

[0454] Et<sub>2</sub>O 디에틸 에테르

[0455] EtOH 에탄올

[0456] EtOAc 에틸 아세테이트

[0457] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0458] Me 메틸

[0459] MeOH 메탄올

[0460] MS 질량 분광학

[0461] GC 기체 크로마토그래피

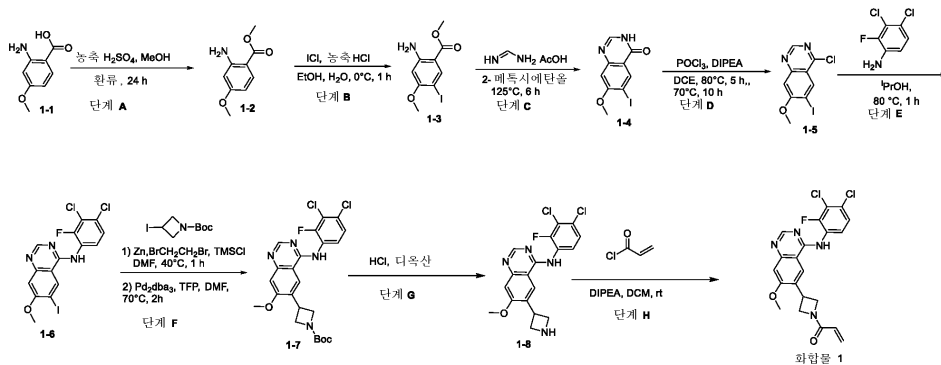
[0462] h 또는 hr 시간(들)

- [0463] KF 칼 피서
- [0464] min 분
- [0465] MsOH 메탄설폰산
- [0466] NMR 핵 자기 공명
- [0467] RP-HPLC 역상 고성능 액체 크로마토그래피
- [0468] RT 또는 r.t. 실온
- [0469] TFA 트리플루오로아세트산
- [0470] THF 테트라하이드로푸란
- [0471] TLC 박층 크로마토그래피
- [0472] V 부피

[0473] **I. 화학적 합성**

[0474] 달리 명시되지 않는 한, 시약 및 용매는 상업적 공급업체로부터 공급받은 상태로 사용되었다. 수분 및/또는 산소에 민감한 합성 변형을 위해 무수 용매 및 오븐 건조된 유리 제품이 사용되었다. 수율은 최적화되지 않았다. 반응 시간은 대략적인 것이며, 최적화되지 않았다. 컬럼 크로마토그래피 및 박층 크로마토그래피(TLC)는 달리 명시되지 않는 한 실리카 겔에서 수행되었다.

[0475] **실시예 1: 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아세트딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 1)의 제조**



[0476]

[0477] 단계 A: MeOH(500 mL) 중의 2-아미노-4-메톡시벤조산(50 g, 0.3 mol)의 용액에 농축 황산(50 mL)을 0°C에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물은 2일 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. MeOH를 진공하에 제거하고, 잔류물을 물(1 L)에 부었다. pH > 8이 될 때까지 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>을 교반하에 가하였다. 수득된 혼합물을 EtOAc(3 x 1 L)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(500 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 EA/PE = 5:1로 용리되는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-아미노-4-메톡시벤조에이트(45.6 g, 84% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>HNMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78(d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.23(dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.10(d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.62(br. s., 2 H), 3.83(s, 3 H), 3.78(s, 3 H); LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 182.0.

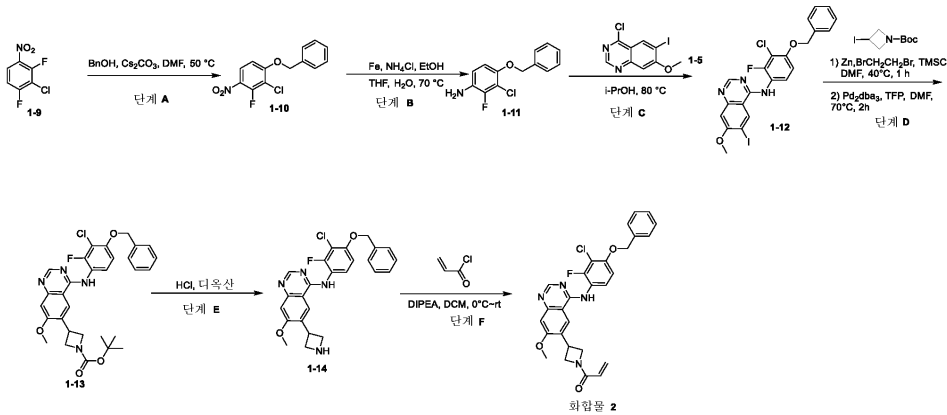
[0478] 단계 B: 메틸 2-아미노-4-메톡시벤조에이트(45.6 g, 252 mmol)를 EtOH(350 mL), H<sub>2</sub>O(450 mL) 및 농축 HCl(22 mL) 중에 용해시켰다. 농축 HCl 40 mL 및 H<sub>2</sub>O 140 mL 중의 ICl(45 g, 277 mmol)의 용액을 5°C에서 교반하에 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 침전물을 여과하여 미정제 화합물을 수득하였다. 미정제 화합물을 EA(500 mL) 중에 용해시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척하였다. 유기층을 진공하에 농축하고, 잔류물을 PE/EA = 4:1로 용리되는 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-아미노-5-요오도-4-메톡시벤조에이트(58.1 g, 75%)를 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.99(s, 1 H), 6.85(br. s., 2

H), 6.38(s, 1 H), 3.79(s, 3 H), 3.75(s, 3 H). LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 308.1$ .

- [0479] 단계 C: 2-메톡시에탄올(200 mL) 중의 메틸 2-아미노-5-요오도-4-메톡시벤조에이트(58.1 g, 189.3 mmol) 및 포름아미딘 아세테이트(59 g, 567.7 mmol)의 혼합물을 125°C로 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물에 물(300 mL)을 가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하였다. 고체를 EtOAc(200 mL)로 분쇄하고, 여과하고, 건조시켜 6-요오도-7-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(54 g, 95% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 303.1$ .
- [0480] 단계 D:  $\text{SOCl}_2$ (500 mL) 중의 6-요오도-7-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온(54 g, 178.8 mmol)의 용액에 DMF(1 mL)를 가하였다. 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 진공하에 농축하고, 잔류물을 건조시켜 4-클로로-6-요오도-7-메톡시퀴나졸린(57 g, 99% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 321.07$ .
- [0481] 단계 E: *i*PrOH(500 mL) 중의 4-클로로-6-요오도-7-메톡시퀴나졸린(57 g, 178 mmol) 및 3,4-디클로로-2-플루오로아닐린(32 g, 178 mmol)의 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 침전물을 여과하였다. 여과액 케이크를 *i*PrOH로 세척하고, 건조시켜 미정제 화합물을 수득하고, 이를 EtOAc로 분쇄하여 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-요오도-7-메톡시퀴나졸린-4-아민(76.5 g, 92.8 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12.04(br. s., 1 H), 9.44(s, 1 H), 8.92(s, 1 H), 7.68(dd,  $J = 1.5, 8.9$  Hz, 1 H), 7.61(dd,  $J = 7.6, 8.7$  Hz, 1 H), 7.42(s, 1 H), 4.06(s, 3 H). LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 463.9$ .
- [0482] 단계 F: 무수 DMF(20 mL) 중의 Zn(950 mg, 14.83 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시켰다. DMF(5 mL) 중의 1,2-디브로모에탄(183 mg, 0.98 mmol)을 실온에서 혼합물에 가하였다. 혼합물을 70°C에서 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각하였다. 트리메틸 클로로실란(106 mg, 0.98 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. DMF(10 mL) 중의 tert-부틸 3-요오도아세티딘-1-카복실레이트(3.50 g, 12.36 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하면서 40°C로 가열하여 (1-(tert-부톡시카보닐)아세티딘-3-일)아연(II) 요오다이드를 수득하고, 이를 임의의 정제 및 후처리 없이 사용하였다.
- [0483] DMF 중의 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-요오도-7-메톡시퀴나졸린-4-아민(1.5 g, 4.12 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75 mg, 0.08 mmol), TFP(20 mg, 0.08 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시키고, 실온에서 교반하였다. (1-(tert-부톡시카보닐)아세티딘-3-일)아연(II) 요오다이드의 용액을 적가한 다음, 반응 혼합물을 70°C로 가열하고, 2시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고,  $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq})$ 로 쉐킷하였다.  $\text{H}_2\text{O}$ (50 mL)을 가하고, 혼합물을 EA로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EA)로 정제하여 tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아세티딘-1-카복실레이트(1.2 g, 75% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 493.2$ .
- [0484] 단계 G: DCM(10 mL) 중의 tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아세티딘-1-카복실레이트(500 mg, 1.01 mmol)의 용액을 트리플루오로아세트산에 천천히 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응을 진공하에 농축하여 6-(아세티딘-3-일)-N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민(398 mg, 99% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 393.2$ .
- [0485] 단계 H: DCM(30 mL) 중의 6-(아세티딘-3-일)-N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민(398 mg, 1.01 mmol)의 용액에 DIPEA(261 mg, 2.02 mmol), 아크릴로일 클로라이드(90 mg, 1.01 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 쉐킷하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ )로 정제하여 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아세티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 1)을 백색 고체(162 mg, 37% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 447.0, 449.0$ .  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.94(s, 1 H), 8.46(s, 1 H), 8.37(s, 1 H), 7.65 - 7.54(m, 2 H), 7.24(s, 1 H), 6.36(dd,  $J = 16.8, 10.4$  Hz, 1 H), 6.13(dd,  $J = 16.8, 2.4$  Hz, 1 H),

5.69(dd,  $J = 10.4, 2.4$  Hz, 1 H), 4.69(t,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 4.34(d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 4.28(dd,  $J = 8.4, 6.6$  Hz, 1 H), 4.22 - 4.13(m, 1 H), 3.96(s, 3 H).

[0486] **실시예 2: 1-(3-(4-((4-(벤질옥시)-3-클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 2)의 제조**



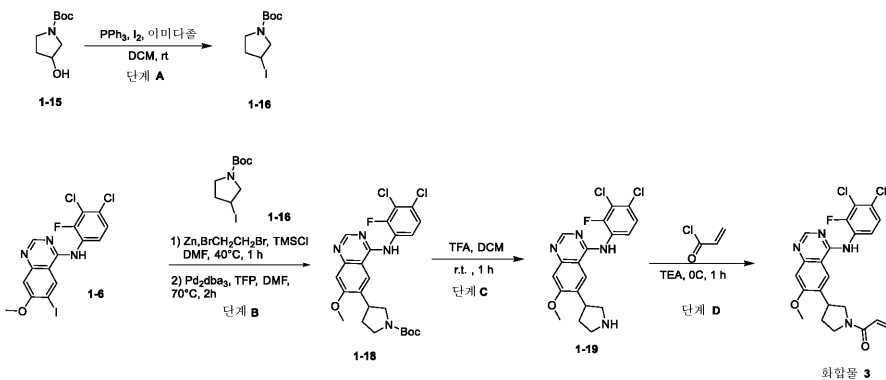
[0487]

[0488] 단계 A: DMF(15 mL) 중의 2-클로로-1,3-디플루오로-4-니트로벤젠(970 mg, 4 mmol) 및 페닐메탄올(600 mg, 4.4 mmol)의 용액에  $K_2CO_3$ (1.33 g, 8 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다.  $H_2O$ 를 가하고, 혼합물을 EA로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 컬럼(PE 100%)으로 정제하여 1-(벤질옥시)-2-클로로-3-플루오로-4-니트로벤젠(660 mg, 47% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0489] 단계 B: THF/EtOH/ $H_2O$ (2:2:1, 15 mL) 중의 1-(벤질옥시)-2-클로로-3-플루오로-4-니트로벤젠(560 mg, 2 mmol), Fe(1.1 g, 20 mmol)의 현탁액에  $NH_4Cl$ (1 g, 20 mmol)을 가하였다. 혼합물을 70°C로 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여과하고, MeOH로 세척하였다. 유기 용액을 농축하여 4-(벤질옥시)-3-클로로-2-플루오로아닐린(400 mg, 80% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z):  $[M + H]^+ = 252.1$ .

[0490] 단계 C, D, E, F를 실시예 1 단계 E, F, G, H에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 1-(3-(4-((4-(벤질옥시)-3-클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 2)을 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z):  $[M + H]^+ = 519.1$ .  $^1H$  NMR(400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.68(s, 1 H), 8.39(s, 1 H), 8.36(s, 1 H), 7.60(dd,  $J = 9.1, 6.0$  Hz, 1 H), 7.32(t,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 7.25 - 7.06(m, 6 H), 6.38(dd,  $J = 17.0, 10.3$  Hz, 1 H), 6.14(dd,  $J = 17.0, 2.2$  Hz, 1 H), 5.69(dd,  $J = 10.3, 2.2$  Hz, 1 H), 4.91(s, 2 H), 4.68(t,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 4.42 - 4.09(m, 4 H), 3.95(s, 3 H).

[0491] **실시예 3: 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 3)의 제조**



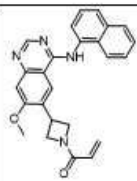
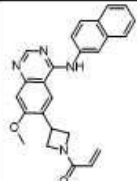
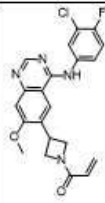
[0492]

[0493] 단계 A: THF 중의 tert-부틸 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(1.87 g, 10 mmol), 이미다졸(1.02 g, 15 mmol),  $PPh_3$ (2.91 g, 11.1 mmol)의 혼합물에  $I_2$ (2.82 g, 11.1 mmol)를 0°C에서 나누어 가하였다. 첨가 후, 혼합

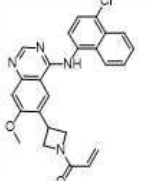
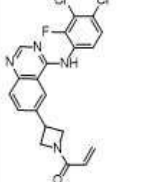
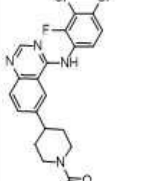
물을 실온으로 가열하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 1% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(aq)로 켄칭하고, EA로 추출하였다. 조합된 유기층을 진공하에 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 3-요오도피롤리딘-1-카복실레이트(2.4 g, 99% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M -55]<sup>+</sup> = 241.8.

[0494] 단계 B, C, D를 실시예 1 단계 F, G, H에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 3)을 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 461.2, 463.2. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.92(d, J = 24.4 Hz, 1H), 8.45(s, 1 H), 8.32(d, J = 10.0 Hz, 1 H), 7.59(s, 2 H), 7.24(s, 1 H), 6.70-6.56(m, 1 H), 6.23-6.10(m, 1 H), 5.74-5.62(m, 1 H), 4.20-4.07(m, 1 H), 3.99(s, 3 H), 3.85 - 3.75(m, 1 H), 3.73-3.61(m, 1 H), 3.57 - 3.38(m, 2 H), 2.36 - 2.24(m, 1 H), 2.23 - 2.08(m, 1 H).

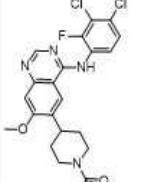
[0495] 실시예 4-10을 실시예 1-3에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

실시예 번호	IUPAC 명칭	화합물 구조	염	화합물 특성화
4	1-(3-(7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일아미노)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 411.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.55 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.11 - 8.01 (m, 2 H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.66-7.57 (m, 4 H), 7.26 (s, 1 H), 6.37 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.73 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.41 - 4.31 (m, 3 H), 4.27 - 4.20 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H).
5	1-(3-(7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일아미노)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 411.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.27 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.09 - 7.90 (m, 3 H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.64 - 7.50 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 6.38 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.15 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.71 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.72 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.46 - 4.29 (m, 3 H), 4.25-4.20 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H).
6	1-(3-(4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 413.1 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.82 (br s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.02-7.99 (m, 1 H), 7.69-7.53 (m, 1 H), 7.55 (t, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.37 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.71 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.38-4.32 (m, 2), 4.31-4.27 m, 1 H), 4.21 - 4.16 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H).

[0496]

7	1-(3-(4-((4-클로로나프탈렌-1-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+1] <sup>+</sup> = 445.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.53 (br s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.79 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.70-7.65 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 6.38 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.74 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.42 - 4.27 (m, 3 H), 4.24 (dd, J = 14.1, 7.7 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H).
8	1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 416.9, 418.9. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.09 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 14.1 Hz, 2 H), 7.85 (dd, J = 23.2, 8.4 Hz, 2 H), 7.60 (s, 2 H), 6.39 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.16 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.71 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.73 (t, 1 H), 4.50 - 4.27 (m, 2 H), 4.26 - 4.07 (m, 2 H).
9	1-(4-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 445.1, 447.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.02 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.92 - 7.70 (m, 2 H), 7.59 (s, 2 H), 6.88 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 4.25 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 3.22 (t, J = 12.3 Hz, 1 H), 3.03 (t, J = 11.9 Hz, 1 H), 2.77 (t, J = 12.5 Hz, 1 H), 2.02 - 1.89 (m, 2 H), 1.74 - 1.55 (m, 2 H).

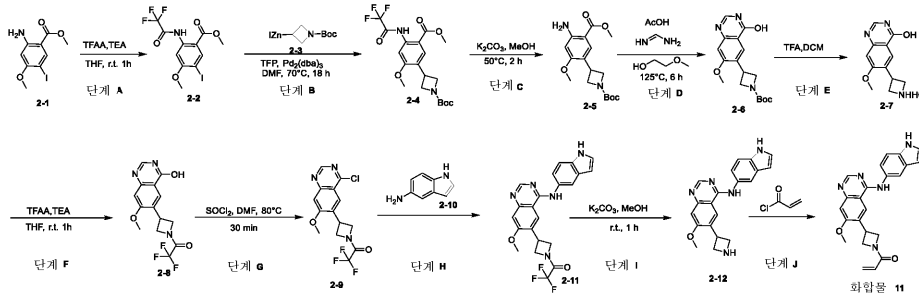
[0497]

10	1-(4-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+1] <sup>+</sup> = 475.2, 477.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.86 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.58 (s, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 6.88 (dd, J = 16.6, 10.4 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 4.24 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.28-3.19 (m, 2 H), 2.77 (t, J = 12.8 Hz, 1 H), 1.89 (t, J = 9.1 Hz, 2 H), 1.71-1.59 (m, 2 H).
----	---	---	----	---

[0498]

[0499]

실시예 11: 1-(3-(4-((1H-인돌-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 11)의 제조



[0500]

[0501]

단계 A: THF(100 mL) 중의 메틸 2-아미노-5-요오도-4-메톡시벤조에이트(5 g, 16.3 mmol), TEA(3.5 mL, 24 mmol)의 용액에 THF(10 mL) 중의 TFAA(3.8 g, 17.9 mmol)의 용액을 10분 동안 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 그 다음, 용매를 증발시키고, 컬럼 크로마토그래피(PE/EA=8:1)로 정제하여 메틸 5-요오도-4-메톡시-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)벤조에이트(5.4 g, 84% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 404.2.

[0502]

단계 B: 무수 DMF(50 mL) 중의 Zn(2.9 g, 44.64 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시키고, DMF(5 mL) 중의 1,2-디브로모에탄(668 mg, 3.57 mmol)을 실온에서 가하고, 혼합물을 70°C에서 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각하였다. 그 다음, 트리메틸 클로로실란(386 mg, 3.57 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. DMF(20 mL) 중의 tert-부틸 3-요오도아제티딘-1-카복실레이트(10.53 g, 37.2 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하여 40°C로 가열하여 (1-(tert-부톡시카보닐)아제티딘-3-일)아연(II) 요오다이드를 수득하고, 임의의 정제 및 후처리 없이 수득된 Zn 시약을 사용한다.

[0503]

DMF(60 mL) 중의 메틸 5-요오도-4-메톡시-2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)벤조에이트(5 g, 12.4 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(227 mg, 12.4 mmol), 및 TFP(115 mg, 0.25 mmol)의 용액에 (1-(tert-부톡시카보닐)아제티딘-3-일)아연(II) 요오다이드(74 mL, 37.2 mmol)를 가하였다. 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 N<sub>2</sub>하에 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl로 킨칭하고, EtOAc(100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 tert-부틸 3-(2-메톡시-5-(메톡시카보닐)-4-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)페닐)아제티딘-1-카복실레이트(3.4 g, 64% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M-55]<sup>+</sup> = 377.1.

[0504]

단계 C: MeOH(70 mL) 중의 tert-부틸 3-(2-메톡시-5-(메톡시카보닐)-4-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)페닐)아제티딘-1-카복실레이트(1.7 g, 3.94 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.7 g, 19.68 mmol)의 혼합물을 50°C에서 5시간 동안 교반하였다. 농축한 후, 잔류물을 EtOAc 및 H<sub>2</sub>O 중에 용해시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 tert-부틸 3-(4-아미노-2-메톡시-5-(메톡시카보닐)페닐)아제티딘-1-카복실레이트(0.9 g, 69% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 337.2.

[0505]

단계 D: 2-메틸리엔올(12 mL) 중의 tert-부틸 3-(4-아미노-2-메톡시-5-(메톡시카보닐)페닐)아제티딘-1-카복실레이트(1.8 g, 5.36 mmol), 포름아미딘 아세테이트(1.7 g, 16.34 mmol)의 혼합물을 125°C에서 6시간 동안 N<sub>2</sub>하에 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 물로 세척하고, 고체를 여과하고, 건조시켜 tert-부틸 3-(4-하이드록시-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트(1.7 g, 94% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 332.2.

[0506]

단계 E: DCM(20 mL) 중의 tert-부틸 3-(4-하이드록시-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트(1.7 g, 5.1 mmol)의 용액에 TFA(10 mL)를 0°C에서 가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 농축한 후, 미정제 화합물(1.2 g, 100% 수율)을 임의의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 232.2.

[0507]

단계 F: DCM(50 mL) 중의 6-(아제티딘-3-일)-7-메톡시퀴나졸린-4-올 하이드로클로라이드(1.2 g, 5.11 mmol) 및 TEA(4.8 g, 76.59 mmol)의 용액에 DCM(5 mL) 중의 TFAA(7.7 g, 30.63 mmol)를 0°C에서 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔(100% EA)에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2,2,2-트리플루오로-1-(3-(4-하이드록시-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)에탄-1-올(1.6 g, 94 수율)을 갈

색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 328.1.

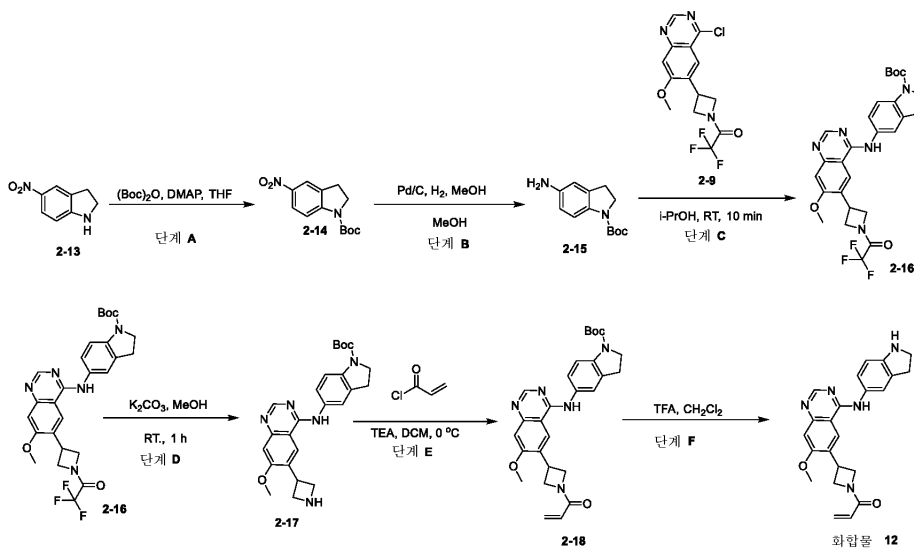
[0508] 단계 G: SOCl<sub>2</sub>(12 mL) 및 DMF(2 방울) 중의 2,2,2-트리플루오로-1-(3-(4-하이드록시-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)에탄-1-온(500 mg, 1.53 mmol)의 혼합물을 80°C에서 30분 동안 교반하였다. 농축한 후, 잔류물(529 mg, 100% 수율)을 임의의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 346.2.

[0509] 단계 H: i-PrOH(4 mL) 중의 1-(3-(4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온(150 mg, 0.43 mmol) 및 1H-인돌-5-아민(57 mg, 0.43 mmol)의 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 1-(3-(4-((1H-인돌-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온을 감압하에 황색 고체(195 mg, 75% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 442.2.

[0510] 단계 I: MeOH(6 mL) 및 H<sub>2</sub>O(0.6 mL) 중의 1-(3-(4-((1H-인돌-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온(105 mg, 0.24 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(98 mg, 0.71 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 농축한 후, 미정제 화합물을 Prep-TLC(PE : EA = 10:1)로 정제한 다음, 원하는 생성물 6-(아제티딘-3-일)-N-(1H-인돌-5-일)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민(45 mg, 55% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 346.2.

[0511] 단계 J: DCM(1.5 mL) 중의 6-(아제티딘-3-일)-N-(1H-인돌-5-일)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민(35 mg, 0.10 mmol) 및 TEA(9.1 mg, 0.30 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드(3.9 mg, 0.10 mmol)를 0°C에서 가하였다. 반응을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 농축한 후, 혼합물을 Prep-TLC(DCM:MeOH = 10:1)로 정제하여 1-(3-(4-((1H-인돌-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 11)을 갈색 고체(5 mg, 13% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 400.1. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.31(d, J = 11.9 Hz, 2 H), 8.78(s, 1 H), 8.64(s, 1 H), 7.76(d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.50(d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.45 - 7.40(m, 1 H), 7.29 - 7.21(m, 2 H), 6.55 - 6.48(m, 1 H), 6.37(dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.14(dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.70(dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.71(t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.40 - 4.28(m, 3 H), 4.25 - 4.11(m, 1 H), 4.01(s, 3 H).

[0512] **실시예 12: 1-(3-(4-(인돌린-5-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 12)의 제조**



[0513]

[0514] 단계 A: THF(5 mL) 중의 5-니트로인돌린(200 mg, 1.22 mmol)의 용액에 (Boc)<sub>2</sub>C(531 mg, 2.44 mmol) 및 DMAP(15 mg, 0.122 mmol)를 가하였다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 농축한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 5-니트로인돌린-1-카복실레이트(250 mg, 71% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 265.2.

[0515] 단계 B: MeOH(5 mL) 중의 tert-부틸 5-니트로인돌린-1-카복실레이트(188 mg, 0.68 mmol) 및 Pd/C(20 mg)의 혼

합물을 실온에서 H<sub>2</sub>하에 2시간 동안 교반하였다. Pd/C를 감압하에 제거한 다음, 농축하여 tert-부틸 5-아미노인돌린-1-카복실레이트(166 mg, 100% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 235.2.

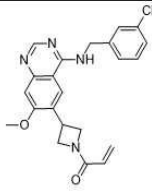
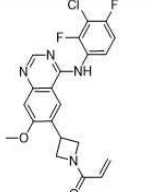
[0516] 단계 C, D, E를 실시예 11 단계 H, I, J에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 tert-부틸 5-((6-(1-아크릴로일아제티딘-3-일)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)인돌린-1-카복실레이트(**화합물 2-18**)를 수득하였다.

[0517] 단계 F: DCM(1 mL) 중의 tert-부틸 5-((6-(1-아크릴로일아제티딘-3-일)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)인돌린-1-카복실레이트(48 mg, 0.096 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 0°C에서 가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 농축한 후, 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 1-(3-(4-(인돌린-5-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(**화합물 12**)(4 mg, 10% 수율)을 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 402.2. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.15(s, 1 H), 8.80(s, 1 H), 8.57(s, 1 H), 7.42(s, 1 H), 7.30(s, 1 H), 7.25(d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.86(d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.36(dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.14(dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1 H), 5.70(dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1 H), 4.70(t, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.40 - 4.23(m, 3 H), 4.19(m, 1 H), 4.00(s, 3 H), 3.59(t, J = 8.2 Hz, 2 H), 3.06(t, J = 8.2 Hz, 2 H).

[0518] 실시예 13-16을 실시예 11 및 12에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

실시예 번호	IUPAC 명칭	화합물 구조	염	화합물 특성화
13	1-(3-(4-((4-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 393.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.72 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2 H), 7.19 - 7.05 (m, 3 H), 6.35 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.67 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.77 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.64 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.34 - 4.19 (m, 3 H), 4.14-4.10 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H).
14	1-(3-(4-((4-플루오로나프탈렌-1-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 429.1 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.04 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.62-7.54 (m, 3 H), 7.43 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.37 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.68 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.69 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.37-4.32 (m, 3 H), 4.22-4.18 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H).

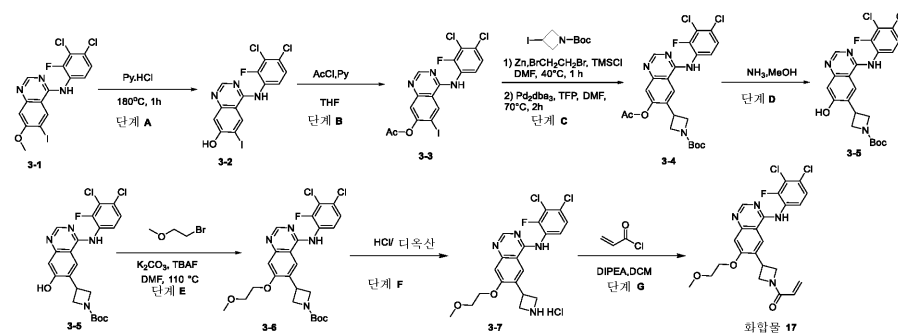
[0519]

15	1-(3-(4-((3-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 409.4. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8.74 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.40-7.29 (m, 4 H), 7.13 (s, 1 H), 6.35 (dd, <i>J</i> = 17.2, 10.3 Hz, 1 H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 17.2, 2.2 Hz, 1 H), 5.67 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2 H), 4.65 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1 H), 4.32 - 4.23 (m, 3 H), 4.15 - 4.10 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H).
16	1-(3-(4-((3-클로로-2,4-디플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		TFA	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 431.1 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 11.04 (br s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.58 - 7.69 (m, 1 H), 7.49 (td, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 17.2, 10.4 Hz, 1 H), 6.14 (dd, <i>J</i> = 17.2, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.71 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 4.40 - 4.17 (m, 4 H), 4.01 (s, 3 H).

[0520]

[0521]

**실시예 17: 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 17)의 제조**



[0522]

[0523]

단계 A: N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-요오도-7-메톡시퀴나졸린-4-아민(3.3 g, 7.11 mmol) 및 피리딘 하이드로클로라이드(38 g, 33.04 mmol)의 혼합물을 180°C~185°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하였다. H<sub>2</sub>O(50 mL)를 가한 후, EtOAc(60 mL x 4)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/4로 용리됨)로 정제하여 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-6-요오도퀴나졸린-7-올을 황색 고체(2.3 g, 72% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 449.9.

[0524]

단계 B: DCM(40 mL) 중의 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-6-요오도퀴나졸린-7-올(2.3 g, 5.10 mmol)의 용액을 0°C에서 교반한 다음, 트리에틸아민(1.15 mL, 7.69 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반한 후, 아세틸 클로라이드(486 mg, 6.19 mmol)를 적가하였다. 수득된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물(80 mL)로 켄칭하고, DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1로 용리됨)로 정제하여 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-6-요오도퀴나졸린-7-일 아세테이트를 황색 고체(1.5 g, 60%)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 491.9.

[0525]

단계 C: DMF(25 mL) 중의 활성화된 아연 분말(1.14 g, 17.50 mmol)의 용액에 1,2-디브로모에탄(220 mg, 1.18 mmol)을 가하였다. 혼합물을 0°C에서 10분 동안 N<sub>2</sub>하에 교반한 다음, 실온으로 가열하였다. 트리메틸 클로로실란(127 mg, 1.18 mmol)을 혼합물에 가한 다음, 수득된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, DMF(11 mL) 중의 tert-부틸 3-요오도아제티딘-1-카복실레이트(4.18 g, 14.77 mmol)의 용액을 20분 동안 적가하

였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각하였다. 현탁액을 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다. DMF(10 mL) 중의 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-6-요오도퀴나졸린-7-일 아세테이트 (1.7 g, 3.45 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(101 mg, 0.11 mmol) 및 트리(2-푸틸)포스핀(26 mg, 0.11 mmol)의 혼합물에 (1-(tert-부톡시카보닐)아제티딘-3-일)아연 요오다이드 용액을 가하고, 혼합물을 70℃에서 1.5시간 동안 N<sub>2</sub>하에 교반하였다. 반응이 완료된 후, NH<sub>4</sub>Cl(2 mol/L, 8 mL)을 가하여 쉐킷한 다음, EtOAc(20 mL \* 3)로 추출하고, 조합된 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1로 용리됨)로 정제하여 tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-하이드록시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트 및 tert-부틸 3-(7-아세톡시-4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트의 혼합물을 황색 고체(1 g 혼합물)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 521.1.

[0526] 단계 D: tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-하이드록시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트 및 tert-부틸 3-(7-아세톡시-4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트(1 g) 및 NH<sub>3</sub>(MeOH 중의 7 mol/L, 10 mL, 70 mmol)의 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1로 용리됨)로 정제하여 tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-하이드록시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트를 황색 고체(670 mg, 41.1%)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 479.1.

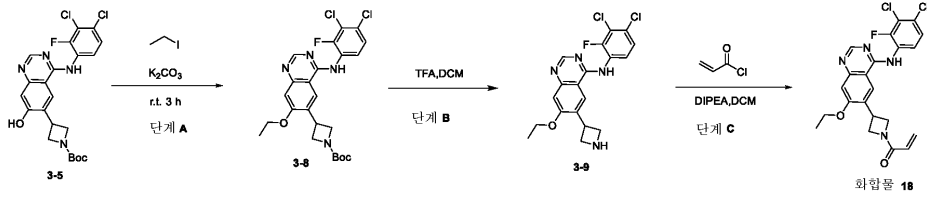
[0527] 단계 E: DMF(10 mL) 중의 tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-하이드록시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트(200 mg, 0.42 mmol, 1.0 당량), 1-브로모-2-메톡시에탄(64 mg, 0.46 mmol, 1.1 당량), 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(290 mg, 2.1 mmol, 5.0 당량)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 역상 prep-HPLC(0.1% TFA를 함유하는 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O = 5% ~ 90%로 용리됨)로 정제하여 tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트(105 mg, 47% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 537.1.

[0528] 단계 F: tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트(100 mg, 0.186 mmol) 및 HCl(1,4-디옥산 중의 4 mol/L, 2 mL)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 진공하에 농축하여 6-(아제티딘-3-일)-N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 하이드로클로라이드를 백색 고체(86 mg 미정제)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 437.1.

[0529] 단계 G: DCM(2 mL) 중의 6-(아제티딘-3-일)-N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 하이드로클로라이드(86 mg, 0.182 mmol)의 용액에 DIPEA(1 mL)를 가한 후, DCM(1 mL) 중의 아크릴로일 클로라이드(17 mg, 0.18 mmol)를 적가하였다. 수득된 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 역상 prep-HPLC(0.1% TFA를 함유하는 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O = 5% ~ 90%로 용리됨)로 정제하여 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 백색 고체(15 mg, 17% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 491.0.

[0530] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.94(s, 1 H), 8.45(s, 1 H), 8.34(s, 1 H), 7.59(s, 2 H), 7.25(s, 1 H), 6.36(dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.13(dd, J = 16.9, 2.3 Hz, 1 H), 5.69(dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1 H), 4.67(t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.26 - 4.38(m, 5 H), 4.22-4.17(m, 1 H), 3.74(t, J = 4.4 Hz, 2 H), 3.35(s, 3 H).

[0531] **실시예 18: 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 18)의 제조**



[0532]

[0533]

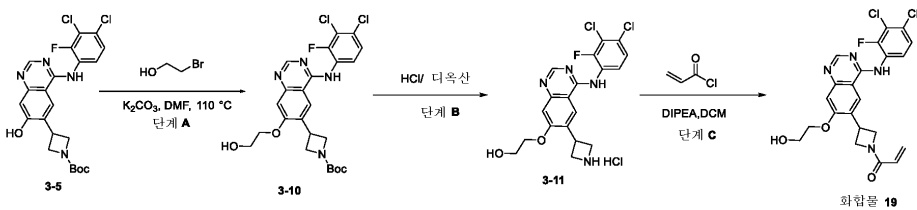
단계 A: DMF(5 mL) 중의 tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-하이드록시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트(150 mg, 0.31 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(87 mg, 0.63 mmol) 및 요오도에탄(49 mg, 0.31 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, EA로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트(70 mg, 44% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 507.2, 509.1.

[0534]

단계 B 및 C를 실시예 17 단계 F 및 G에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 18)을 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 461.2, 463.2. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.00(br s, 1 H), 8.76(s, 1 H), 8.51(s, 1 H), 7.73 - 7.51(m, 2 H), 7.30-7.21(m, 1 H), 6.37(dd, *J* = 16.8, 10.0 Hz, 1 H), 6.13(dd, *J* = 17.2, 2.4 Hz, 1 H), 5.70(dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.70(t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.40 - 4.11(m, 6 H), 1.44(t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

[0535]

**실시예 19: 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-하이드록시에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 19)의 제조**



[0536]

[0537]

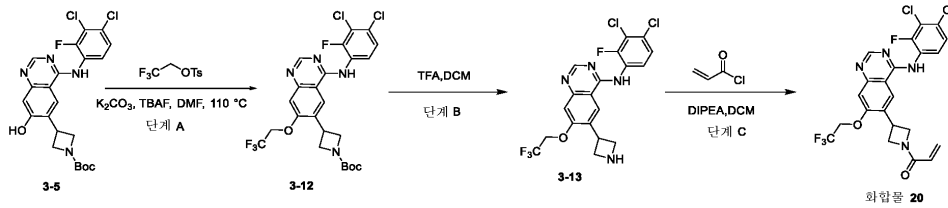
단계 A: DMF(2 mL) 중의 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-하이드록시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트(200 mg, 0.42 mmol), 2-브로모에탄-1-올(58 mg, 0.46 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(173 mg, 1.26 mmol)의 혼합물을 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, EtOAc(20 mL x 3)를 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1로 용리됨)로 정제하여 tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-하이드록시에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트를 황색 고체(58 mg, 26%)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 523.2.

[0538]

단계 B 및 C를 실시예 17 단계 F 및 G에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-하이드록시에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 19)을 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 477.1. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.98(br s, 1 H), 8.76(s, 1 H), 8.51(s, 1 H), 7.56-7.72(m, 2 H), 7.27(s, 1 H), 6.36(dd, *J* = 17.2, 10.4 Hz, 1 H), 6.14(dd, *J* = 17.2, 2.0 Hz, 1 H), 5.70(dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1 H), 4.72(t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.36-4.42(m, 1 H), 4.25-4.35(m, 3 H), 4.21-4.25(t, 2H), 3.81-3.84(t, 2H)

[0539]

**실시예 20: 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 20)의 제조**



[0540]

[0541]

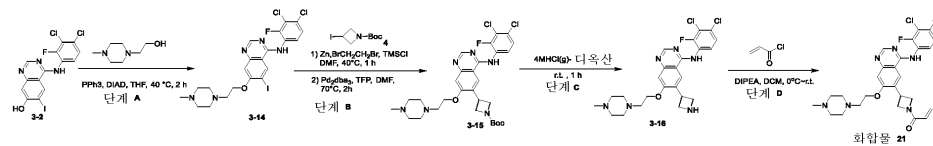
단계 A: DMF(5 mL) 중의 tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-하이드록시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트(150 mg, 0.31 mmol, 1 당량), 2,2,2-트리플루오로에틸 4-메틸벤젠설포네이트(94 mg, 0.37 mmol, 1.2 당량) 및 탄산칼륨(86 mg, 0.62 mmol, 2 당량)의 용액에 TBAF(0.31 mL, 0.31 mmol, 1.0 당량)(THF 중의 1 M)를 가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고, 물(30 mL x 2)로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하고, 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물 tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트(45 mg, 36% 수율)를 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 561.2.

[0542]

단계 B 및 C를 실시예 17 단계 F 및 G에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 20)을 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 515.0. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.03(s, 1 H), 8.50(s, 1 H), 8.41(s, 1 H), 7.60(s, 2 H), 7.42(s, 1 H), 6.34(dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.12(dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.69(dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 5.02(q, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.66(t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.40 - 4.28(m, 3 H), 4.24 - 4.13(m, 1 H).

[0543]

**실시예 21: 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 21)의 제조**



[0544]

[0545]

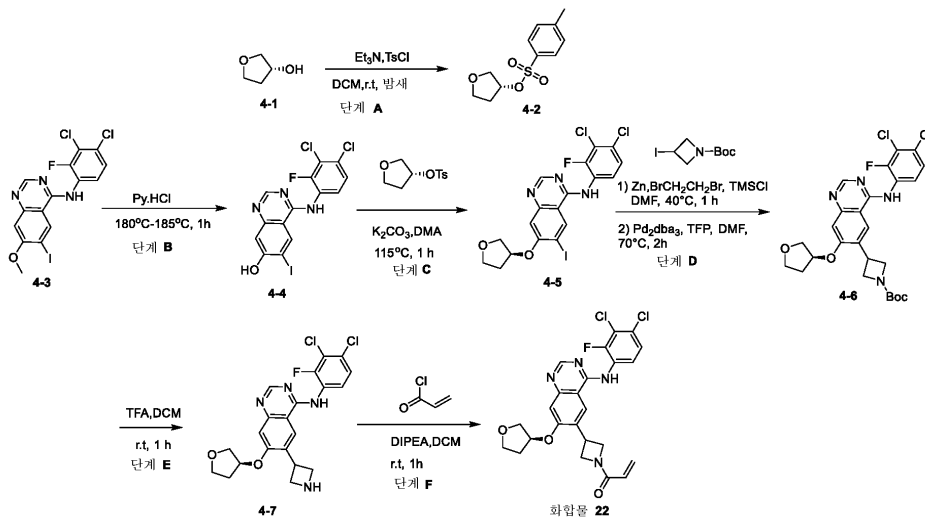
단계 A: 무수 THF(30 mL) 중의 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-6-요오도퀴나졸린-7-올(200 mg, 0.446 mmol, 1 당량), 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-올(84 mg, 0.58 mmol, 1.3 당량), PPh<sub>3</sub>(175 mg, 0.669 mmol)의 용액에 DIAD(135 mg, 0.669 mmol)를 실온에서 N<sub>2</sub>하에 가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. H<sub>2</sub>O(30 mL)를 가하였다. 혼합물을 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하고, 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-요오도-7-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)퀴나졸린-4-아민(134 mg, 52% 수율)을 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 576.2.

[0546]

단계 B, C, 및 D를 실시예 17 단계 E, F, 및 G에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 21)을 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 559.4, 561.4. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.92(s, 1 H), 8.45(s, 1 H), 8.33(s, 1 H), 7.59(dd, J = 6.0, 4.4 Hz, 2 H), 7.25(s, 1 H), 6.36(dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.13(dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.69(dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.78 - 4.58(m, 1 H), 4.35-4.32(m, 3H), 4.27(t, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.19-4.12(m, 1 H), 2.80-2.75(m, 2 H), 2.49 - 2.33(m, 8 H), 2.21(s, 3 H).

[0547]

**실시예 22: (S)-1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 22)의 제조**



[0548]

[0549]

단계 A: DCM(200 mL) 중의 (R)-테트라하이드로푸란-3-올(10 g, 113.6 mmol), 토실 클로라이드(26 g, 136.4 mmol)의 혼합물에 Et<sub>3</sub>N(23 g, 227 mmol)을 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 N<sub>2</sub>하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL), 염수(200 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 EA/PE=20%로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (R)-테트라하이드로푸란-3-일 4-메틸벤젠설포네이트(19.1 g, 70% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.85 - 7.77(m, 2H), 7.56 - 7.45(m, J = 8.0 Hz, 2H), 5.17 - 5.06(m, 1H), 3.80 - 3.62(m, 4H), 2.43(s, 3H), 2.13 - 2.03(m, 1H), 1.94 - 1.85(m, 1H). LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 243.2.

[0550]

단계 B: N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-요오도-7-메톡시퀴나졸린-4-아민(26 g, 56.15 mmol) 및 피리딘 하이드로클로라이드(129.8 g, 1120 mmol)의 혼합물을 185°C로 가열하였다. 혼합물을 자석 교반하에 점진적으로 가열하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 185°C에서 1시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 물(1 L)을 가하여 반응을 퀸칭하고, 침전물을 여과하였다. 여과액 케이크를 물로 세척하고, 건조시켜 미정제 화합물을 수득하였다. 미정제 화합물을 EA로 분쇄하여 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-6-요오도퀴나졸린-7-올(21.4 g, 84.7 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 450.1. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.46(br. s., 1 H), 9.92(s, 1 H), 8.92(s, 1 H), 8.41(s, 1 H), 7.57(br. s., 2 H), 7.14(s, 1 H).

[0551]

단계 C: DMA(200 mL) 중의 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-6-요오도퀴나졸린-7-올(21.4 g, 47.66 mmol), (R)-테트라하이드로푸란-3-일 4-메틸벤젠설포네이트(11.53 g, 47.66 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(13 g, 95.32 mmol)의 혼합물을 115°C로 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 물에 붓고, EA(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물(2 x 300 mL), 염수(300 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 MeOH/DCM=1/50로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (S)-N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-요오도-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-4-아민(16 g, 64.7 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 520.1. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.01(s, 1 H), 9.00(s, 1 H), 8.49(s, 1 H), 7.64 - 7.49(m, 2 H), 7.21(s, 1 H), 5.35(t, J = 4.9 Hz, 1 H), 4.07 - 3.97(m, 1 H), 3.97 - 3.87(m, 2 H), 3.83(dt, J = 4.4, 8.2 Hz, 1 H), 2.40 - 2.27(m, 1 H), 2.13 - 2.02(m, 1 H).

[0552]

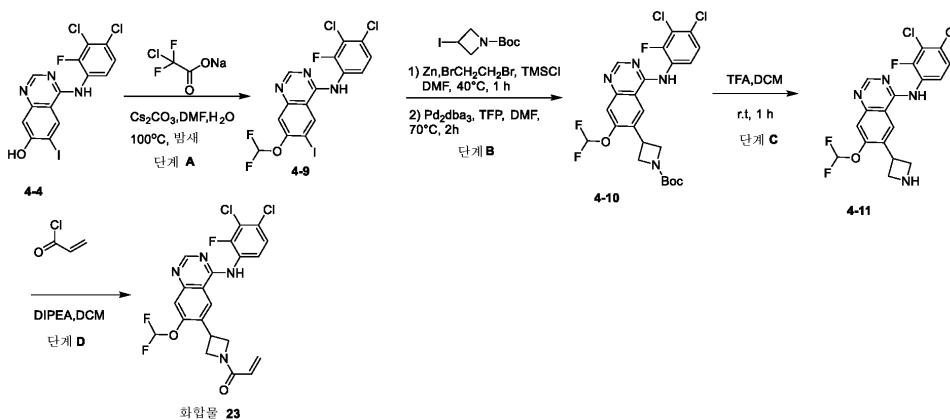
단계 D: 무수 DMF(160 mL) 중의 Zn(7.1 g, 110.98 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시키고, 1,2-디브로모에탄(1.65 g, 8.88 mmol)을 실온에서 가하고, 혼합물을 70°C에서 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각하였다. 그 다음, 트리메틸 클로로실란(959 mg, 8.88 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. DMF(63 mL) 중의 tert-부틸 3-요오도아세트디딘-1-카복실레이트(26.1 g, 92.5 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하에 40°C로 가열하여 (1-(tert-부톡시카보닐)아세트디딘-3-일)아연(II) 요오다이드를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0553] DMF(200 mL) 중의 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-요오도-7-메톡시퀴나졸린-4-아민(16 g, 30.83 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(564 mg, 0.617 mmol), TFP(143 mg, 0.617 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시키고, 실온에서 교반하였다. (1-(tert-부톡시카보닐)아제티딘-3-일)아연(II) 요오다이드의 용액을 적가한 다음, 반응 혼합물을 70°C로 가열하고, 2시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, NH<sub>4</sub>Cl(aq) 용액으로 켄칭하고, 혼합물을 EA(3 x 500 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM=3%-5%)로 정제하여 (S)-tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트(15.4 g, 91.2% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 549.1.

[0554] 단계 E: DCM(30 mL) 중의 (S)-tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트(15.4 g, 28.1 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(10 mL)을 천천히 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 1 M HCl 용액 100 mL 중에 용해시킨 다음, EA(2 x 100 mL)로 세척하였다. 수성 용액에 pH > 8이 될 때까지 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 가하였다. 용액을 DCM/iPrOH = 3:1(3 x 200 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 건조시켜 (S)-6-(아제티딘-3-일)-N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-4-아민(10.8 g, 84%)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 449.2.

[0555] 단계 F: DCM(200 mL) 중의 (S)-6-(아제티딘-3-일)-N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-4-아민(10.8 g, 24.1 mmol)의 용액에 DIPEA(6.21 g, 48.2 mmol), 아르틸로일 클로라이드(2.18 g, 24.1 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 MeOH/DCM=5%로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 화합물을 수득하였다. 미정제 화합물을 EA(75 mL) 중에 용해시켰다. 5분 동안 둔 후, 침전물을 여과로 수집하고, 건조시켜 (S)-1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(5.5 g, 45.4% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 503.2. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.92(s, 1 H), 8.46(s, 1 H), 8.34(s, 1 H), 7.66 - 7.51(m, 2 H), 7.21(s, 1 H), 6.37(dd, *J* = 10.3, 17.0 Hz, 1 H), 6.13(dd, *J* = 2.2, 16.9 Hz, 1 H), 5.69(dd, *J* = 1.7, 10.2 Hz, 1 H), 5.31(br. s., 1 H), 4.67(t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.41 - 4.25(m, 3 H), 4.17-4.10(m, 1 H), 4.02 - 3.96(m, 1H), 3.91 - 3.78(m, 3 H), 2.37 - 2.24(m, 1 H), 2.11 - 2.01(m, 1 H).

[0556] **실시예** 23:  
**1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((디플루오로메톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 23)의 제조**



[0557]

[0558] 단계 A: DMF(10 mL) 및 H<sub>2</sub>O(1 mL) 중의 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-6-요오도퀴나졸린-7-올(500 mg, 1.11 mmol)의 용액에 나트륨 2-클로로-2,2-디플루오로아세트레이트(508 mg, 3.34 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(726 mg, 2.22 mmol)을 가하였다. 혼합물을 100°C로 가열하고, N<sub>2</sub>하에 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로

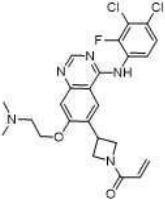
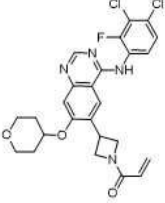
냉각하고, 물에 붓고, EA(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물로 세척하고, 염수 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 PE/EA=2:1로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-(디플루오로메톡시)-6-요오도퀴나졸린-4-아민(210 mg, 38% 수율)을 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 500.1$ .

[0559] 단계 B, C, 및 D를 실시예 22 단계 D, E, 및 F에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(디플루오로메톡시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 23)을 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 483.2, 485.2$ .  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.16(s, 1 H), 8.54(d,  $J = 3.8$  Hz, 2 H), 7.75 - 7.39(m, 4 H), 6.37(dd,  $J = 10.3, 17.0$  Hz, 1 H), 6.14(dd,  $J = 2.3, 17.0$  Hz, 1 H), 5.70(dd,  $J = 2.2, 10.3$  Hz, 1 H), 4.71(t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.42 - 4.30(m, 3 H), 4.30 - 4.17(m, 1 H).

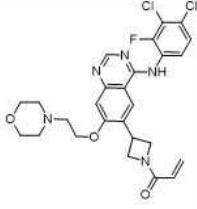
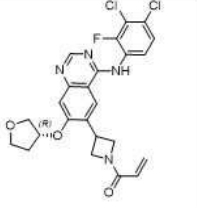
[0560] 실시예 24-33을 실시예 22 및 23에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

실시예 번호	IUPAC 명칭	화합물 구조	염	화합물 특성화
24	(S)-1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + H]^+ = 503.2$ . $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.92 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.66 - 7.51 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 6.37 (dd, $J = 10.3, 17.0$ Hz, 1 H), 6.13 (dd, $J = 2.2, 16.9$ Hz, 1 H), 5.69 (dd, $J = 1.7, 10.2$ Hz, 1 H), 5.31 (br. s., 1 H), 4.67 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.41 - 4.25 (m, 3 H), 4.17-4.10 (m, 1 H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 3 H), 2.37 - 2.24 (m, 1 H), 2.11 - 2.01 (m, 1 H).
25	1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(옥세탄-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + H]^+ = 489.0, 491.2$ . $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.96 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.63-7.53 (m, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 6.39 (dd, $J = 16.8, 10.4$ Hz, 1 H), 6.14 (dd, $J = 17.2, 2.4$ Hz, 1 H), 5.70 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1 H), 5.58-5.46 (m, 1 H), 5.02 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 4.76 (t, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.66-4.54(m, 2 H), 4.45-4.33(m, 3 H), 4.28-4.16 (m, 1 H).

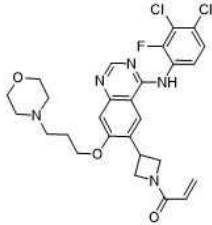
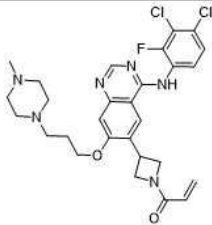
[0561]

<p>26</p>	<p>1-(3-(4-(3,4- 디클로로-2- 플루오로페닐) 아미노)-7-(2- (디메틸아미노) 에톡시)퀴나졸 린-6- 일)아제티딘-1- 일)프로프-2- 엔-1-온</p>		<p>없음</p>	<p>LC/MS (ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> =504.0, 506.0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.43 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.66 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1 H), 4.41 – 4.29 (m, 3 H), 4.24 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2 H), 4.19 – 4.10 (m, 1 H), 2.76 – 2.66 (t, 2 H), 2.24 (s, 6 H).</p>
<p>27</p>	<p>1-(3-(4-(3,4- 디클로로-2- 플루오로페닐) 아미노)-7- (테트라하이드 로-2H-피란-4- 일)옥시)퀴나졸 린-6- 일)아제티딘-1- 일)프로프-2- 엔-1-온</p>		<p>TFA</p>	<p>LC/MS (ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 517.1 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 11.04 (br s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.58 – 7.69 (m, 2 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1 H), 6.39 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.14 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.94 – 4.89 (m, 1H), 4.72 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.29 – 4.41 (m, 3 H), 4.16 – 4.26 (m, 1 H), 3.88-3.83 (m, 2 H), 3.63- 3.57 (m, 2 H), 2.10-2.04 (m, 2 H), 1.78-1.69 (m, 2 H).</p>

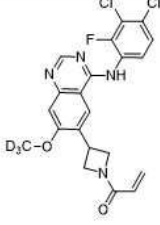
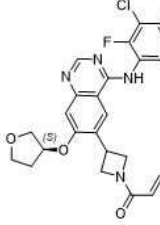
[0562]

<p>28</p>	<p>1-(3-(4-(3,4- 디클로로-2- 플루오로페닐) 아미노)-7-(2- 모르폴리노에톡 시)퀴나졸린-6- 일)아제티딘-1- 일)프로프-2- 엔-1-온</p>		<p>LC/MS (ESI, <math>m/z</math>): <math>[M + H]^+ = 546.2</math>.  <math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>            9.92 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.62 – 7.55 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 6.36 (dd, <math>J = 17.2</math>, 10.4 Hz, 1 H), 6.13 (dd, <math>J = 16.8</math>, 2.0 Hz, 1 H), 5.70 (dd, <math>J = 10.4</math>, 2.4 Hz, 1 H), 4.69 (t, <math>J = 9.2</math> Hz, 1 H), 4.35-4.33 (m, 3 H), 4.28 (t, <math>J = 5.2</math> Hz, 2 H), 4.20-4.09 (m, 1 H), 3.60 (t, <math>J = 4.8</math> Hz, 4 H), 2.77 (t, <math>J = 5.6</math> Hz, 2 H), 2.60-2.51 (m, 4 H)</p>
<p>29</p>	<p>(R)-1-(3-(4-(3,4- 디클로로-2- 플루오로페닐) 아미노)-7- (테트라하이드 로푸란-3- 일)옥시)퀴나졸 린-6- 일)아제티딘-1- 일)프로프-2- 엔-1-온</p>		<p>TFA LC/MS (ESI, <math>m/z</math>): <math>[M + H]^+ = 503.2, 505.2</math>.  <math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>            10.87 (br, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.72 – 7.53 (m, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 6.37 (dd, <math>J = 17.0, 10.3</math> Hz, 1 H), 6.13 (dd, <math>J = 17.0, 2.1</math> Hz, 1 H), 5.70 (dd, <math>J = 10.2, 1.9</math> Hz, 1 H), 5.40 – 5.20 (m, 1 H), 4.70 (t, <math>J = 8.5</math> Hz, 1 H), 4.39 – 4.28 (m, 3 H), 4.21 – 4.11 (m, 1 H), 4.04 – 3.96 (m, 1 H), 3.93 – 3.80 (m, 3 H), 2.40 – 2.19 (m, 1 H), 2.12 – 2.01 (m, 1 H).</p>

[0563]

<p>30</p>	<p>1-(3-(4-((3,4- 디클로로-2- 플루오로페닐) 아미노)-7-(3- 모르폴리노프로 폭시)퀴나졸린- 6-일)아제티딘- 1-일)프로프-2- 엔-1-온</p>		<p>LC/MS (ESI, <math>m/z</math>): <math>[M+1]^+ = 560.2, 563.2</math>. <math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math> 9.93 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.66 – 7.52 (m, 2 H), 7.23 (s, 1H), 6.37 (dd, <math>J = 17.0, 10.3</math> Hz, 1H), 6.14 (dd, <math>J = 17.0, 2.2</math> Hz, 1 H), 5.70 (dd, <math>J = 10.3, 2.2</math> Hz, 1 H), 4.69 (t, <math>J = 8.7</math> Hz, 1 H), 4.43 – 4.07 (m, 6 H), 3.83 – 3.42 (m, 4 H), 2.50 – 2.38 (m, 6 H), 2.21 – 1.86 (m, 2 H).</p>
<p>31</p>	<p>1-(3-(4-((3,4- 디클로로-2- 플루오로페닐) 아미노)-7-(3- (4- 메틸피페라진- 1- 일)프로폭시)퀴 나졸린-6- 일)아제티딘-1- 일)프로프-2- 엔-1-온</p>		<p>없음 LC/MS (ESI, <math>m/z</math>): <math>[M+H]^+ = 574.2</math> <math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8.63 (s, 1 H), 8.21 – 8.11 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.26 (dd, <math>J = 9.0, 2.0</math> Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.24-6.10 (m, 2 H), 5.58 (dd, <math>J = 10.0, 2.1</math> Hz, 1 H), 4.60 (t, <math>J = 8.7</math> Hz, 1 H), 4.43 (t, <math>J = 7.5</math> Hz, 2H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 4.18 – 4.10 (m, 3 H), 2.61 – 2.33 (m, 10 H), 2.26 (s, 3 H), 2.01 – 1.96 (m, 2 H).</p>

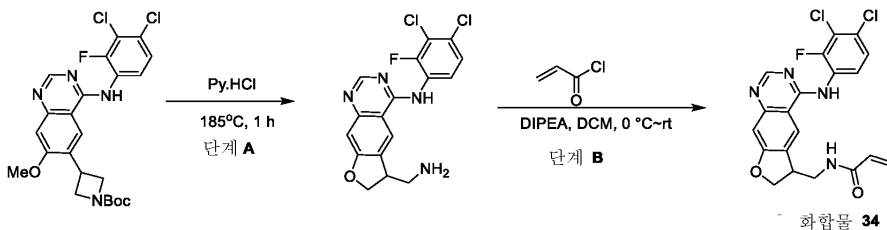
[0564]

32	1-(3-(4-((3,4- 디클로로-2- 플루오로페닐) 아미노)-7- (메톡시- d3)퀴나졸린-6- 일)아제티딘-1- 일)프로프-2- 엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + 1]^+$ = 450.2, 452.2. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 9.93 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.68 – 7.53 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.36 (dd, $J = 17.0, 10.3$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 17.0, 2.2$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 10.3, 2.2$ Hz, 1H), 4.69 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.39 – 4.25 (m, 3H), 4.23 – 4.13 (m, 1H).
33	(S)-1-(3-(4- ((3-클로로- 2,4- 디플루오로페닐) 아미노)-7- (테트라하이드 로푸란-3- 일)옥시)퀴나졸 린-6- 일)아제티딘-1- 일)프로프-2- 엔-1-온		TFA	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + H]^+$ = 487.1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 11.12 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.76-7.60 (m, 1H), 7.50 (td, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.37 (dd, $J = 16.8, 10.0$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.70 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 3H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H).

[0565]

[0566]

**실시예 34: N-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-6,7-디하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-6-일)메틸)아크릴아미드(화합물 34)의 제조**



[0567]

[0568]

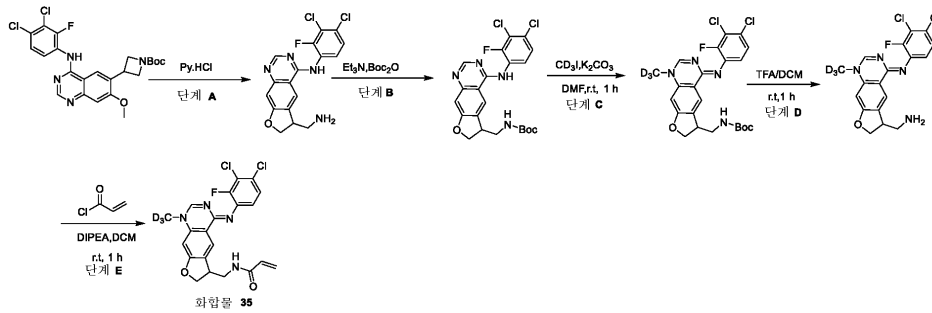
단계 A: tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-카복실레이트(3 g, 6.1 mmol) 및 피리딘 하이드로클로라이드(35 g, 305 mmol)의 혼합물을 185°C로 가열하고, 185°C에서 1 시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물(1 L)을 가하여 반응을 쉐킷하였다. pH > 8가 될 때까지 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액을 혼합물에 가하였다. 혼합물을 EA(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 건조시켜 6-(아미노메틸)-N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6,7-디하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-4-아민(2 g, 87% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + 1]^+$  = 379.1.  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.58(d,  $J = 4.13$  Hz, 1 H), 8.38(d,  $J = 7.00$  Hz, 2 H), 7.43 – 7.64(m, 2 H), 7.32 – 7.43(m, 1 H), 6.99(s, 1 H), 4.69 – 4.83(m, 1 H), 4.58(dd,  $J = 6.00, 8.88$  Hz, 1 H), 3.58 – 3.72(m, 1 H), 2.97(dd,  $J = 5.44, 12.57$  Hz, 1 H), 2.85(dd,  $J = 7.44, 12.44$  Hz, 1 H).

[0569]

단계 B: DCM(5 mL) 중의 6-(아미노메틸)-N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6,7-디하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-4-아민(79 mg, 0.209 mmol) 및 DIPEA(54 mg, 0.418 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드(19 mg, 0.21 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 MeOH로 쉐킷하고, 진공

하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 N-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-6,7-디하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-6-일)메틸)아크릴아미드(화합물 34)(17 mg, 18.8% 수율) as a 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.85(s, 1 H), 8.46-8.39(m, 3 H), 7.64 - 7.46(m, 2 H), 7.03(s, 1 H), 6.25(dd, J = 10.0, 17.1 Hz, 1 H), 6.13(dd, J = 2.3, 17.1 Hz, 1 H), 5.63(dd, J = 2.3, 10.0 Hz, 1 H), 4.76(t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.53(dd, J = 5.4, 9.0 Hz, 1 H), 3.86-3.84(m, 1 H), 3.76 - 3.63(m, 1 H), 3.31 - 3.26(m, 1 H). LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 433.0, 435.0.

[0570] **실시예 35: (Z)-N-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)이미노)-1-트리듀테리오메틸-1,4,6,7-테트라하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-6-일)메틸)아크릴아미드(화합물 35)의 제조**



[0571]

[0572]

단계 A: tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아세트산-1-카복실레이트(3 g, 6.1 mmol) 및 피리딘 하이드로클로라이드(35 g, 305 mmol)의 혼합물을 185°C로 가열하고, 185°C에서 1 시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물(200 mL)을 가하여 반응을 정지하였다. pH > 8이 될 때까지 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 혼합물에 가하였다. 혼합물을 EA(3\*50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 건조시켜 6-(아미노메틸)-N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6,7-디하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-4-아민(2 g, 87% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + 1]<sup>+</sup> = 379.1.

[0573]

단계 B: DCM(20 mL) 중의 6-(아미노메틸)-N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6,7-디하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-4-아민(2 g, 4.46 mmol), Boc<sub>2</sub>O(1.44 g, 6.71 mmol), Et<sub>3</sub>N(1.23 g, 12.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물 진공하에 농축하였다. 잔류물을 EA/PE=60%로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 ((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-6,7-디하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-6-일)메틸)카바메이트(1.5 g, 70% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + 1]<sup>+</sup> = 479.1. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.80(s, 1 H), 8.39(s, 1H), 8.35(s, 1 H), 7.50 - 7.62(m, 2 H), 7.24(t, J = 5.75 Hz, 1 H), 7.01(s, 1 H), 4.75(t, J = 8.88 Hz, 1 H), 4.54(dd, J = 5.25, 9.13 Hz, 1 H), 3.68 - 3.80(m, 1 H), 3.40 - 3.53(m, 1 H), 3.05 - 3.15(m, 1 H), 1.38(s, 9 H).

[0574]

단계 C: DMF(5 mL) 중의 tert-부틸 ((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-6,7-디하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-6-일)메틸)카바메이트(100 mg, 0.21 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(58 mg, 0.42 mmol)의 혼합물에 CD<sub>3</sub>I(33.4 mg, 0.23 mmol)를 실온에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 물에 붓고, EA(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 EA/PE=60%로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (Z)-tert-부틸 ((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)이미노)-1-트리듀테리오메틸-1,4,6,7-테트라하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-6-일)메틸)카바메이트(29 mg, 23% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 496.1. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.15(s, 1 H), 7.97(s, 1 H), 7.32(dd, J = 1.69, 8.69 Hz, 1 H), 7.19(t, J = 5.63 Hz, 1 H), 6.98(t, J = 8.44 Hz, 1 H), 6.87(s, 1 H), 4.70(t, J = 9.01 Hz, 1 H), 4.46(dd, J = 5.19, 9.07 Hz, 1 H), 3.62 - 3.72(m, 1 H), 3.21 - 3.29(m, 1 H), 3.08 - 3.18(m, 1 H), 1.36(s, 9 H).

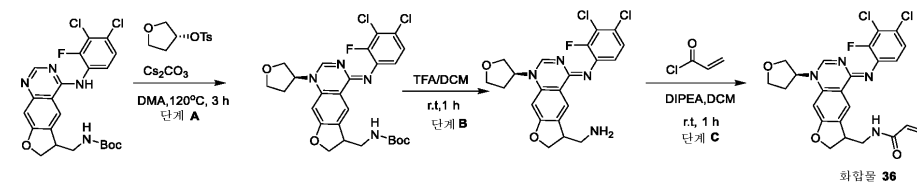
[0575]

단계 D: DCM(3 mL) 중의 (Z)-tert-부틸 ((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)이미노)-1-트리듀테리오메틸-1,4,6,7-테트라하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-6-일)메틸)카바메이트(128 mg, 0.258 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 건조시켜

(Z)-N-(6-(아미노메틸)-1-트리듀테리오메틸-6,7-디하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-4(1H)-일리덴)-3,4-디클로로-2-플루오로아닐린 2,2,2-트리플루오로아세트레이트(130 mg, 100% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 396.1$ .

[0576] 단계 E: DCM(5 mL) 중의 (Z)-N-(6-(아미노메틸)-1-트리듀테리오메틸-6,7-디하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-4(1H)-일리덴)-3,4-디클로로-2-플루오로아닐린 2,2,2-트리플루오로아세트레이트(130 mg, 0.258 mmol) 및 DIPEA(66.5 mg, 0.516 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드(23 mg, 0.258 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH의 첨가로 켄칭하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 (Z)-N-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)이미노)-1-트리듀테리오메틸-1,4,6,7-테트라하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-6-일)메틸)아크릴아미드(화합물 35)(38.3 mg, 33.1% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.39(t,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 8.22 - 8.15(m, 1 H), 7.98(s, 1 H), 7.32(dd,  $J = 1.7, 8.7$  Hz, 1 H), 6.99(t,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 6.88(s, 1 H), 6.24(dd,  $J = 10.1, 17.1$  Hz, 1 H), 6.10(dd,  $J = 2.3, 17.1$  Hz, 1 H), 5.60(dd,  $J = 2.3, 10.0$  Hz, 1 H), 4.72(t,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 4.48(dd,  $J = 5.4, 9.1$  Hz, 1 H), 3.82 - 3.72(m, 1 H), 3.61 - 3.52(m, 1 H), 3.40 - 3.33(m, 1 H).LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 449.9, 452.0, 454.0$ .

[0577] **실시예 36: N-((Z)-4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)이미노)-1-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)-1,4,6,7-테트라하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-6-일)메틸)아크릴아미드(화합물 36)의 제조**



[0578]

[0579] 단계 A: DMA(5 mL) 중의 tert-부틸 ((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-6,7-디하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-6-일)메틸)카바메이트(100 mg, 0.21 mmol), (R)-테트라하이드로푸란-3-일 4-메틸벤질설포네이트(66 mg, 0.273 mmol) 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (137 mg, 0.42 mmol)의 혼합물을 120°C로 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 물에 붓고, EA(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층은 물(30 mL), 염수(30 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 EA/PE=1/1로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (((Z)-4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)이미노)-1-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)-1,4,6,7-테트라하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-6-일)메틸)카바메이트(35 mg, 30.4 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + 1]^+ = 549.1$ .

[0580]

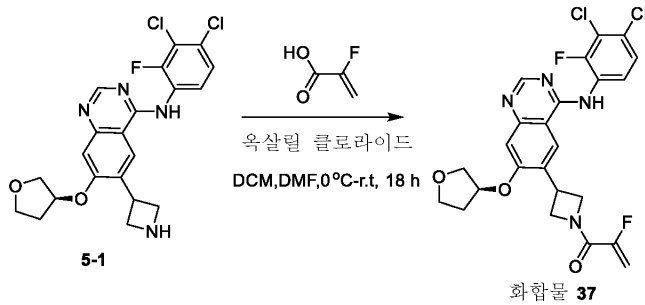
단계 B: DCM(3 mL) 중의 tert-부틸 (((Z)-4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)이미노)-1-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)-1,4,6,7-테트라하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-6-일)메틸)카바메이트(35 mg, 0.064 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 건조시켜 (Z)-N-(6-(아미노메틸)-1-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)-6,7-디하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-4(1H)-일리덴)-3,4-디클로로-2-플루오로아닐린 2,2,2-트리플루오로아세트레이트(35.9 mg, 100% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + 1]^+ = 449.1$ .

[0581]

단계 C: DCM(5 mL) 중의 (Z)-N-(6-(아미노메틸)-1-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)-6,7-디하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-4(1H)-일리덴)-3,4-디클로로-2-플루오로아닐린 2,2,2-트리플루오로아세트레이트(35.9 mg, 0.064 mmol) 및 DIPEA(16.5 mg, 0.128 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드(5.8 mg, 0.064 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 켄칭하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 N-((Z)-4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)이미노)-1-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)-1,4,6,7-테트라하이드로푸로[3,2-g]퀴나졸린-6-일)메틸)아크릴아미드(화합물 36)(8 mg, 25% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.39(t,  $J = 5.9$  Hz, 1 H), 8.22(s, 1 H), 7.95(d,  $J = 0.9$  Hz, 1 H), 7.33(dd,  $J = 1.7, 8.7$  Hz, 1 H), 7.12(s, 1 H), 6.99(t,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 6.24(dd,  $J = 10.0, 17.1$  Hz, 1 H), 6.10(dd,  $J = 2.2, 17.1$  Hz, 1 H), 5.60(dd,  $J = 10.0, 2.0$  Hz, 1 H), 5.16 - 5.06(m, 1 H), 4.72(t,  $J = 9.1$  Hz, 1 H), 4.48(dd,  $J = 5.4, 9.3$  Hz, 1 H), 4.12 - 4.00(m, 2 H), 3.89 - 3.71(m, 3 H),

3.60 - 3.50(m, 1 H), 2.48 - 2.43(m, 1 H), 2.24 - 2.11(m, 1 H). LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 503.1, 505.0, 507.1$ .

[0582] **실시예 37: (S)-1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온(화합물 37)의 제조**



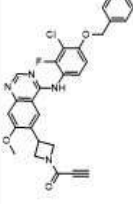
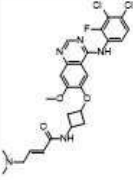
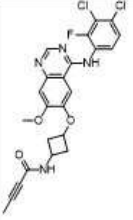
[0583]

[0584] 옥살릴 클로라이드(16 mg, 0.17 mmol)를 DCM(5 mL) 및 DMF(1 방울) 중의 2-플루오로아크릴산(8 mg, 0.087 mmol)의 용액에 0°C에서  $N_2$ 하에 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. DCM 중의 (S)-6-(아제티딘-3-일)-N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-4-아민(30 mg, 0.067 mmol)의 용액을 0°C에서 가하였다. 혼합물을 실온으로 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EA(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 MeOH/DCM=1:10으로 용리되는 prep-TLC로 정제하여 (S)-1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온(화합물 37)(4.4 mg, 13% 수율)을 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 521.1, 523.1, 525.2$ .  $^1H$  NMR(400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.93(s, 1 H), 8.46(s, 1 H), 8.34(s, 1 H), 7.66 - 7.50(m, 2 H), 7.22(s, 1 H), 5.50(dd,  $J = 3.5, 48.4$  Hz, 1 H), 5.36 - 5.25(m, 2 H), 4.79(dt,  $J = 4.8, 8.7$  Hz, 1 H), 4.54(t,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 4.40(t,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 4.31(t,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 4.21-4.15(m, 1H), 3.99(td,  $J = 3.8, 9.9$  Hz, 1H), 3.90 - 3.78(m, 3 H), 2.37 - 2.24(m, 1 H), 2.10 - 2.02(m, 1 H).

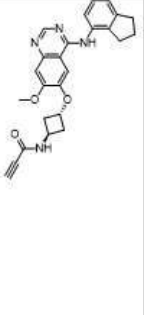
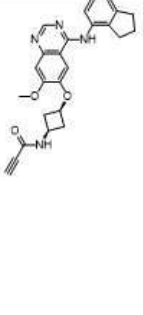
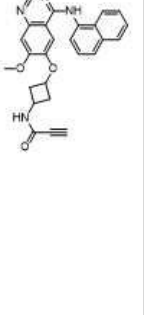
[0585] 실시예 38-64를 전술된 실시예에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

실시예 번호	IUPAC 명칭	화합물 구조	염	화합물 특성화
38	1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)-2-플루오로프로판-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M +1] <sup>+</sup> = 465.0, 467.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.94 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.59 (s, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 5.50 (dd, J = 48.5, 3.5 Hz, 1 H), 5.31 (dd, J = 16.6, 3.5 Hz, 1 H), 4.89 - 4.76 (m, 1 H), 4.56 - 4.45 (m, 1 H), 4.41 (t, J = 9.7 Hz, 1 H), 4.37 - 4.27 (m, 1 H), 4.27 - 4.14 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H).
39	1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(메톡시-d3)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)-2-플루오로프로판-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M +1] <sup>+</sup> = 468.2, 470.2, 472.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.64 (s, 1 H), 8.21 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.76 (s, 2 H), 7.26 (dd, J = 1.9, 9.1 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 5.60 (dd, J = 3.2, 46.8 Hz, 1 H), 5.02 (dd, J = 3.1, 15.8 Hz, 1 H), 4.80 (dt, J = 4.3, 9.3 Hz, 1 H), 4.52 - 4.32 (m, 3 H), 4.25 - 4.12 (m, 1 H).
40	N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)-2-플루오로아크릴아미드		TFA	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 495.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.60 (br s, 1 H), 8.87 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.61 - 7.71 (m, 3 H), 7.29 (s, 1 H), 5.53 (dd, J = 48.0, 3.2 Hz, 1 H), 5.27 (dd, J = 16.0, 3.2 Hz, 1 H), 4.58 - 4.67 (m, 1 H), 4.07 - 4.13 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.03 - 3.06 (m, 2 H), 2.25 - 2.28 (m, 2 H).

[0586]

41	1-(3-(4-(4-(벤질옥시)-3-클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)프로프-2-인-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+1]^+ = 517.1$ . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 9.69 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.60 (dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 1 H), 7.32 (t, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.01 (m, 6 H), 4.91 (s, 2 H), 4.61 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.50 (s, 1 H), 4.36-4.33 (m, 2 H), 4.22-4.18 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H).
42	(E)-N-(3-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+1]^+ = 534.1, 536.1$ . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ , a = 0.5 시스, b = 0.5 트랜스) $\delta$ 9.73 - 9.63 (m, 1 H), 8.49 - 8.35 (m, 2 H), 7.62-7.54 (m, 2 H), 7.50-7.46 (m, 1 H), 7.25-7.21 (m, 1 H), 6.61-6.51 (m, 1 H), 6.02 (dd, $J = 20.2, 15.6$ Hz, 1 H), 5.04 - 4.96 (m, 0.5 H, 트랜스), 4.651 - 4.55 (m, 0.5 H, 시스), 4.45 - 4.35 (m, 0.5 H, 트랜스), 4.11 - 4.01 (m, 0.5 H, 시스), 3.96 (s, 3 H), 3.08-2.96 (m, 2 H), 2.62-2.54 (m, 2 H), 2.16 (s, 6 H), 2.08-1.94 (m, 2 H).
43	N-(3-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-인아미드		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+1]^+ = 489.1, 491.1$ . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ , a 시스 = 0.7, b 트랜스 = 0.3) $\delta$ 9.75 - 9.61 (m, 1 H), 8.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.3 H, 트랜스), 8.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.7 H, 시스), 8.38 (s, 1 H), 7.68 - 7.43 (m, 3 H), 7.23 (s, 1 H), 5.00 - 4.92 (m, 0.3 H, 트랜스), 4.61 - 4.51 (m, 0.7 H, 시스), 4.39 - 4.29 (m, 0.3 H, 트랜스), 4.01 - 3.95 (m, 0.7 H, 시스), 3.98 (s, 3 H), 3.04-2.98 (m, 2

[0587]

				H), 2.17 – 2.02 (m, 2 H), 1.98 (s, 3 H).
44	N-((1r,3r)-3-((4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)프로피올아미드		없음	LC/MS (ESI, <i>m/z</i> ): [M+1] <sup>+</sup> = 429.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.94 (br s, 1 H), 9.22 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.30-7.25 (m, 3 H), 7.19-7.17 (m, 1 H), 5.02-4.95 (m, 1 H), 4.40-4.33 (m, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.97 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2 H), 2.74 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 2.67-2.60 (m, 2 H), 2.47-2.42 (m, 2 H), 2.05-1.97 (m, 2 H).
45	N-((1s,3s)-3-((4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)프로피올아미드		없음	LC/MS (ESI, <i>m/z</i> ): [M+1] <sup>+</sup> = 429.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.41 (s, 1 H), 9.11 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.18 – 7.13 (m, 4 H), 4.56 (dd, <i>J</i> = 15.2, 7.5 Hz, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 3.98 (dd, <i>J</i> = 15.8, 8.3 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.08 – 2.97 (m, 2 H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2 H), 2.73 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2 H), 2.09 (dd, <i>J</i> = 19.5, 9.0 Hz, 2 H), 1.97 (dd, <i>J</i> = 14.7, 7.4 Hz, 2 H).
46	N-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)프로피올아미드		없음	LC/MS (ESI, <i>m/z</i> ): [M+1] <sup>+</sup> = 439.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , a-시스 = 0.3, b-트랜스 = 0.7) δ 9.81 (s, 1 H), 9.20 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 0.7 H, 트랜스), 9.11 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 0.3 H, 시스), 8.18 (s, 1 H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.88 – 7.84 (m, 1 H), 7.67-7.45 (m, 5 H), 7.20 (s, 1 H), 5.04 – 4.96 (m, 0.7 H, 트랜스), 4.62 – 4.56 (m, 0.3 H, 시스), 4.43 – 4.33 (m, 0.7 H, 트랜스), 4.17 (s, 0.3 H, 시스), 4.14

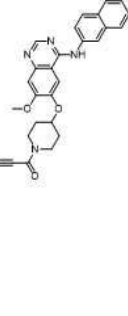
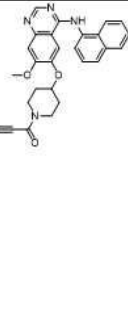
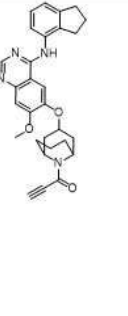
[0588]

				(s, 0.7 H, 트랜스), 4.01 – 3.95 (m, 0.3 H, 시스), 3.96 (s, 3 H), 3.12-3.00 (m, 0.5 H), 2.68 – 2.56 (m, 2 H), 2.54 – 2.44 (m, 1 H), 2.17 – 2.05 (m, 0.5 H).
47	N-((1s, 3s)-3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)프로피올아미드		없음	LC/MS (ESI, m/z): [m+1] = 439.2. 'H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.80 (s, 1 H), 9.11 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.61 – 7.47 (m, 4 H), 7.20 (s, 1 H), 4.63 – 4.56 (m, 1 H), 4.17 (s, 1 H), 4.02 – 3.96 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.09 – 3.01 (m, 2 H), 2.16 – 2.08 (m, 2 H).
48	N-((1r, 3r)-3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)프로피올아미드		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 439.2. 'H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.06 (s, 1 H), 9.24 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.00 – 7.93 (m, 2 H), 7.81 – 7.74 (m, 2 H), 7.61 – 7.48 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 5.12 – 4.96 (m, 1 H), 4.40 (dt, J = 14.7, 7.4 Hz, 1 H), 4.20 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.70-2.60 (m, 2 H), 2.55-2.45 (m, 2 H).
49	N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)프로피올아미드		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 475.1. 'H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 시스/트랜스 = 1/1) δ 9.67 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 9.17 (dd, J = 40.1, 7.1 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.66 – 7.55 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 27.1 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 5.02-4.94 (m, 0.5 H 트랜스), 4.60-4.54 (m, 0.5 H, 시스), 4.40-4.32 (m, 0.5 H, 트랜스), 4.03-3.97 (m, 0.5 H, 시스), 4.17 (s, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.06-2.98 (m, 1 H), 2.54-2.50 (m, 1

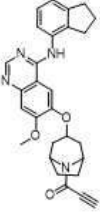
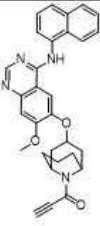
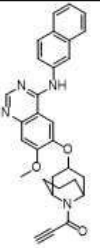
[0589]

				H), 2.50-2.44 (m, 1 H), 2.12-2.00 (m, 1 H).
50	1-(4-(4-(3,4- 디클로로-2- 플루오로페닐)아 미노)-7- 메톡시퀴나졸린- 6- 일)옥시)피페리딘 -1-일)-2- 플루오로프로프- 2-엔-1-온		TFA	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 509.1. 'H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 10.88 (br s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.59 – 7.70 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 5.30 (dd, <i>J</i> = 14.8, 4.0 Hz, 1 H), 5.22 (dd, <i>J</i> = 46.4, 4.0 Hz, 1 H), 4.88-4.84 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.75 – 3.83 (m, 2 H), 3.48 – 3.58 (m, 2 H), 2.05 – 2.15 (m, 2 H), 1.74 – 1.85 (m, 2 H).
51	1-(4-(4-(3,4- 디클로로-2- 플루오로벤조일)- 7- 메톡시퀴나졸린- 6- 일)옥시)피페리딘 -1-일)프로프-2- 인-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 502.0. 'H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.20 (s, 1 H), 7.93 – 7.71 (m, 3 H), 7.55 (s, 1 H), 4.93 – 4.81 (m, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.99 – 3.90 (m, 1 H), 3.83 – 3.74 (m, 1 H), 3.73 – 3.62 (m, 1 H), 3.49 – 3.41 (m, 1 H), 2.15 – 1.93 (m, 2 H), 1.86 – 1.60 (m, 2 H).
52	1-(4-(4-(3,4- 디클로로-2- 플루오로페닐)아 미노)-7- 메톡시퀴나졸린- 6- 일)옥시)피페리딘 -1-일)프로프-2- 인-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 489.1, 491.1. 'H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.65 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.67 – 7.51 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 4.87 – 4.74 (m, 1 H), 4.57 (s, 1 H), 4.00-3.94 (m, 4 H), 3.83 – 3.66 (m, 2 H), 3.57 – 3.47 (m, 1 H), 2.12-1.98 (m, 2 H), 1.83-1.68 (m, 2 H).

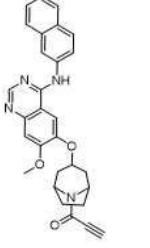
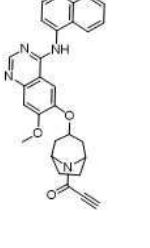
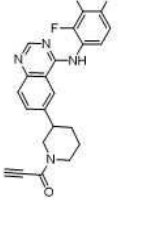
[0590]

53	1-(4-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + H]^+ = 453.1$ . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - $d_6$ ) $\delta$ 11.21 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.17 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.00 - 7.97 (m, 2 H), 7.80 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.61 - 7.54 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 4.89 (m, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.99 - 3.92 (m, 1 H), 3.78 - 3.73 (m, 2 H), 3.58 - 3.52 (m, 1 H), 2.17 - 1.99 (m, 2 H), 1.88 - 1.72 (m, 2 H).
54	1-(4-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + H]^+ = 453.1$ . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - $d_6$ ) $\delta$ 9.79 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.00 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.91 (dd, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.62 - 7.47 (m, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 4.83 - 4.78 (m, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.03 - 4.00 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.85 - 3.67 (m, 2 H), 3.51 - 3.46 (m, 1 H), 2.14 - 1.97 (m, 2 H), 1.88 - 1.71 (m, 2 H).
55	1-(3-((4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-인-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + H]^+ = 483.2$ . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) $\delta$ 10.94 (br s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.30 - 7.22 (m, 4 H), 5.43-5.35 (m, 1 H), 4.73-4.69 (m, 1 H), 4.67-4.63 (m, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.77 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.47-2.40 (m, 2 H), 2.06-1.96 (m, 2 H), 1.91 - 1.60 (m, 8 H).

[0591]

56	1-(3-((4-(2,3-다하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-9-일)프로프-2-인-1-온		없음	LC/MS (ESI, <i>m/z</i> ): [M + H] <sup>+</sup> = 469.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.32 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.26 – 7.11 (m, 4 H), 5.03–4.91(m, 1 H), 4.59-4.51(m, 2 H), 4.48 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 2.74 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 2.46 – 2.38 (m, 1 H), 2.34 – 2.25(m, 1 H), 2.09 – 1.88 (m, 6 H), 1.68 – 1.53 (m, 2 H).
57	1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-인-1-온		없음	LC/MS (ESI, <i>m/z</i> ): [M + 1] <sup>+</sup> = 493.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.25 (br s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.11 – 8.02 (m, 2 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 H), 7.72 – 7.52 (m, 4 H), 7.30 (s, 1 H), 5.54 – 5.37 (m, 1 H), 4.83 – 4.61 (m, 2 H), 4.56 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.45 – 2.30 (m, 2 H), 1.95 – 1.59 (m, 8 H).
58	1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-인-1-온		없음	LC/MS (ESI, <i>m/z</i> ): [M + 1] <sup>+</sup> = 493.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.97 (br s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 8.01 – 7.93 (m, 2 H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.61 – 7.51 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 5.51 – 5.31 (m, 1 H), 4.82 – 4.60 (m, 2 H), 4.56 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.33-2.51 (m, 2 H), 1.97 – 1.58 (m, 8 H).

[0592]

59	1-(3-((7-페톡시-4-(나프탈렌-2-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-인-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+] <sup>+</sup> = 479.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.65 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.02 – 7.85 (m, 5 H), 7.57 – 7.40 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 5.13 – 4.94 (m, 1 H), 4.62 – 4.52 (m, 2 H), 4.49 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.45 – 2.26 (m, 2 H), 2.00 – 1.94 (m, 2 H), 1.72 – 1.54 (m, 2 H).
60	1-(3-((7-페톡시-4-(나프탈렌-1-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-인-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+] <sup>+</sup> = 479.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.29 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.18 – 7.99 (m, 3 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.76 – 7.51 (m, 4 H), 7.32 (s, 1 H), 5.18 – 5.01 (m, 1 H), 4.66 – 4.55 (m, 2 H), 4.51 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.41 – 2.27 (m, 2 H), 2.17 – 1.86 (m, 4 H), 1.76 – 1.55 (m, 2 H).
61	1-(3-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+] <sup>+</sup> = 443.0, 445.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.79 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.0 Hz, 1 H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.2 Hz, 1 H), 7.69-7.59 (m, 2 H), 4.61 (s, 0.5 H), 4.55 (s, 0.5 H), 4.52-4.34 (m, 2 H), 3.24 (dt, <i>J</i> = 2.2, 13.0 Hz, 1 H), 3.01-2.80 (m, 2 H), 2.10-2.07 (m, 1 H), 1.95-1.86 (m, 2 H), 1.67-1.50 (m, 1 H).

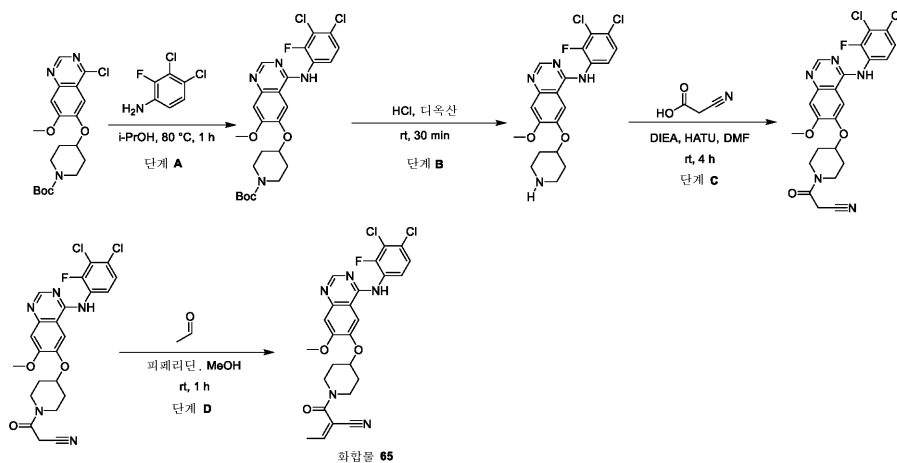
[0593]

62	1-(5-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)프로프-2-인-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+1]^+ = 441.0$ . 이것은 두 세트의 피크를 나타냈다. $^1\text{H NMR}$ ( $a = 0.3, b = 0.7, 400 \text{ MHz, CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.82 (s, 0.3 Ha), 8.78 (s, 0.7 Hb), 8.58 (t, $J = 7.6 \text{ Hz, 0.3 Ha}$ ), 8.33 (t, $J = 8.4 \text{ Hz, 0.7 Hb}$ ), 7.99-7.64 (m, 4 H), 7.38-7.34 (m, 1 H), 6.44-6.39 (m, 1 H), 4.73 (dd, $J = 4.4, 2.2 \text{ Hz, 0.6 Ha}$ ), 4.61 (dd, $J = 4.2, 2.0 \text{ Hz, 1.4 Hb}$ ), 3.99 (t, $J = 5.8 \text{ Hz, 1.4 Hb}$ ), 3.86 (t, $J = 5.8 \text{ Hz, 0.6 Ha}$ ), 3.25 (s, 0.3 Ha), 3.17 (s, 0.7 Ha), 2.57-2.51 (m, 1.4 Hb), 2.49-2.44 (m, 0.6 Ha).
63	1-(5-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)프로프-2-인-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+H]^+ = 471.1$ , 473.1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.95 (s, 1 H), 8.46 (d, $J = 2.5 \text{ Hz, 1 H}$ ), 8.27 (d, $J = 8.6 \text{ Hz, 1 H}$ ), 7.59-7.54 (m, 2 H), 7.25 (d, $J = 5.9 \text{ Hz, 1 H}$ ), 6.07 (d, $J = 19.5 \text{ Hz, 1 H}$ ), 4.62 (d, $J = 14.7 \text{ Hz, 2 H}$ ), 4.38 (s, 1 H), 4.05 - 3.84 (m, 4 H), 3.71 (t, $J = 6.2 \text{ Hz, 1 H}$ ), 2.33-2.31 (m, 2 H).
64	1-(4-(7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+H]^+ = 453.1$ . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.21 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.17 (d, $J = 1.2 \text{ Hz, 1 H}$ ), 8.06 (d, $J = 8.8 \text{ Hz, 1 H}$ ), 8.00 - 7.97 (m, 2 H), 7.80 (dd, $J = 8.8 \text{ Hz, 1 H}$ ), 7.61 - 7.54 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 4.89 (m, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.99 - 3.92 (m, 1 H), 3.78 - 3.73 (m, 2 H), 3.58 - 3.52 (m, 1 H), 2.17 - 1.99 (m, 2 H), 1.88 - 1.72 (m, 2 H).

[0594]

[0595]

**실시예 65: 3-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴(화합물 65)의 제조**



[0596]

[0597]

단계 A: 이소프로판올 중의 tert-부틸 4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(226 mg, 0.57 mmol) 및 3,4-디클로로-2-플루오로아닐린(103 mg, 0.57 mmol)의 혼합물에 질소를 탈기시키고, 80°C로 가열하고, 1시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 여과하고, 진공하에 농축하고, SGC로 정제하여 4-(7-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이

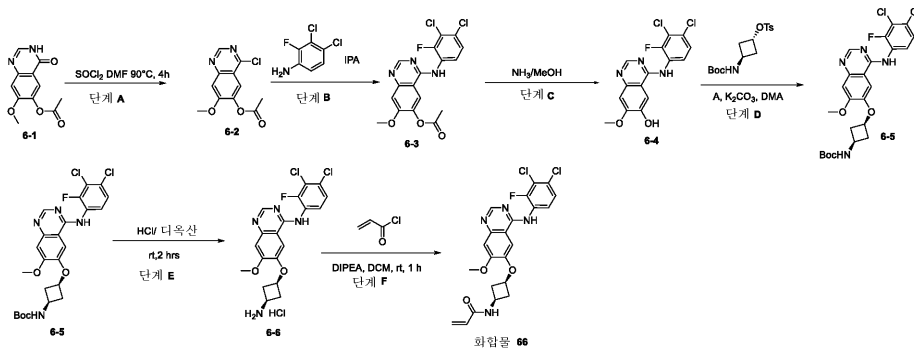
트(308 mg, 100% 수율)를 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 537.2$ .

[0598] 단계 B: 4 M HCl(g)-디옥산(5 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(308 mg, 0.57 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민(251 mg, 미정제, 100% 수율)을 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 437.4$ .

[0599] 단계 C: DMF(15 mL) 중의 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민(251 mg, 0.57 mmol), 2-시아노아세트산(48 mg, 0.57 mmol), HATU(542 mg, 1.43 mmol) 및 DIPEA(296 mg, 2.28 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시키고, 실온에서 1시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 물(30 mL)을 가하고, 혼합물을 EA로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 3-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴(176 mg, 61% 수율)을 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 505.2$ .  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.64(s, 1 H), 8.40(s, 1 H), 7.87(s, 1 H), 7.67 - 7.48(m, 2 H), 7.25(s, 1 H), 4.77(s, 1 H), 4.09(s, 2 H), 3.95(s, 3 H), 3.79(s, 1 H), 3.59(s, 1 H), 3.43(s, 1 H), 2.67(s, 1 H), 2.04(s, 2 H), 1.74(d,  $J = 30.3$  Hz, 2 H).

[0600] 단계 D: MeOH(5 mL) 중의 3-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴(30 mg, 0.06 mmol), 아세트알데히드(5.2 mg, 0.12 mmol) 및 피페리딘(10.2 mg, 0.12 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, pre-HPLC로 정제하여 (Z)-2-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카보닐)부트-2-엔티트릴(10 mg, 32% 수율)을 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 530.0, 532.2$ .  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.65(br s, 1 H), 8.39(s, 1 H), 7.89(s, 1 H), 7.58(s, 2 H), 7.24(s, 1 H), 6.95(t,  $J = 8.8$  Hz, 0.5 H), 6.54(q,  $J = 5.2$  Hz, 0.5 H), 4.80(s, 1 H), 3.95(s, 3 H), 3.88-3.79(m, 2 H), 3.61-3.43(m, 2 H), 2.60(s, 3 H), 2.11-2.00(m, 2 H), 1.85-1.71(m, 2 H).

[0601] **실시예 66: N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 66)의 제조**



[0602]

[0603] 단계 A:  $\text{SOCl}_2$ (5 mL) 중의 7-메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일 아세테이트(500 mg, 2.13 mmol)의 용액에 DMF(20 mg)를 가하였다. 혼합물을 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하여 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트(539 mg, 100% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 253.0$ .

[0604] 단계 B: 이소프로판올(10 mL) 중의 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일아세테이트(300 mg, 1.19 mmol) 및 3,4-디클로로-2-플루오로아닐린(192.37 mg, 1.19 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시키고, 80°C로 가열하고, 1시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 여과하고, 진공하에 농축하여 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트(344 mg, 77% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 396.0$ .

[0605] 단계 C: MeOH(4 mL) 중의 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트의 용액

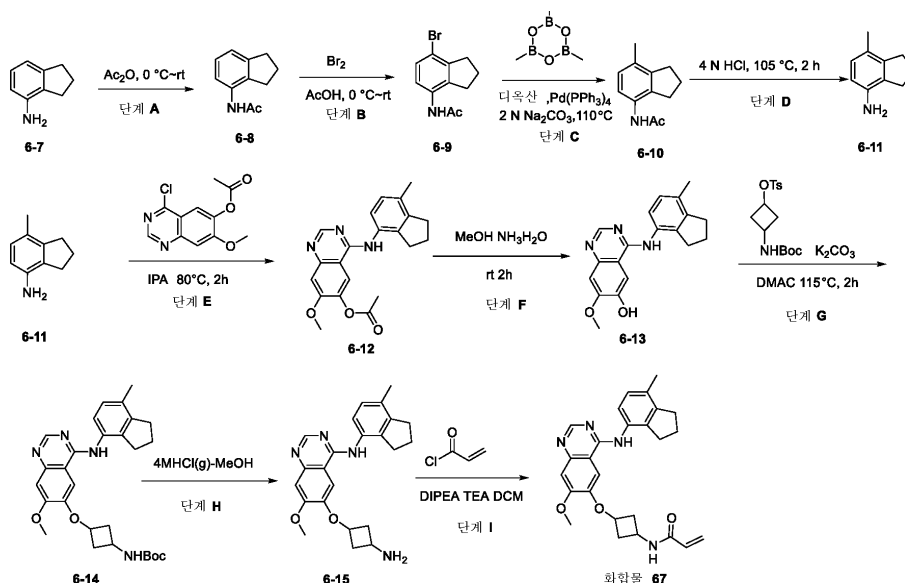
에 수산화암모늄(2 mL)을 실온에서 천천히 가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응을 여과하고, 케이크를 건조시켜 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올(260 mg, 85% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 354.0$ .

[0606] 단계 D: DMA(2 mL) 중의 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올(60 mg, 178.48  $\mu\text{mol}$ ), (1*r*,3*r*)-3-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)사이클로부틸 4-메틸벤젠설포네이트(91.41 mg, 267.72  $\mu\text{mol}$ ), 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (49.3 mg, 356.96  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물을 질소로 탈기시키고, 115°C로 가열하고, 2시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 물(30 mL)로 켄칭하고, EtOAc(5 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1)로 정제하여 *tert*-부틸 ((1*s*,3*s*)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(67 mg, 74% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 523.1$ .

[0607] 단계 E: 4 M HCl 디옥산(5 mL) 중의 *tert*-부틸 ((1*s*,3*s*)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(356 mg, 680  $\mu\text{mol}$ )를 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음, 반응을 진공하에 농축하여 6-((1*s*,3*s*)-3-아미노사이클로부톡시)-*N*-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민 하이드로클로라이드(296 mg, 94% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 423.1$ .

[0608] 단계 F: DCM(5 mL) 중의 6-((1*s*,3*s*)-3-아미노사이클로부톡시)-*N*-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민 하이드로클로라이드(300 mg, 649  $\mu\text{mol}$ ), *N*-이소프로필-*N*-메틸프로판-2-아민(252 mg, 194.7  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물에 DCM(1 mL) 중의 아크릴로일 클로라이드(59 mg, 649  $\mu\text{mol}$ )를 0°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 0.5시간 동안 실온에서 교반하고, 물로 켄칭한 다음, DCM(5 mL x 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM:CH<sub>3</sub>OH=20:1)로 정제하여 *N*-((1*s*,3*s*)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(160 mg, 52% 수율)를 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M+H]^+ = 477.2, 479.2$ . <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.67(s, 1 H), 8.47(d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 8.39(s, 1 H), 7.64 - 7.41(m, 3 H), 7.23(s, 1 H), 6.17(dd,  $J = 17.1, 9.7$  Hz, 1 H), 6.09(dd,  $J = 17.1, 2.7$  Hz, 1 H), 5.61(dd,  $J = 9.7, 2.7$  Hz, 1 H), 4.69 - 4.53(m, 1 H), 4.12 - 4.05(m, 1 H), 3.95(s, 3 H), 3.12 - 2.98(m, 2 H), 2.07(dd,  $J = 19.4, 9.0$  Hz, 2 H).

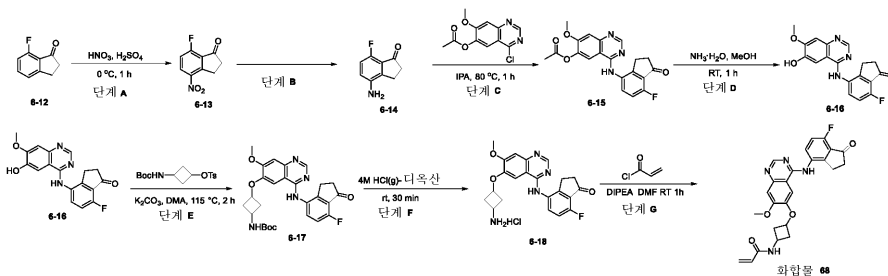
[0609] **실시예 67: *N*-(3-((7-메톡시-4-((7-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-인덴-4-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 67)의 제조**



[0610]

- [0611] 단계 A: 2,3-디하이드로-1H-인덴-4-아민(500 mg, 3.75 mmol) 및 무수 아세트산(5 mL)의 혼합물을 0°C 내지 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 물로 세척하고, 건조시켜 N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아세트아미드(509 mg, 77% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[2M + H]^+ = 351.4$ .
- [0612] 단계 B: AcOH 중의 N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아세트아미드(500 mg, 0.23 mmol)의 용액에 Br<sub>2</sub>(912 mg, 5.7 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 0°C~실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(aq) 및 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(aq)으로 켄칭한 다음, EA로 추출하였다. 유기 용액을 진공하에 농축하여 N-(7-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아세트아미드를 백색 고체(700 mg, 97% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 254.1, 256.1$ .
- [0613] 단계 C: 디옥산 중의 N-(7-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아세트아미드(254 mg, 1 mmol)의 용액에 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5 mL), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(115 mg, 0.1 mmol), 및 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난(188 mg, 1.5 mmol)을 실온에서 가하였다. 혼합물을 110°C로 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 물로 켄칭한 다음, EA로 추출하였다. 유기 용액을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 N-(7-메틸-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아세트아미드를 황색 고체(150 mg, 39% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 190.1$ .
- [0614] 단계 D: 4 N HCl(10 mL) 중의 N-(7-메틸-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아세트아미드(150 mg, 0.8 mmol)를 105°C로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(aq)로 pH를 맞추고, EA로 추출하였다. 유기 용액을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(7-메틸-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아세트아미드를 백색 고체(30 mg, 25% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 148.1$ .
- [0615] 단계 E, F, G, H, 및 I를 실시예 66 단계 B, C, D, E, 및 F에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 N-(3-((7-메톡시-4-((7-메틸-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드 (화합물 67)를 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 445.2$ . <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.99(s, 1 H), 8.69(s, 1 H), 8.56-8.54(m, 1 H), 7.81-7.73(m, 1H), 7.27(s, 1 H), 7.13-7.03(m, 2 H), 6.27 - 6.03(m, 2 H), 5.61(dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1 H), 5.02-5.01(m, 1 H), 4.47 - 4.35(m, 1 H), 4.01(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.88(t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.75(t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.68 - 2.54(m, 4 H), 2.28(s, 3 H), 2.09 - 1.93(m, 2 H).

[0616] **실시예 68: N-(3-((4-((7-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 68)의 제조**

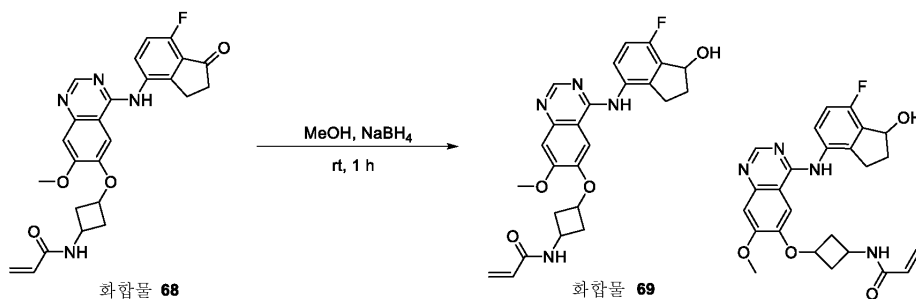


- [0617]
- [0618] 단계 A: HNO<sub>3</sub> 및 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(5 mL) 중의 7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온(500 mg, 3.33 mmol)의 용액을 0°C에서 60분 동안 교반하였다. H<sub>2</sub>O(30 mL)을 가하고, 혼합물을 EA로 추출하였다. 유기상을 진공하에 농축하고, SGC로 정제하여 7-플루오로-4-니트로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온(180 mg, 28% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δ 8.50(dd, *J* = 9.0, 4.4 Hz, 1 H), 7.23-7.19(m, 1 H), 3.68-3.65(m, 2 H), 2.84-2.81(m, 2 H).

[0619] 단계 B: MeOH(5 mL) 중의 7-플루오로-4-니트로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온(180 mg, 0.92 mmol)의 용액에 라니 Ni(20 mg)을 가하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>로 3회 정화하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 H<sub>2</sub> 별분하여 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하여 4-아미노-7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온(65 mg, 42% 수율)을 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 166.2.

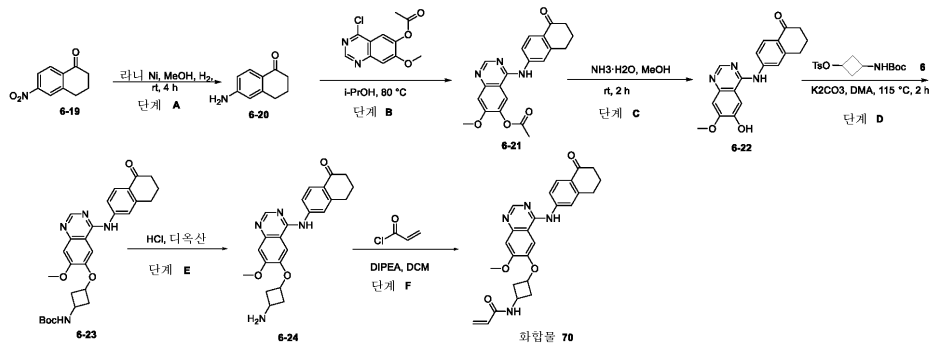
[0620] 단계 C, D, E, F 및 G를 실시예 66 단계 B, C, D, E, 및 F에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 N-(3-((4-((7-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 68)를 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 463.2. <sup>1</sup>H NMR은 두 쌍의 이성질체를 나타냈고, 비는 1/4이다(a = 1, b = 4. 시스/트랜스 = 1/4). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.85(br s, 1 H), 8.71(s, 1 H), 8.57(d, *J* = 6.8 Hz, 0.2 Ha), 8.49(d, *J* = 7.8 Hz, 0.8 Hb), 7.81-7.78(m, 2 H), 7.38-7.32(m, 1 H), 7.30(s, 1 H), 6.25-6.06(m, 2 H), 5.63-5.60(m, 1 H), 5.06-5.01(m, 0.2 Ha, cis), 4.66-4.61(m, 0.8 Hb, trans), 4.45-4.39(m, 0.2 Ha, cis), 4.12-4.02(m, 0.8 Hb, trans), 4.02(s, 0.6 Ha, cis), 4.01(s, 2.4 Hb, trans), 3.12-3.06(m, 2 H), 3.03-2.99(m, 2 H), 2.72-2.68(m, 2 H), 2.12-2.05(m, 2 H).

[0621] **실시예 69: N-(3-((4-((7-플루오로-1-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 69)의 제조**



[0622] MeOH(5 mL) 중의 N-(3-((4-((7-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 68)(10 mg, 0.03 mmol)의 용액에 NaBH<sub>4</sub>(3 mg, 0.04 mmol)를 한번에 가하였다. 반응을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하고, pre-HPLC로 정제하여 N-(3-((4-((7-플루오로-1-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 69)(6 mg, 43% 수율)를 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 465.1. <sup>1</sup>H NMR은 두 쌍의 이성질체를 나타냈고, 비는 1/4이다(a = 1, b = 4. 시스/트랜스 = 1/4). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.76(br s, 1 H), 8.68(s, 1 H), 8.56(d, *J* = 6.1 Hz, 0.2 Ha), 8.49(d, *J* = 7.5 Hz, 0.8 Hb), 7.74(s, 0.8 Hb), 7.67(s, 0.2 Ha), 7.36-7.32(m, 1 H), 7.28-7.25(m, 1 H), 7.16-7.11(m, 1 H), 6.25-6.06(m, 2 H), 5.63-5.60(m, 1 H), 5.35-5.33(m, 1 H), 5.04-4.99(m, 0.2 Ha), 4.66-4.59(m, 0.8 Hb), 4.44-4.39(m, 0.2 Ha), 4.13-4.01(m, 0.8 Hb), 4.01(s, 0.6 Ha), 4.00(s, 2.4 Hb), 3.11-3.04(m, 2 H), 3.01-2.88(m, 1 H), 2.68-2.61(m, 1 H), 2.34-2.23(m, 1 H), 2.10-2.00(m, 2 H), 1.94-1.88(m, 1 H).

[0624] **실시예 70: N-(3-((7-메톡시-4-((5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 70)의 제조**



[0625]

[0626]

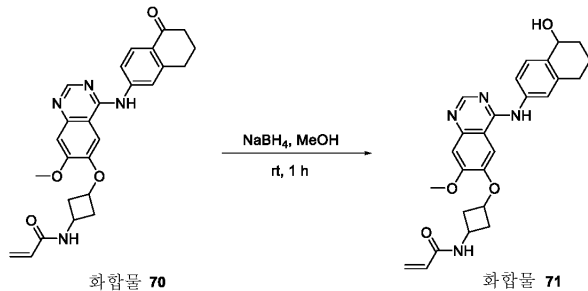
단계 A: MeOH(5 mL) 중의 6-니트로-3,4-디하이드로나프탈렌-1(2H)-온(200 mg, 1.05 mmol)의 용액에 라니 Ni(20 mg)을 가하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub>로 3회 정화하였다. 반응을 실온에서 4시간 동안 H<sub>2</sub> 별분하에 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하여 6-아미노-3,4-디하이드로나프탈렌-1(2H)-온(168.6 mg, 미정제, 100% 수율)을 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + 1]<sup>+</sup> = 162.2.

[0627]

단계 B, C, D, E, 및 F를 실시예 66 단계 B, C, D, E, 및 F에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 N-(3-((7-메톡시-4-((5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 70)를 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 459.1. <sup>1</sup>H NMR은 두 쌍의 이성질체를 나타냈고, 비는 3/7이다(a = 3, b = 7. 시스/트랜스 = 3/7). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.89(br s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.57(d, *J* = 4.8 Hz, 0.3 Ha), 8.50(d, *J* = 7.4 Hz, 0.7 Hb), 8.10(d, *J* = 2.3 Hz, 0.7 Hb), 8.08(d, *J* = 2.2 Hz, 0.3 Ha), 7.90(dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1 H), 7.81(s, 0.7 Hb), 7.74(s, 0.3 Ha), 7.50-7.47(m, 1 H), 7.30-7.26(m, 1 H), 6.26-6.05(m, 2 H), 5.63-5.57(m, 1 H), 5.08-5.03(m, 0.3 Ha), 4.71-4.63(m, 0.7 Hb), 4.46-4.39(m, 0.3 Ha), 4.19-4.05(m, 0.7 Hb), 4.02(s, 0.9 Ha), 4.00(s, 2.1 Hb), 3.12-3.05(m, 2 H), 3.00(t, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 2.68-2.60(m, 3 H), 2.12-2.05(m, 3 H).

[0628]

**실시예 71: N-(3-((4-((5-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 71)의 제조**



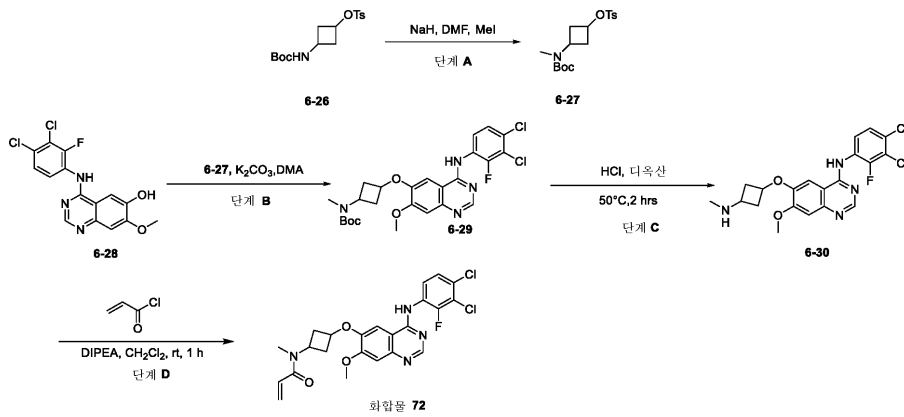
[0629]

[0630]

N-(3-((4-((5-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 71)를 N-(3-((7-메톡시-4-((5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 70)로부터 실시예 69에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 461.4. <sup>1</sup>H NMR은 두 쌍의 이성질체를 나타냈고, 비는 3/7이다(a = 3, b = 7. 시스/트랜스 = 3/7). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.79(br s, 1 H), 8.73(s, 1 H), 8.57-8.55(m, 0.3 Ha), 8.49(d, *J* = 7.6 Hz, 0.7 Hb), 7.81(s, 0.7 Hb), 7.74(s, 0.3 Ha), 7.59(d, *J* = 2.0 Hz, 0.7 Hb), 7.57(d, *J* = 2.0 Hz, 0.3 Ha), 7.48-7.44(m, 1 H), 7.27-7.26(m, 1 H), 7.18-7.16(m, 1 H), 6.26-6.06(m, 2 H), 5.61(dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1 H), 5.26(br s, 1 H), 5.07-5.02(m, 0.3 Ha), 4.69-4.65(m, 0.7 Hb), 4.61-4.57(m, 1 H), 4.47-4.40(m, 0.3 Ha), 4.12-4.06(m, 0.7 Hb), 4.01(s, 0.9 Ha), 4.00(s, 2.1 Hb), 3.13-3.05(m, 2 H), 2.79-2.65(m, 2 H), 2.11-2.02(m, 2 H), 1.99-1.88(m, 2 H), 1.74-1.68(m, 2 H).

[0631]

**실시예 72: N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아미드(화합물 72)의 제조**



[0632]

[0633]

단계 A: 무수 DMF(5 mL) 중의 3-((tert-부톡시카보닐)아미노)사이클로부틸 4-메틸벤젠설포네이트(350 mg, 1.03 mmol)의 용액에 NaH(62 mg, 1.55 mmol)(미네랄 오일 중의 60%)를 0°C에서 N<sub>2</sub>하에 가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반하였다. 그 다음, MeI(176 mg, 1.236 mmol)를 반응 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과액을 농축하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔(Pe/EA = 10/1 - 5/1) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 3-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)사이클로부틸 4-메틸벤젠설포네이트를 백색 고체(200 mg, 55% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 356.2.


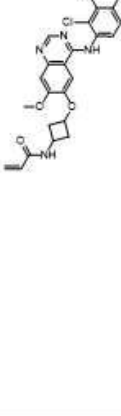
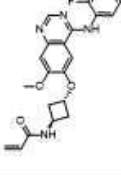
[0634]

단계 B, C, 및 D를 실시예 66 단계 D, E, 및 F에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아미드(화합물 72)를 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + 1]<sup>+</sup> = 491.1, 493.1. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.72(s, 1 H), 8.39(s, 1 H), 7.69 - 7.41(m, 3 H), 7.25(s, 1 H), 6.74(dd, *J* = 16.3, 10.7 Hz, 1 H), 6.12-6.03(m, 1 H), 5.67(s, 1 H), 5.23 - 4.74(m, 2 H), 3.97(s, 3 H), 3.05-2.95(m, 3 H), 2.84-2.80(m, 2 H), 2.43-2.37(m, 2 H).

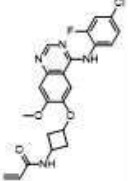
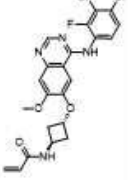
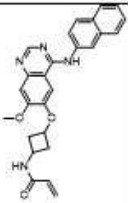
[0635] 실시예 73-91을 전술된 실시예에 기재된 바와 유사한 방식을 사용하여 제조하였다.

실시예 번호	IUPAC 명칭	화합물 구조	염	화합물 특성화
73	N-(3-((4-((3,4-디클로로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+1] <sup>+</sup> = 459.0, 461.0. H NMR 은 시스/트랜스 = 2/8 을 나타냈다. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.70 (br s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.56 (d, J = 3.5 Hz, 0.8 H, 트랜스), 8.49 (d, J = 7.6 Hz, 0.2 H, 시스), 8.09-8.05 (m, 1 H), 7.80-7.61 (m, 3 H), 7.31 (s, 1 H), 6.30-6.01 (m, 2 H), 5.63-5.60 (m, 1 H), 5.10-4.96 (m, 0.8 H, 트랜스), 4.71-4.63 (m, 0.2 H, 시스), 4.48-4.38 (m, 0.8 H, 트랜스), 4.14-4.08 (m, 0.2 H, 시스), 4.02 (s, 2.4 H, 트랜스), 4.00 (s, 0.6 H, 시스), 2.69-2.59 (m, 2 H), 2.49-2.41 (m, 2 H).
74	N-(3-((4-((3-클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드			LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 443.2, 446.2. H NMR 은 시스/트랜스 = 4/6 을 나타냈다. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.63 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 0.6 H, 트랜스), 8.49 (d, J = 7.6 Hz, 0.4 H, 시스), 7.73-7.53 (m, 3 H), 7.41-7.33 (m, 1 H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.25-6.06 (m, 2 H), 5.61 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1 H), 5.06-5.03 (m, 0.6 H, 트랜스), 4.66-4.62 (m, 0.4 H, 시스), 4.45-4.39 (m, 0.6 H, 트랜스), 4.12-4.06 (m, 0.4 H, 시스), 4.02 (s, 1.8 H, 트랜스), 4.00 (s, 1.2 H, 시스), 3.12-3.05 (m, 1 H), 2.67-2.60 (m, 1 H), 2.48-2.44 (m, 1 H), 2.12-2.05 (m, 1 H).

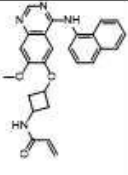
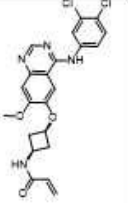
[0636]

75	N-(3-((4-((2,4-디클로로-3-플루오로페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-8-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드		<p>합성</p> <p>LC/MS (ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 477.0, 479.0</p> <p><sup>1</sup>H NMR 은 시스/트랜스 = (7/3)을 나타냈다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67-8.60 (m, 1 H), 8.57-8.46 (m, 1 H), 7.77-7.73 (m, 1 H), 7.66-7.62 (m, 0.3 H, 트랜스), 7.55-7.51 (m, 0.7 H, 시스), 7.30-7.25 (m, 1 H), 6.25-6.05 (m, 2 H), 5.61 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1 H), 5.06-5.00 (m, 0.3 H, 트랜스), 4.67-4.59 (m, 0.7 H, 시스), 4.44-4.36 (m, 0.3 H, 트랜스), 4.11-4.09 (m, 0.7 H, 시스), 4.01 (s, 0.9 H, 트랜스), 3.99 (s, 2.1 H, 시스), 3.13-3.03 (m, 1 H), 2.65-2.57 (m, 1 H), 2.46-2.40 (m, 1 H), 2.12-2.03 (m, 1 H).</p>
76	N-(3-((4-((2,3-디클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-8-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드		<p>TFA</p> <p>LC/MS (ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 477.0. H NMR 은 시스/트랜스 = (1/4)를 나타냈다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.96 (br s, 1 H), 8.69-8.68 (m, 1 H), 8.58 (d, J = 5.6 Hz, 0.8 H, 트랜스), 8.49 (d, J = 7.6 Hz, 0.2 H, 시스), 7.74-7.59 (m, 3 H), 7.30-7.29 (m, 1 H), 6.25-6.06 (m, 2 H), 5.63-5.60 (m, 1 H), 5.06-5.00 (m, 0.8 H, 트랜스), 4.65-4.62 (m, 0.2 H, 시스), 4.45-4.37 (m, 0.8 H, 트랜스), 4.12-4.06 (m, 0.2 H, 시스), 4.02 (s, 2.4 H, 트랜스), 4.00 (s, 0.6 H, 시스), 2.69-2.60 (m, 2 H), 2.49-2.44 (m, 2 H).</p>
77	N-(3-((4-((2-플루오로페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-8-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드		<p>합성</p> <p>LC/MS (ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 409.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.48 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.55-7.46 (m, 2 H), 7.33-7.28 (m, 2 H), 7.28-7.22 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.22 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1 H), 6.10 (dd, J = 17.2, 2.4</p>

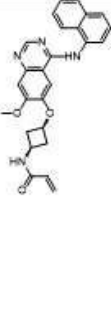
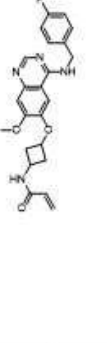
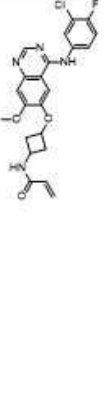
[0637]

	일) 옥시) 사이클로부틸) 아미드			Hz, 1 H), 5.60 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1 H), 5.01-4.97 (m, 1 H), 4.44-4.38 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.68 - 2.56 (m, 2 H), 2.51-2.32 (m, 2 H).
78	1-(3-((4-((4-클로로-2-클루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나olin-6-일)옥시) 사이클로부틸) 아미드		없음	LC/MS (ESI, m/z): $[M + 1]^+ = 443.1, 445.1$ H NMR 은 두 쌍의 이성질체를 나타냈고, 비는 시스/트랜스 = 1/1 이다. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.70 (br, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.58 - 8.45 (m, 1 H), 7.80 - 7.54 (m, 3 H), 7.46 - 7.34 (m, 1 H), 7.31 - 7.19 (m, 1 H), 6.27 - 6.05 (m, 2 H), 5.61 (dd, $J = 9.8, 2.5$ Hz, 1 H), 5.07 - 4.97 (m, 0.5 H, 트랜스), 4.68 - 4.58 (m, 0.5 H, 시스), 4.46 - 4.36 (m, 0.5 H, 트랜스), 4.15 - 4.04 (m, 0.5 H, 시스), 4.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 3.13 - 3.02 (m, 1 H), 2.69 - 2.58 (m, 1 H), 2.48 - 2.38 (m, 1 H), 2.14 - 2.02 (m, 1 H).
79	1-((1 <i>r</i> , 3 <i>r</i> )-3-((4-((3,4-디클로로-2-클루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나olin-6-일)옥시) 사이클로부틸) 아미드		없음	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+ = 477.1, 479.1$ . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.72 (br s, 1 H), 8.57 (br s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.61-7.55 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.22 (dd, $J = 16.8, 9.6$ Hz, 1 H), 6.10 (dd, $J = 16.8, 2.4$ Hz, 1 H), 5.60 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1 H), 5.65-5.57 (m, 1 H), 4.45-4.34 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.67-2.46 (m, 4 H).
80	1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일)아미노)퀴나olin-6-일)옥시) 사이클로부틸) 아미드		없음	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+ = 441.1$ . H NMR 은 시스/트랜스 = (3/7) 을 나타냈다. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.03 (br s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.7 H, 트랜스), 8.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.3 H, 시스), 8.05-8.02 (m, 1 H), 7.98-7.95 (m, 2 H), 7.76-7.76 (m, 2 H),

[0638]

	플로부릴아 크릴아미드			7.59-7.52 (m, 2 H), 7.30-7.29 (m, 1 H), 6.26-6.07 (m, 2 H), 5.62 (dd, $J=9.9, 2.4$ Hz, 1H), 5.10-5.06 - 4.96 (m, 0.7 H, 트렌스), 4.72 - 4.67 (m, 0.3 H, 시스), 4.49-4.40 (m, 0.7 H, 트렌스), 4.15-4.08 (m, 0.3 H, 시스), 4.03 (s, 2.1 H, 트렌스), 4.01 (s, 0.9 H, 시스), 3.14-3.08 (m, 1 H), 2.73 - 2.57 (m, 2 H), 2.13-2.06 (m, 1 H).
81	3-((3-((7- 메톡시-4- (나프탈렌-1- 일)아미노)퀴 나올린-6- 일)옥시)사이 플로부릴아 크릴아미드		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M-1]^- = 441.2$ . $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.01 (br s, 1 H), 8.55 (d, $J=6.7$ Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.01 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J=$ 7.3 Hz, 1 H), 7.84 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.63 - 7.44 (m, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 6.19 (dd, $J=22.0, 11.0$ Hz, 1 H), 6.08 (dd, $J=17.1, 2.3$ Hz, 1 H), 5.59 (dd, $J=9.7, 2.4$ Hz, 1 H), 5.07-5.03 (m, 1 H), 4.45-4.41 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.63-2.53 (m, 2 H), 1.28 (m, 2 H).
82	3-((3a)- 3-((4-((3,4- 디클로로페닐 )아미노)-7- 메톡시퀴나올 린-6- 일)옥시)사이 플로부릴아 크릴아미드		TFA	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M-H]^- = 459.0$ , 461.0. $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.61 (br s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.49 (d, $J=$ 7.4 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.74 (s, 3 H), 7.30 (s, 1 H), 6.18-6.05 (m, 2 H), 5.61 (dd, $J=9.6, 2.7$ Hz, 1 H), 4.72 - 4.59 (m, 1 H), 4.15-4.05 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.11 - 3.02 (m, 2 H), 2.11 - 2.04 (m, 2 H).

[0639]

83	<p>2-((1s,3a)-3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일)옥시)퀴나졸린-8-일)옥시)사이클로부텐)아크릴아미드</p>		<p>없음 LC/MS (ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 441.0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.81 (s, 1 H), 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.62 - 7.48 (m, 4 H), 7.21 (s, 1 H), 6.17 (dd, J = 17.1, 9.8 Hz, 1 H), 6.08 (dd, J = 17.1, 2.5 Hz, 1 H), 5.60 (dd, J = 9.7, 2.5 Hz, 1 H), 4.66-4.62 (m, 1 H), 4.07-4.05 (m, 1 H), 3.95 (s, 3H), 3.15 - 3.02 (m, 2 H), 2.09-2.04 (m, 2 H).</p>
84	<p>2-((3-((4-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-8-일)옥시)사이클로부텐)아크릴아미드</p>		<p>없음 LC/MS (ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 423.2. <sup>1</sup>H NMR 은 시스/트랜스의 비가 약 1/1 일을 나타냈다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, a = 트랜스, b = 시스) δ 10.06 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.54-8.46 (m, 1 H), 7.62 (s, 0.5 H), 7.55 (s, 0.5 H), 7.45-7.40 (m, 2 H), 7.22-7.17 (m, 2 H), 6.24-6.02 (m, 2 H), 5.62-5.60 (m, 1 H), 5.00-4.96 (m, 0.5 Ha), 4.95 (s, 2 H), 4.65-4.55 (m, 0.5 Hb), 4.41-4.35 (m, 0.5 Ha), 4.09-4.04 (m, 0.5 Hb), 3.99 (s, 1.5 H), 3.97 (s, 1.5 H), 3.10-3.00 (m, 1 H), 2.47-2.42 (m, 2 H), 2.07-2.01 (m, 1 H).</p>
85	<p>2-((3-((4-(3-클로로-4-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-8-일)옥시)사이클로부텐)아크릴아미드</p>		<p>없음 LC/MS (ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 443.1, 445.1. <sup>1</sup>H NMR 은 시스/트랜스의 비가 약 3/7 일을 나타냈다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.67 (br s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 6.6 Hz, 0.7 H, 트랜스), 8.49 (d, J = 8.0 Hz, 0.3 H, 시스), 8.14 - 7.84 (m, 1 H), 7.83 - 7.61 (m, 2 H), 7.54 (td, J = 9.1, 3.1 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.37 - 5.90 (m, 2 H), 5.62 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1 H), 5.07-5.02 (m, 0.7 H, 트랜스), 4.68-4.64 (m, 0.3 H, 시스), 4.47-4.38 (m, 0.7 H, 트랜스), 4.13-4.07 (m, 0.3 H, 시스), 4.01 (s, 2.1 H, 트랜스), 3.99 (s, 0.9 H, 시스), 3.12-3.02</p>

[0640]

				(m, 1 H), 2.66-2.56 (m, 2 H), 2.12-2.04 (m, 1 H).
86	N-(3-((4-((3-클로로-4-시아노페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드		TFA	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 450.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.48 (br s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.55 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.02-7.96 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.0 Hz, 1 H), 6.11 (dd, <i>J</i> = 17.1, 2.3 Hz, 1 H), 5.62 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.3 Hz, 1 H), 5.10 – 5.01 (m, 1 H), 4.47 – 4.41 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.64 – 2.58 (m, 2 H), 2.50-2.46 (m, 2 H).
87	N-(3-((4-((3-시아노-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드			LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 434.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.69 (s, 1 H), 8.62 – 8.45 (m, 2 H), 8.40 – 8.26 (m, 1 H), 8.17 – 8.03 (m, 1 H), 7.59-7.54 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.0 Hz, 1 H), 6.10 (dd, <i>J</i> = 17.1, 2.3 Hz, 1 H), 5.62 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.3 Hz, 1 H), 5.08 – 4.98 (m, 1 H), 4.45-4.41 (m, 1), 3.97 (s, 3H), 2.59-2.51 (m, 2 H), 2.50-2.46 (m, 2 H).
88	N-(3-((4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 431.2. H NMR 은 주로 트랜스를 나타냈다. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.08 (br s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.33 – 7.24 (m, 3 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 6.1, 2.7 Hz, 1H), 6.22 (dd, <i>J</i> = 10.0, 7.0 Hz, 1 H), 6.10 (dd, <i>J</i> = 17.2, 2.2 Hz, 1H), 5.61 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.3 Hz, 1 H), 5.05-4.99 (m, 1 H), 4.46-4.37 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.97 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2 H), 2.74 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 2.66-2.59 (m, 2 H), 2.04-1.97 (m, 2 H).

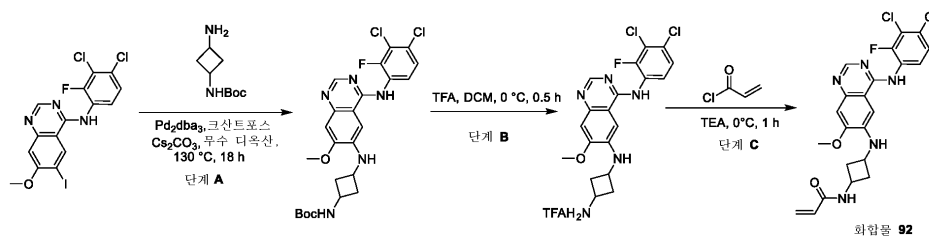
[0641]

89	N-(3-((7-메톡시-4-((5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 445.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.22 (s, 1 H), 8.52 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.22 – 7.12 (m, 2 H), 7.06 (dd, J = 23.2, 7.2 Hz, 2 H), 6.22 (dd, J = 17.1, 10.0 Hz, 1 H), 6.09 (dd, J = 17.1, 2.3 Hz, 1 H), 5.60 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1 H), 5.03 – 4.90 (m, 1 H), 4.48 – 4.32 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.83 – 2.71 (m, 2 H), 2.67 – 2.54 (m, 4 H), 2.47 – 2.38 (m, 2 H), 1.77 – 1.55 (m, 4 H).
90	N-((1s,4s)-4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로헥실)아크릴아미드		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M + 1] <sup>+</sup> = 505.1, 507.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.71 (br s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.58 (s, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.29 (dd, J = 17.1, 10.1 Hz, 1 H), 6.09 (dd, J = 17.1, 2.2 Hz, 1 H), 5.57 (dd, J = 10.1, 2.3 Hz, 1 H), 4.72-4.70 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.87 – 3.79 (m, 1 H), 2.07 – 1.95 (m, 2 H), 1.84-1.76 (m, 2 H), 1.72 -1.64 (m, 4 H).
91	N-((1r,4r)-4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로헥실)아크릴아미드		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M + 1] <sup>+</sup> = 505.1, 507.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.79 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.70 – 7.54 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 6.24 (dd, J = 17.1, 10.1 Hz, 1 H), 6.08 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz, 1 H), 5.58 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1 H), 4.59 – 4.42 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.79 – 3.64 (m, 1 H), 2.26 – 2.11 (m, 2 H), 2.01 – 1.88 (m, 2 H), 1.63 – 1.48 (m, 2 H), 1.49 – 1.34 (m, 2 H).

[0642]

[0643]

**실시예 92: N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 92)의 제조**



[0644]

[0645]

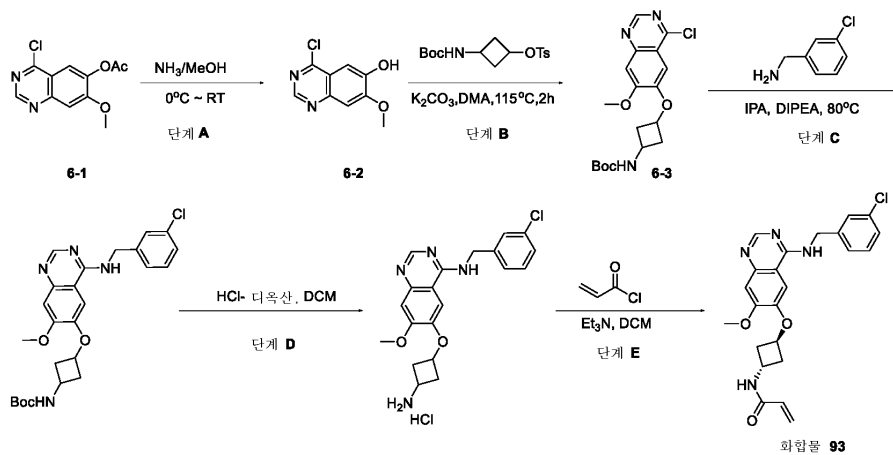
단계 A: 무수 1,4-디옥산(10 mL) 중의 N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)사이클로부틸)아민(231 mg, 0.50 mmol), tert-부틸 (3-아미노사이클로부틸)카바메이트(140 mg, 0.75 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(46 mg, 0.05 mmol), 크산트포스(58 mg, 0.10 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(325 mg, 1.00 mmol)의 혼합물을 130°C에서 밀봉된 튜브에서 교

반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(EA)로 정제하여 tert-부틸 (3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)사이클로부틸)카바메이트(28 mg, 10.7% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 522.1.

[0646] 단계 B: DCM(2 mL)의 tert-부틸 (3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)사이클로부틸)카바메이트(113 mg, 0.22 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 0°C에서 가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(40 mL)으로 희석하고, 농축하여 N<sup>6</sup>-(3-아미노사이클로부틸)-N<sup>4</sup>-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4,6-디아민 TFA 염(135 mg, 100% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 422.0.

[0647] 단계 C: 무수 DCM(4 mL) 중의 N<sup>6</sup>-(3-아미노사이클로부틸)-N<sup>4</sup>-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4,6-디아민 TFA 염(105 mg, 0.20 mmol) 및 TEA(60 mg, 0.60 mmol)의 용액에 DCM(1 mL) 중의 아크릴로일 클로라이드(20 mg, 0.22 mmol)의 용액을 2분 동안 0°C에서 적가하였다. 반응을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 Prep-HPLC(NH<sub>4</sub>OH/MeCN)으로 직접적으로 정제하였다. 생성물을 다시 Prep-TLC(DCM/MeOH = 20:1)로 정제하여 N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)사이클로부틸)아크릴아미드 (화합물 92)(24.6 mg, 25% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 476.0, 478.0. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.49(d, J = 57.2 Hz, 1 H), 8.58 - 8.09(m, 2 H), 7.76 - 7.47(m, 2 H), 7.38 - 6.81(m, 2 H), 6.38 - 6.01(m, 2 H), 5.84(dd, J = 48.9, 6.4 Hz, 1 H), 5.59(dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1 H), 4.48 - 3.67(m, 5 H), 2.93(s, 1 H), 2.45 - 2.22(m, 2 H), 1.91(m, 1 H).

[0648] **실시예 93: N-((1r,3r)-3-((4-((3-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트(화합물 93)의 제조**



[0649]

[0650] 단계 A: MeOH(7 mol/L, 100 mL, 700 mmol) 중의 NH<sub>3</sub>의 용액에 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트(5 g, 19.8 mmol)를 0°C에서 천천히 가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/3 ~ 100/8로 용리됨)로 정제하여 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-올을 백색 고체(4.0 g, 96% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 211.0.

[0651] 단계 B: DMA(10 mL) 중의 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-올(1.45 g, 6.9 mmol), 3-((tert-부톡시카보닐)아미노)사이클로부틸 4-메틸벤젠설포네이트(2.8 g, 8.3 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.9 g, 13.8 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시키고, 120°C로 가열하고, 2시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 물(50 mL)로 켄칭하고, EtOAc(40 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1로 용리됨)로 정제하여 tert-부틸 (3-((4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트를 황색 고체(150 mg, 6% 수율)로서 수득하였다.

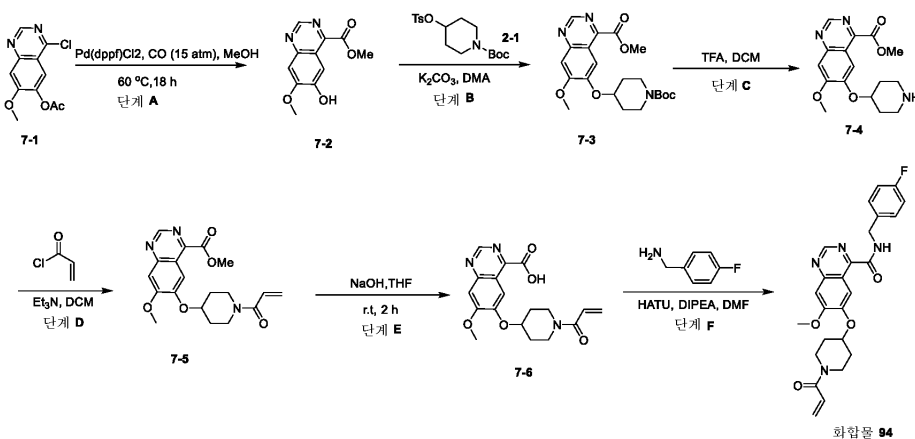
LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 380.1.

[0652] 단계 C: 이소프로판올 중의 tert-부틸 (3-((4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(150 mg, 0.39 mmol), 3-클로로페닐)메탄아민(112 mg, 0.79 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시키고, 80°C로 가열하고, 10시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 40/1로 용리됨)로 정제하여 tert-부틸 (3-((4-((3-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트를 백색 고체(110 mg, 57% 수율). LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 485.2.

[0653] 단계 D: DCM(5 mL) 중의 tert-부틸 (3-((4-((3-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(110 mg, 0.23 mmol)의 용액에 HCl(1,4-디옥산 중의 4 mol/L, 1 mL, 4 mmol, 17.2 당량)를 0°C에서 가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 진공하에 농축하고 미정제 6-(3-아미노사이클로부톡시)-N-(3-클로로벤질)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민 하이드로클로라이드를 백색 고체(120 mg 미정제)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 385.0.

[0654] 단계 E: DCM(5 mL) 중의 6-(3-아미노사이클로부톡시)-N-(3-클로로벤질)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민 하이드로클로라이드(120 mg, 0.28 mmol) 및 트리에틸아민(84 mg, 0.84mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드(28 mg, 0.31 mmol)를 0°C에서 가하였다. 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 용액을 물(5 mL)로 킨칭하고, EtOAc(15 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 16/1로 용리됨)로 정제하고, 역상 prep-HPLC(0.1% TFA를 함유하는 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O = 5% ~ 90%로 용리됨)로 추가로 정제하여 N-((1r,3r)-3-((4-((3-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트를 백색 고체(화합물 93)(30 mg, 24% 수율)를 수득하였다. H NMR은 오직 트랜스 이성질체만을 나타냈다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 439.1. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.13(t, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.80(s, 1 H), 8.58(d, J = 6.7 Hz, 1 H), 7.58(s, 1 H), 7.45(s, 1 H), 7.35-7.40(m, 3 H), 7.26(s, 1 H), 6.22(dd, J = 17.1, 10.0 Hz, 1 H), 6.10(dd, J = 17.1, 2.3 Hz, 1 H), 5.61(dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1 H), 4.97-5.04(m, 1 H), 4.95(d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.41(m, 1 H), 4.00(s, 3 H), 2.57-2.66(m, 2 H), 2.39-2.49(m, 2 H).

[0655] **실시예 94: 6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-N-(4-플루오로벤질)-7-메톡시퀴나졸린-4-카복사미드(화합물 94)의 제조**



[0656]

[0657] 단계 A: 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트(2 g, 7.94 mmol) 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(580 mg, 0.794 mmol)에 Et<sub>3</sub>N(2.4 g, 23.82 mmol) 및 MeOH(50 mL)의 혼합물을 가하였다. 혼합물에 CO(기체)를 20 atm으로 발포하였다. 혼합물을 60°C로 20 atm에서 가열하고, 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 수득된 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 MeOH/DCM=5%로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 메틸 6-하이드록시-7-메톡시퀴나졸린-4-카복실레이트(1 g, 54% 수율)를 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 235.1.

[0658] 단계 B: DMA(5 mL) 중의 메틸 6-하이드록시-7-메톡시퀴나졸린-4-카복실레이트(500 mg, 2.14 mmol), tert-부틸 4-(토실옥시)피페리딘-1-카복실레이트(1.52 g, 4.27 mmol), 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(885 mg, 6.41 mmol)의 혼합물을 120°C로

가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 물에 붓고, EA(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물(30 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 EA/DCM=50%로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 메틸 6-((1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-카복실레이트(500 mg, 56% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 418.0.

[0659] 단계 C: DCM(3 mL) 중의 메틸 6-((1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-카복실레이트(404 mg, 0.969 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(1 mL)을 천천히 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 건조시켜 메틸 7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-카복실레이트 2,2,2-트리플루오로아세테이트(418 mg, 100%)를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + 1]<sup>+</sup> = 318.1.

[0660] 단계 D: DCM(5 mL) 중의 메틸 7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-카복실레이트 2,2,2-트리플루오로아세테이트(418 mg, 0.969 mmol) 및 DIPEA(375 mg, 2.91 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드(114 mg, 1.26 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 켄칭하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 EA/DCM=50%로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 메틸 6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-카복실레이트(235 mg, 65.4% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 372.3.

[0661] 단계 E: THF(5 mL) 중의 메틸 6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-카복실레이트(237 mg, 0.637 mmol)의 용액에 H<sub>2</sub>O(1 mL) 중의 NaOH(51.1 mg, 1.27 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)로 켄칭하고, 수성 용액을 Et<sub>2</sub>O(2 x 10 mL)로 세척하였다. pH < 5가 될 때까지 수성 용액에 1M HCl 용액을 가하였다. 용액을 DCM/iPrOH=3:1(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 건조시켜 6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-카복실산(163 mg, 72% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + 1]<sup>+</sup> = 358.1.

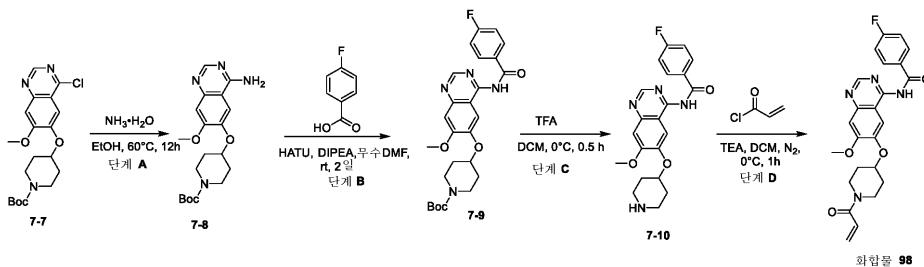
[0662] 단계 F: DCM(5 mL) 중의 6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-카복실산(40 mg, 0.112 mmol), 4-플루오로페닐)메탄아민(17 mg, 0.134 mmol), HATU(46.8 mg, 0.123 mmol)의 혼합물에 DIPEA(43 mg, 0.336 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EA(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-N-(4-플루오로벤질)-7-메톡시퀴나졸린-4-카복사미드(**화합물 94**)(6.3 mg, 12% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 465.1. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.68(t, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 9.17(s, 1 H), 8.43(s, 1 H), 7.46(s, 1 H), 7.45 - 7.38(m, 2 H), 7.22 - 7.13(m, 2 H), 6.84(dd, *J* = 10.5, 16.8 Hz, 1 H), 6.12(dd, *J* = 2.4, 16.8 Hz, 1 H), 5.69(dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.77-4.72(m, 1 H), 4.53(d, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 4.02(s, 3 H), 3.90-3.78(m, 2 H), 3.45-3.42(m, 2 H), 2.08-1.96(m, 2 H), 1.76-1.62(m, 2 H).

[0663] 실시예 95-97을 전술된 실시예에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

실시예 번호	IUPAC 명칭	화합물 구조	염	화합물 특성화
95	(R)-6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-7-메톡시퀴나졸린-4-카복사미드		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): [M + H] <sup>+</sup> = 479.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.53 - 7.47 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.23 - 7.14 (m, 2 H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 10.5, 16.8 Hz, 1 H), 6.11 (dd, <i>J</i> = 2.4, 16.8 Hz, 1 H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 2.4, 10.5 Hz, 1 H), 5.27-5.21 (m, 1 H), 4.73 - 4.62 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.83 - 3.76 (m, 3 H), 3.54 - 3.47 (m, 1 H), 2.04 - 1.93 (m, 2 H), 1.73 - 1.61 (m, 2 H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H).
96	6-(3-아크릴아미도사이클로부톡시)-N-(4-플루오로벤질)-7-메톡시퀴나졸린-4-카복사미드		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): [M + 1] <sup>+</sup> = 451.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.68 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.48-7.42 (m, 3 H), 7.21-7.13 (m, 2 H), 6.30 - 6.00 (m, 2 H), 5.64-5.60 (m, 1 H), 4.58-4.50 (m, 3 H), 4.14-4.10 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.94-2.86 (m, 2 H), 2.14-2.06 (m, 2 H).
97	6-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-아크릴아미도사이클로부톡시)-N-( <i>R</i> )-1-(4-플루오로페닐)에틸)-7-메톡시퀴나졸린-4-카복사미드		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): [M + 1] <sup>+</sup> = 465.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.46 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.48 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.59 - 7.48 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.19 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 6.23 - 6.00 (m, 2 H), 5.61 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.6 Hz, 1 H), 5.41 - 5.14 (m, 1 H), 4.64 - 4.44 (m, 1 H), 4.18 - 4.06 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.86-2.83 (m, 2 H), 2.10-2.06 (m, 2 H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H).

[0664]

[0665] 실시예 98: N-(6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)-4-플루오로벤즈아미드 (화합물 98)의 제조



[0666]

[0667] 단계 A: EtOH(6 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(250 mg, 0.63 mmol)의 용액에 NH<sub>4</sub>OH(6 mL)를 가하고, 혼합물을 60°C에서 N<sub>2</sub> 대기하에 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 용액을 진공하에 농축하고, 해리를 위하여 고체를 빙수에 넣었다. 여과하여 tert-부틸 4-((4-아미노-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(245 mg, 93% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup> = 375.1.

[0668]

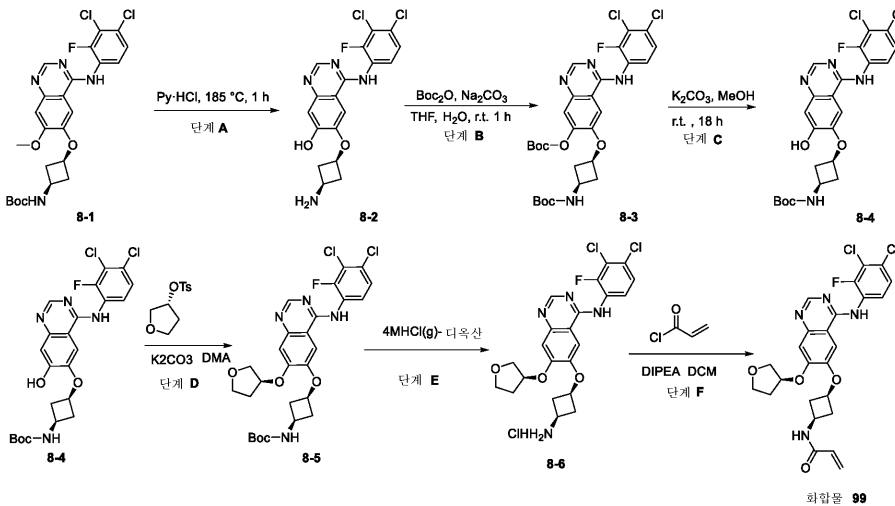
단계 B: 무수 DMF 중의 tert-부틸 4-((4-아미노-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(195 mg, 0.44 mmol), 4-플루오로벤조산(93 mg, 0.66 mmol) 및 HATU(252 mg, 0.66mmol)의 용액에 DIPEA(171 mg, 1.33

mmol)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 증발시킨 후, 고체를 SGC(EA)로 정제하여 tert-부틸 4-((4-(4-플루오로벤즈아미도)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(88 mg, 34% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M +1]<sup>+</sup> = 497.1.

[0669] 단계 C: DCM(1.5 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-(4-플루오로벤즈아미도)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 0.20 mmol)의 얼음 냉각된 용액에 TFA(1.5 mL)를 가하였다. 반응 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용액을 진공하에 농축하여 4-플루오로-N-(7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-일)벤즈아미드(80 mg, 100% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M +1]<sup>+</sup> = 397.1.

[0670] 단계 D: 무수 DCM(3 mL) 중의 4-플루오로-N-(7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-일)벤즈아미드(80 mg, 0.20 mmol), 아크릴로일 클로라이드(18 mg, 0.20 mmol), Et<sub>3</sub>N(61 mg, 0.61mmol)의 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 N<sub>2</sub> 대기하에 교반하였다. 반응을 MeOH로 켄칭하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 SGC(DCM: MeOH = 20:1)로 정제한 다음, 역 HPLC(이동상으로서 0.01% TFA를 함유하는 CH<sub>3</sub>CN 및 H<sub>2</sub>O)로 정제하여 N-(6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)-4-플루오로벤즈아미드 TFA 염(화합물 98)(12 mg, 12% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 451.1. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.68(br s, 1 H), 8.22(s, 2 H), 7.74(br s, 1 H), 7.39-7.35(m, 3 H), 6.84(dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.11(dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.68(dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.83(s, 1 H), 4.00(s, 3 H), 3.96-3.86(m, 2 H), 3.49-3.39(m, 2 H), 2.10-1.98(m, 2 H), 1.75-1.69(m, 2 H).

[0671] 실시예 99: N-((1R,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 99)의 제조



[0672]

[0673] 단계 A: tert-부틸 ((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(180 mg, 344 umol) 및 피리딘 하이드로클로라이드(1.96 g, 17 mmol) 혼합물을 플라스크에 넣었다. 혼합물을 180℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각하고, 물에 부었다. 혼합물을 여과하고, 케이크를 건조시켜 6-((1s,3s)-3-아미노사이클로부톡시)-4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-7-올 하이드로클로라이드(140 mg, 91% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 409.1.

[0674] 단계 B: H<sub>2</sub>O(10 mL) 중의 6-((1s,3s)-3-아미노사이클로부톡시)-4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-7-올 하이드로클로라이드(140 mg, 342 umol)의 용액에 THF(5 mL) 및 (Boc)<sub>2</sub>O(224 mg, 1.02 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 켄칭하고, EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((7-((tert-부톡시카보닐)옥시)-4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(208 mg)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 609.1.

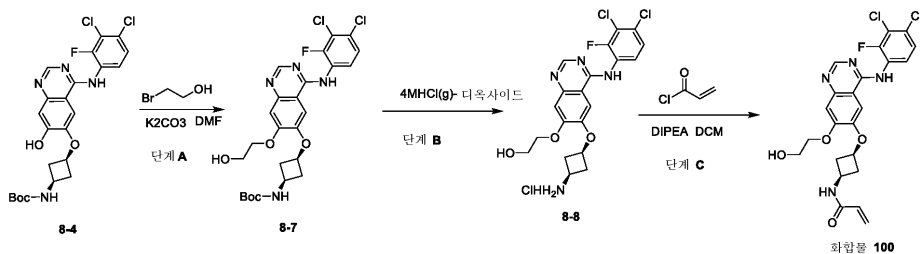
[0675] 단계 C: MeOH(5 mL) 중의 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((7-((tert-부톡시카보닐)옥시)-4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(208 mg) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(141 mg, 1.02 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 EA 및 H<sub>2</sub>O 중에 용해시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM:CH<sub>3</sub>OH = 20:1)로 정제하여 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-하이드록시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(70 mg, 40% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 509.1.

[0676] 단계 D: 디메틸아세트아미드(2.5 mL) 중의 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-하이드록시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(70 mg, 137.43 μmol)의 용액에 (R)-테트라하이드로푸란-3-일 4-메틸벤젠설포네이트(49.95 mg, 206.14 μmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(37.99 mg, 274.86 μmol)을 가하였다. 혼합물을 115°C로 가열하고, 1시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 물(30 mL)로 켄칭하고, EA로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EA)로 정제하여 tert-부틸 ((1R,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(55 mg, 69% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 579.1.

[0677] 단계 E: 4 M HCl(g)-디옥산(3 mL) 중의 tert-부틸 ((1R,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(55 mg, 94.9 μmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축하여 6-((1s,3R)-3-아미노사이클로부톡시)-N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-4-아민하이드로클로라이드(45 mg, 92% 수율)를 수득하고, 이를 임의의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 479.1.

[0678] 단계 F: 6-((1s,3R)-3-아미노사이클로부톡시)-N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-4-아민하이드로클로라이드의 용액에 DCM(1 mL) 중의 N-이소프로필-N-메틸프로판-2-아민(45.1 mg, 348.98 μmol)을 가하였다. 그 다음, 아크릴로일 클로라이드(7.9 mg, 87.24 μmol)를 가하였다. 반응을 0.5 시간 동안 실온에서 교반하고, 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)로 정제하여 N-((1R,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 99)(12 mg, 26% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 533.0, 535.0. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ 10.65( br s, 1H), 8.67(s, 1 H), 8.50(d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.75 - 7.56(m, 3 H), 7.25(s, 1 H), 6.16(dd, J = 17.1, 9.5 Hz, 1 H), 6.09(dd, J = 17.1, 2.8 Hz, 1 H), 5.61(dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1 H), 5.25(m, 1 H), 4.69 - 4.51(m, 1 H), 4.09(m, 1H), 3.99 - 3.90(m, 3 H), 3.84 - 3.78(m, 1 H), 3.12-3.05(m, 2 H), 2.42-2.31(m, 2 H) 2.12-2.02(m, 2 H).

[0679] **실시예 100: N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-하이드록시에톡시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 100)의 제조**



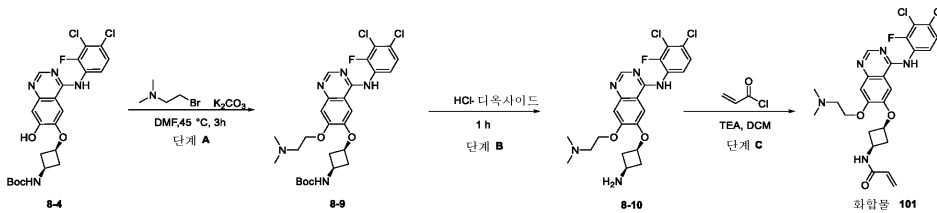
[0680]

[0681] 단계 A: DMF(5 mL) 중의 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-하이드록시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(150 mg, 294 μmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(122 mg, 883 μmol)을 가한 다음, 2-브로모에탄-1-올(55 mg, 442 μmol)을 가하였다. 반응을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EA)로 정제하여 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((4-

((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-하이드록시에톡시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(59 mg, 36% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 553.1.

[0682] 단계 B 및 C를 실시예 99 단계 E 및 F에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-하이드록시에톡시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 100)를 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 507.2, 509.2. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.65(br s, 1 H), 8.68(s, 1 H), 8.50(d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.75 - 7.56(m, 3 H), 7.31(s, 1 H), 6.17(dd, J = 17.1, 9.7 Hz, 1 H), 6.09(dd, J = 17.0, 2.6 Hz, 1 H), 5.61(dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1 H), 4.73 - 4.56(m, 1 H), 4.27 - 4.16(m, 2 H), 4.14-4.05(m, 1 H), 3.88- 3.79(m, 2 H), 3.13-3.04(m, 2 H), 2.10-2.02(m, 2 H).

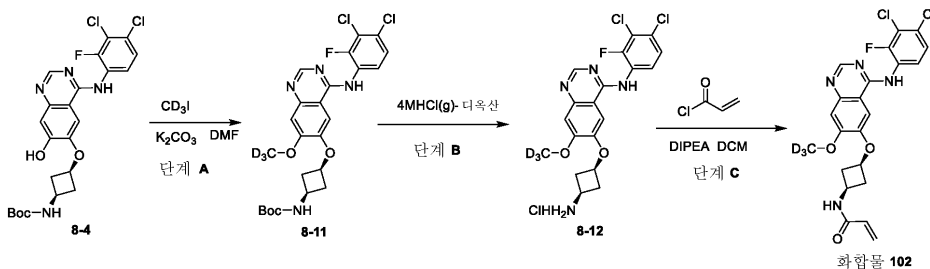
[0683] **실시예 101: N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-(디메틸아미노)에톡시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 101)의 제조**



[0684] 단계 A: DMF(5 mL) 중의 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-하이드록시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(100 mg, 0.196 mmol), 2-브로모-N,N-디메틸에탄아민 하이드로브로마이드(46 mg, 0.196 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(135 mg, 0.98 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시키고, 40°C로 가열하고, 2시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 물(15 mL)로 켄칭하고, EtOAc(15 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1로 용리됨)로 정제하여 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-(디메틸아미노)에톡시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트를 황색 고체(75 mg, 66% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 580.2.

[0685] 단계 B 및 C를 실시예 99 단계 E 및 F에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(2-(디메틸아미노)에톡시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 101)를 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 534.1. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.54(br s, 1 H), 10.01(br s, 1 H), 8.63(s, 1 H), 8.50(d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.73(s, 1 H), 7.56 - 7.68(m, 2 H), 7.43(s, 1 H), 6.19(dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1 H), 6.09(dd, J = 17.2, 2.4 Hz, 1 H), 5.62(dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1 H), 4.67-4.62(m, 1 H), 4.58(t, J = 5.2 Hz, 2 H), 4.01 - 4.08(m, 1 H), 3.61 - 3.70(m, 2 H), 3.03 - 3.13(m, 2 H), 2.97(s, 6 H), 2.02 - 2.12(m, 2 H).

[0687] **실시예 102: N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(메톡시-d<sub>3</sub>)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 102)의 제조**

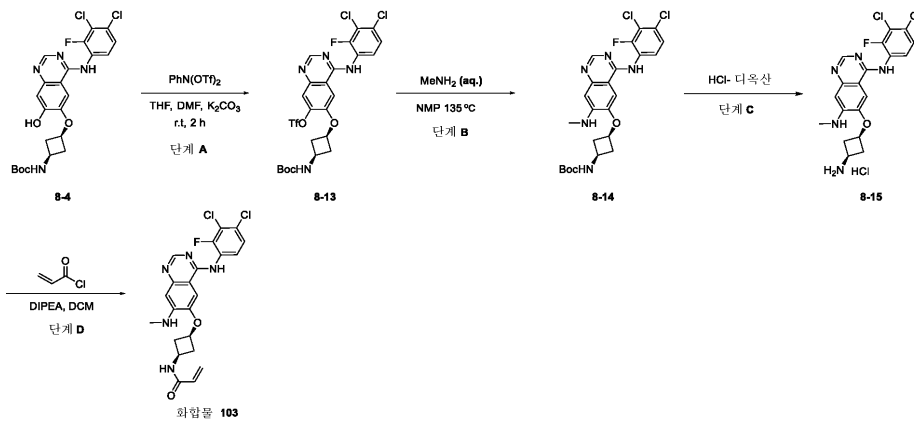


[0688] 단계 A: DMF(10 mL) 중의 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-하이드록시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(300 mg, 589 μmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(161.7 mg, 1.17 mmol)을 가한 다음, 요오도메탄-d<sub>3</sub>(85.4 mg, 589 μmol)을 가하였다. 반응을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 켄

칭하고, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EA)로 정제하여 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(메톡시-d3)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(212 mg, 68.4 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.64(s, 1 H), 8.38(s, 1 H), 7.63 - 7.57(m, 2 H), 7.54(s, 1 H), 7.25(d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.22(s, 1 H), 4.55-4.45(m, 1 H), 3.78-3.70(m, 1 H), 2.99-2.93(m, 2 H), 2.10 - 2.00(m, 2 H).

[0690] 단계 B 및 C를 실시예 99 단계 E 및 F에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(메톡시-d3)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 102)를 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+ H]<sup>+</sup> =480.0, 482.0. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.68(s, 1 H), 8.73(s, 1 H), 8.49(d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.65 - 7.50(m, 3 H), 7.29(d, J = 6.5 Hz, 1 H), 6.17(dd, J = 17.1, 9.7 Hz, 1 H), 6.09(dd, J = 17.0, 2.6 Hz, 1 H), 5.61(dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1 H), 4.71 - 4.53(m, 1 H), 4.13 - 4.05(m, 1 H), 3.12 - 3.03(m, 2 H), 2.12-2.03(m, 2 H).

[0691] **실시예 103: N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(메틸아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 103)의 제조**



[0692] 단계 A: 무수 DMF(5 mL) 중의 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-하이드록시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(260 mg, 0.512 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(106 mg, 0.767 mmol) 및 N-페닐-O-((트리플루오로메틸)설포닐)-N-((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)하이드록실아민(219 mg, 0.563 mmol)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. H<sub>2</sub>O(30 mL)를 가하고, 혼합물을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과액을 농축하여 미정제 생성물(300 mg)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+ H]<sup>+</sup> =641.0, 643.0.

[0694] 단계 B: NMP(3 mL) 중의 6-((1s,3s)-3-((tert-부톡시카보닐)아미노)사이클로부톡시)-4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-7-일 트리플루오로메탄설포네이트(300 mg)의 용액에 MeNH<sub>2</sub>(aq.)(1 mL)를 밀봉된 튜브에서 가하고, 반응 혼합물을 135°C에서 5시간 동안 교반하였다. H<sub>2</sub>O(15 mL)를 가하고, 혼합물을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과액을 농축하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(메틸아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(35 mg, 2 단계 동안 수율 11%)를 수득하였다.

[0695] 단계 C 및 D를 실시예 99 단계 E 및 F에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(메틸아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드(화합물 103)를 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+ H]<sup>+</sup> =476.0, 478.0. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.40(br s, 1 H), 10.87(s, 1 H), 8.69(s, 1 H), 8.58 - 8.45(m, 1 H), 7.68(dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.64 - 7.57(m, 1 H), 7.54(s, 1

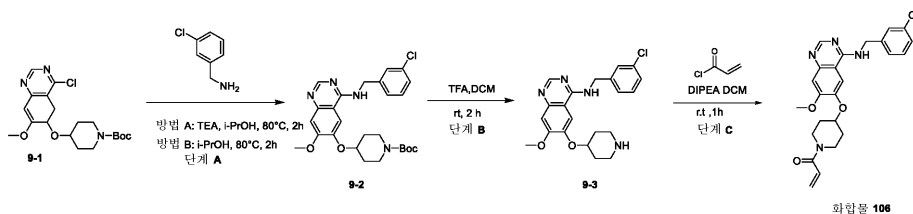
H), 7.30(d,  $J = 5.0$  Hz, 1 H), 6.61(s, 1 H), 6.20(dd,  $J = 17.1, 9.9$  Hz, 1 H), 6.10(dd,  $J = 17.1, 2.4$  Hz, 1 H), 5.61(dd,  $J = 9.9, 2.4$  Hz, 1 H), 4.66(p,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 4.14 - 4.01(m, 1 H), 3.10(dd,  $J = 10.5, 5.9$  Hz, 2 H), 2.90(d,  $J = 4.7$  Hz, 3 H), 2.14(dd,  $J = 19.2, 9.1$  Hz, 2 H).

[0696] 실시예 104 및 105를 전술된 실시예에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

실시예 번호	IUPAC 명칭	화합물 구조	염	화합물 특성화
104	N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(옥세탄-3-일옥시)퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M + 1] <sup>+</sup> = 519.0, 521.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.72 (s, 1 H), 8.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.71 - 7.51 (m, 3 H), 6.86 (s, 1 H), 6.25 - 6.01 (m, 2 H), 5.61 (dd, $J = 9.6, 2.7$ Hz, 1 H), 5.55 - 5.41 (m, 1 H), 5.03 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 4.73 - 4.53 (m, 3 H), 4.17 - 4.02 (m, 1 H), 3.15 - 3.03 (m, 2 H), 2.21 - 2.00 (m, 2 H).
105	N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아미드		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M + 1] <sup>+</sup> = 491.0, 492.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.66 (s, 1 H), 8.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.67 - 7.46 (m, 3 H), 7.21 (s, 1 H), 6.13 (dd, $J = 14.2, 6.1$ Hz, 2 H), 5.61 (dd, $J = 9.6, 2.7$ Hz, 1 H), 4.69 - 4.54 (m, 1 H), 4.22 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.15 - 4.00 (m, 1 H), 3.13 - 2.98 (m, 2 H), 2.16 - 2.01 (m, 2 H), 1.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H).

[0697]

[0698] 실시예 106: 1-(4-((4-((3-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 106)의 제조



[0699]

[0700] 단계 A(방법 A): 이소프로판올(8 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-클로로-7-메톡시-5,6-디하이드로퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(109 mg, 0.277 mmol)의 혼합물에 Et<sub>3</sub>N(42 mg, 0.416 mmol) 및 (3-클로로페닐)메탄아민(78 mg, 0.544 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 20:1로 용리되는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-((4-((3-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(131 mg)를 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 499.1.

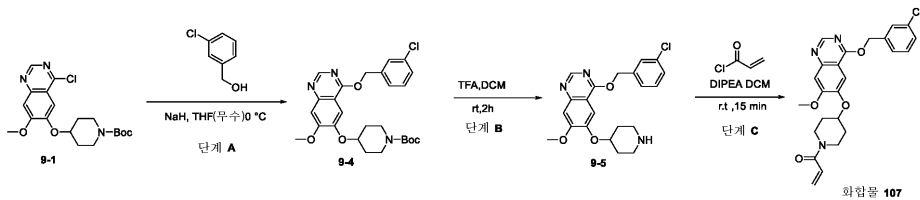
[0701] 단계 A(방법 B): 이소프로판올(8 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-클로로-7-메톡시-5,6-디하이드로퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(0.3 mmol)의 혼합물에 (3-클로로페닐)메탄아민(0.6 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 20:1로 용리되는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-((4-((3-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트를 수득하였다.

[0702] 단계 B: DCM(3 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-((3-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(131 mg, 0.263 mmol)의 혼합물에 TFA(1 mL)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였

다. 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 1,2-디클로로에탄(2 x 10 mL)으로 세척한 다음, 진공하에 농축하여 N-(3-클로로벤질)-7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민을 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 399.2$ .

[0703] 단계 C: DCM(8 mL) 중의 N-(3-클로로벤질)-7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민(135 mg, 0.263 mmol)의 혼합물에 DIPEA(102 mg, 0.789 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드(23.7 mg, 0.263 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 물(1 x 30 mL)로 세척하고, EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 20:1로 용리되는 prep-TLC 및 prep-HPLC로 정제하여 1-(4-((4-((3-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(7.8 mg, 7% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 453.1$ .  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48(t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 8.33(s, 1 H), 7.76(s, 1 H), 7.39-7.29(m, 4 H), 7.15(s, 1 H), 6.84(dd,  $J = 16.6, 10.4$  Hz, 1 H), 6.11(dd,  $J = 16.6, 2.4$  Hz, 1 H), 5.68(dd,  $J = 10.4, 2.4$  Hz, 1 H), 4.79(d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 4.75-4.70(m, 1 H), 3.91(s, 3 H), 3.87-3.83(m, 2 H), 3.53-3.43(m, 2 H), 2.03-1.96(m, 2 H), 1.70-1.65(m, 2 H).

[0704] **실시예 107: 1-(4-((4-((3-클로로벤질)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 107)의 제조**

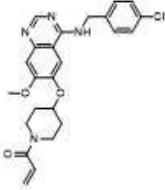
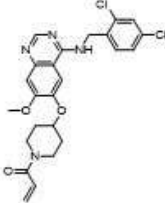
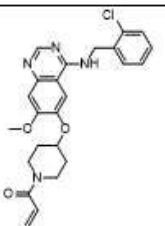


[0705]

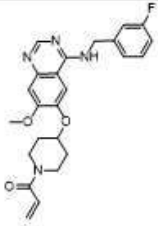
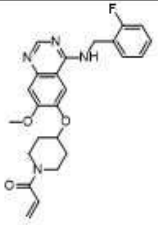
[0706] 무수 THF(6 mL) 중의 (3-클로로페닐)메탄올(43 mg, 0.305 mmol)의 용액에 NaH(19 mg, 0.458 mmol)(미네랄 오일 중의 60%)를 0°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반하였다. Tert-부틸 4-((4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 0.25 mmol)를 0°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 20:1로 용리되는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-((4-((3-클로로벤질)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(72 mg, 수율 58%)를 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 500.1$ .

[0707] 단계 B 및 C를 실시예 106 단계 B 및 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 1-(4-((4-((3-클로로벤질)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 107)을 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + 1]^+ = 454.2$ .  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.75(s, 1 H), 7.76 - 7.28(m, 6 H), 6.83(dd,  $J = 16.7, 10.5$  Hz, 1 H), 6.11(dd,  $J = 16.7, 2.3$  Hz, 1 H), 5.69(s, 2 H), 5.67(d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 4.90 - 4.84(m, 1 H), 3.98(s, 3 H), 3.94 - 3.79(m, 2 H), 3.58 - 3.35(m, 2 H), 2.10 - 1.92(m, 2 H), 1.76 - 1.60(m, 2 H).

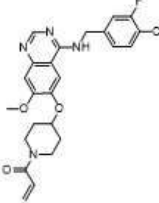
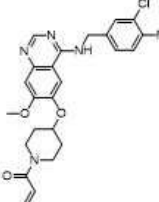
[0708] 실시예 108-125를 전술된 실시예에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

실시예 번호	IUPAC 명칭	단계 A 방법	화합물 구조	염	화합물 특성과
108	1-(4-((4-(4-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴니놀린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	방법 A		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 453.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.02 (br s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.43 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.4 Hz, 1 H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.3 Hz, 1 H), 4.94 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 4.78-4.75 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.82-3.81 (m, 2 H), 3.59-3.50 (m, 2 H), 2.04-2.01 (m, 2 H), 1.70-1.64 (m, 2 H).
109	1-(4-((4-(2,4-디클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴니놀린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	방법 A		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 487.0, 489.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.56 (s, 1 H), 7.42 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.6 Hz, 1 H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 16.8, 1.9 Hz, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 10.6, 1.9 Hz, 1 H), 4.92 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2 H), 4.71 - 4.50 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.87-3.70 (m, 2 H), 3.61-3.50 (m, 2 H), 1.98 - 1.85 (m, 4 H).
110	1-(4-((4-(2-클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴니놀린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	방법 A		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 453.0, 455.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.57 (s, 1 H), 7.51 - 7.45 (m, 1 H), 7.43 - 7.37 (m, 1 H), 7.29 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.24 - 7.21 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.6 Hz, 1 H), 6.29 (dd, <i>J</i> =

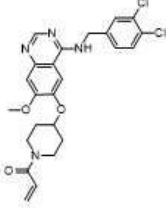
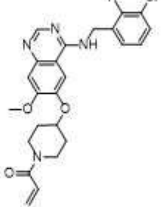
[0709]

	일)프로프-2-엔-1-온				16.8, 1.9 Hz, 1 H), 5.70 (dd, $J$ = 10.6, 1.9 Hz, 1 H), 4.97 (d, $J$ = 5.7 Hz, 2 H), 4.67-4.65 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.87-3.83 (m, 2 H), 3.71-3.67 (m, 1 H), 3.54-3.52 (m, 1 H), 2.01-1.87 (m, 4 H).
111	1-(4-((4-((3-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	방법 A		TFA	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+H]^+ = 437.2$ . $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 10.11 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.41 (td, $J$ = 8.0, 6.1 Hz, 1 H), 7.21-7.26 (m, 3 H), 7.10-7.16 (m, 1 H), 6.84 (dd, $J$ = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, $J$ = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, $J$ = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.98 (d, $J$ = 5.9 Hz, 2 H), 4.77-4.83 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.86-3.79 (m, 2 H), 3.70-3.59 (m, 2 H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2 H).
112	1-(4-((4-((2-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	방법 A		TFA	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+H]^+ = 437.2$ . $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 10.10 (t, $J$ = 6.2 Hz, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.34-7.46 (m, 2 H), 7.22-7.28 (m, 2 H), 7.19 (td, $J$ = 7.5, 1.2 Hz, 1 H), 6.84 (dd, $J$ = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, $J$ = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, $J$ = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 5.00 (d, $J$ = 5.6 Hz, 2 H), 4.84-4.78 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.84-3.77 (m, 2 H), 3.58-3.47 (m, 2 H), 2.07-1.96 (m, 2 H), 1.777-1.62 (m, 2 H).

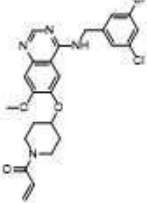
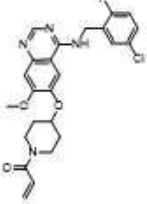
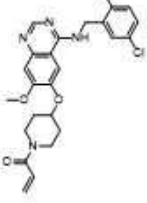
[0710]

<p>113</p>	<p>1-(4-((4-(3-클로로-3-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온</p>	<p>방법 A</p>		<p>없음</p>	<p>LC/MS (ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 471.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 8.56 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.53 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 10.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.4 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.78 (d, 2 H), 4.71 - 4.74 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.80 - 3.89 (m, 2 H), 3.56 - 3.43 (m, 2 H), 1.95 - 2.06 (m, 2 H), 1.59 - 1.77 (m, 2 H).</p>
<p>114</p>	<p>1-(4-((4-(3-클로로-4-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온</p>	<p>방법 A</p>		<p>없음</p>	<p>LC/MS (ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 471.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ: 8.50 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.76 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 4.71-4.76 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.80-3.89 (m, 2 H), 3.41-3.57 (m, 2 H), 1.94-2.07 (m, 2 H), 1.60 - 1.75 (m, 2 H).</p>

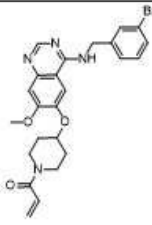
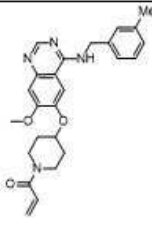
[0711]

115	1-(4-((4-((3,4-디클로로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	방법 A		TFA	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 487.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 10.01 (br s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.4 Hz, 1 H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.94 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 4.75-4.83 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.78-3.86 (m, 2 H), 3.48-3.54 (m, 2 H), 1.96-2.08 (m, 2 H), 1.63-1.77 (m, 2 H).
116	1-(4-((4-((3-클로로-2-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	방법 A		TFA	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 471.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 10.04 (br s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.51-7.57 (m, 1 H), 7.37-7.43 (m, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.18-7.24 (m, 1 H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 16.4, 10.4 Hz, 1 H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 16.4, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 5.00 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 4.85-4.73 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.84-3.78 (m, 2 H), 3.48-3.52 (m, 2 H), 1.96-2.06 (m, 2 H), 1.63-1.77 (m, 2 H).

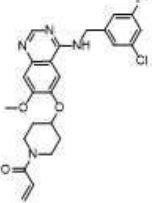
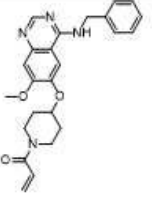
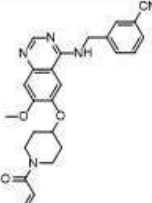
[0712]

117	1-(4-((4-((3,5-디플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-8-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	방법 A		원용	LC/MS (ESI, m/z): [M +1] =487.2, 489.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.53 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.48 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.4 Hz, 1 H), 6.11 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.84 – 4.63 (m, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.89 – 3.73 (m, 2 H), 3.60 – 3.38 (m, 2 H), 2.08 – 1.92 (m, 2 H), 1.78 – 1.60 (m, 2 H).
118	1-(4-((4-((5-플루오로-2-클로로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-8-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	방법 A		TFA	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] = 471.2, 473.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.17 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.6 Hz, 1 H), 7.47 – 7.40 (m, 1 H), 7.36 – 7.21 (m, 2 H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.96 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2 H), 4.89 – 4.75 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.86 – 3.79 (m, 2 H), 3.58 – 3.45 (m, 2 H), 2.09 – 1.96 (m, 2 H), 1.78 – 1.62 (m, 2 H).
119	1-(4-((4-((2,6-디플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-8-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	방법 A		TFA	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] = 487.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.99 (br s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.47 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.8 Hz, 1 H), 7.24 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1 H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.4 Hz, 1 H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.4 Hz, 1 H),

[0713]

	일)프로프-2-엔-1-온				5.69 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1 H), 4.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 4.78-4.84 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.77-3.85 (m, 2 H), 3.48-3.54 (m, 2 H), 1.95-2.09 (m, 2 H), 1.63-1.79 (m, 2 H).
120	1-(4-((4-((3-브로모벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	방법 B		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + H]^+ = 497.0, 499.0$ . $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.47 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.29 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.84 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1 H), 6.11 (dd, $J = 16.7, 2.4$ Hz, 1 H), 5.68 (dd, $J = 10.5, 2.4$ Hz, 1 H), 4.79 (d, $J = 5.3$ Hz, 2 H), 4.74-4.70 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.90-3.86 (m, 2 H), 3.50-3.43 (m, 2 H), 2.05-1.96 (m, 2 H), 1.74-1.62 (m, 2 H).
121	1-(4-((7-메톡시-4-((3-메틸벤질)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	방법 B		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+H]^+ = 433.2$ . $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.40 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.22 - 7.12 (m, 4 H), 7.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 6.84 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1 H), 6.11 (dd, $J = 16.7, 2.2$ Hz, 1 H), 5.68 (dd, $J = 10.5, 2.2$ Hz, 1 H), 4.76-4.69 (m, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.86-3.80 (m, 2 H), 3.54-3.40 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.03-1.93 (m, 2 H), 1.73-1.60 (m, 2 H).

[0714]

122	1-(4-((4-(3-클로로-5-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴니놀린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로판-2-엔-1-온	방법 B		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 471.0, 473.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.49 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.33 – 7.24 (m, 2 H), 7.18–7.16 (m, 2 H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.11 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2 H), 4.76 – 4.68 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.87–3.85 (m, 2 H), 3.48–3.45 (m, 2 H), 2.04–1.98 (m, 2H), 1.78–1.60 (m, 2 H).
123	1-(4-((4-(벤질아미노)-7-메톡시퀴니놀린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로판-2-엔-1-온	방법 B		TFA	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 419.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.14 (br s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.33 – 7.40 (m, 5 H), 7.22 (s, 1 H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.11 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.98 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2 H), 4.82–4.76 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.84–3.78 (m, 2 H), 3.74–3.66 (m, 2 H), 2.08–1.95 (m, 2 H), 1.76–1.63 (m, 2 H).
124	3-(((6-((1-아크릴로일)피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴니놀린-4-일)아미노)메틸)벤조트릴	방법 B		TFA	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 444.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.32 (br s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 7.96 – 8.07 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.71 – 7.82 (m, 2 H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H), 7.24 – 7.32 (m, 1 H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.8 Hz, 1 H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 10.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.01 (d, <i>J</i> =

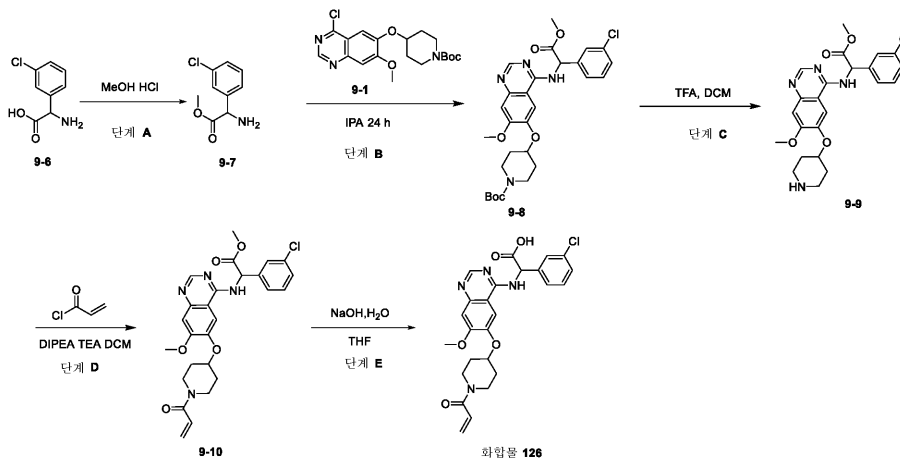
[0715]

				6.0 Hz, 2 H), 4.78 – 4.86 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.79 – 3.90 (m, 2 H), 3.51 – 3.56 (m, 2 H), 1.97 – 2.09 (m, 2 H), 1.61 – 1.76 (m, 2 H).
125	1-((4-((3- 요오도벤질)아 미노)-7- 메톡시퀴나졸 린-6- 일)옥시)피페 리딘-1- 일)프로프-2- 엔-1-온	방법 B		TFA

[0716]

[0717]

**실시예 126: 2-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-2-(3-클로로페닐)아세트산(화합물 126)의 제조**



[0718]

[0719]

단계 A: 2-아미노-2-(3-클로로페닐)아세트산(500 mg, 2.69 mmol) 및 HCl(8 mL, MeOH 중의 4 M)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-아미노-2-(3-클로로페닐)아세테이트(250 mg, 46% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + 1]^+$  = 200.1.

[0720]

단계 B: 이소프로판올(8 mL) 중의 메틸 2-아미노-2-(3-클로로페닐)아세테이트(200 mg, 1.00 mmol), tert-부틸 4-((4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(393 mg, 1.00 mmol), 및 Et<sub>3</sub>N(303mg, 3.00 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시켰다. 반응 혼합물을 90°C로 24시간 동안 질소 대기하에 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-((4-((1-(3-클로로페닐)-2-메톡시-2-옥소에틸)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(140 mg, 25% 수율)를 오일로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + 1]^+$  = 557.3

[0721]

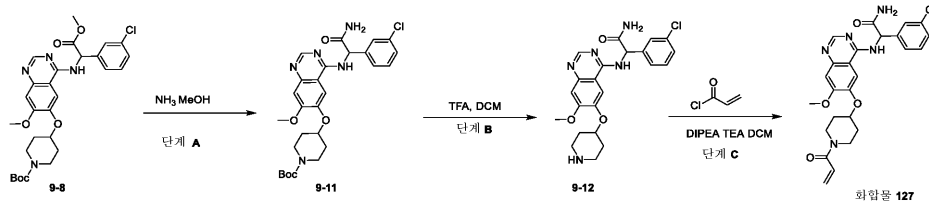
단계 C: DCM(10 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-((1-(3-클로로페닐)-2-메톡시-2-옥소에틸)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(140 mg, 0.25 mmol)의 용액에 TFA(5 mL)를 천천히 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응을 진공하에 농축하여 메틸 2-(3-클로로페닐)-2-((7-메톡시-6-(피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)아미노)아세테이트(113 mg, 99% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M$

+1]<sup>+</sup> = 457.2

[0722] 단계 D: DCM(5 mL) 중의 메틸 2-(3-클로로페닐)-2-((7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-일)아미노)아세테이트(113 mg, 0.24 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드(23 mg, 0.24 mmol) 및 DIPEA(96 mg, 0.74 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-2-(3-클로로페닐)아세테이트(60 mg, 45% 수율)를 오일로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + 1]<sup>+</sup> = 511.3

[0723] 단계 E: THF(10 mL) 중의 메틸 2-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-2-(3-클로로페닐)아세테이트(60 mg, 0.11 mmol)의 용액에 NaOH(aq)(9 mg, 0.24 mmol)를 실온에서 천천히 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 1 N HCl(aq)으로 pH를 5로 조절한 다음, 혼합물을 EA로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 2-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-2-(3-클로로페닐)아세트산(2.4 mg, 4% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + 1]<sup>+</sup> = 497.2, 500.2. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.32(br, 1 H), 9.39 - 8.78(m, 1 H), 8.62(s, 1 H), 8.07(s, 1 H), 7.63(s, 1 H), 7.59 - 7.40(m, 3 H), 7.23(s, 1 H), 6.84(dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.16 - 6.02(m, 2 H), 5.68(dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.89 - 4.74(m, 1 H), 3.95(s, 3 H), 3.86 - 3.69(m, 2 H), 3.63 - 3.56(m, 2 H), 2.05 - 1.86(m, 2 H), 1.83 - 1.64(m, 2 H).

[0724] **실시예 127: 2-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-2-(3-클로로페닐)아세트아미드(화합물 127)의 제조**

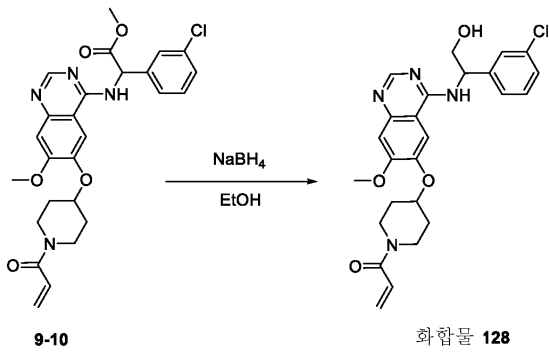


[0725]

[0726] 단계 A: tert-부틸 4-((4-((1-(3-클로로페닐)-2-메톡시-2-옥소에틸)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(70 mg, 0.12 mmol)의 용액에 메탄올 중의 암모니아 용액(5 mL, 7 M)을 가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 그 다음, 반응을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-((4-((2-아미노-1-(3-클로로페닐)-2-옥소에틸)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(60 mg, 88% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + 1]<sup>+</sup> = 542.2.

[0727] 단계 B 및 C를 실시예 126 단계 C 및 D에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 2-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-2-(3-클로로페닐)아세트아미드(화합물 127)를 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + 1]<sup>+</sup> = 496.2, 498.2. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.69 - 9.51(m, 1 H), 8.81(s, 1 H), 8.23(s, 1 H), 7.98(s, 1 H), 7.65(s, 1 H), 7.61 - 7.39(m, 4 H), 7.25(s, 1 H), 6.84(dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.19(d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 6.12(dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1 H), 5.69(dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.98 - 4.81(m, 1 H), 3.98(s, 3 H), 3.77 - 3.58(m, 4 H), 2.06 - 1.86(m, 2 H), 1.84 - 1.65(m, 2 H).

[0728] **실시예 128: 1-(4-((4-((1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 128)의 제조**



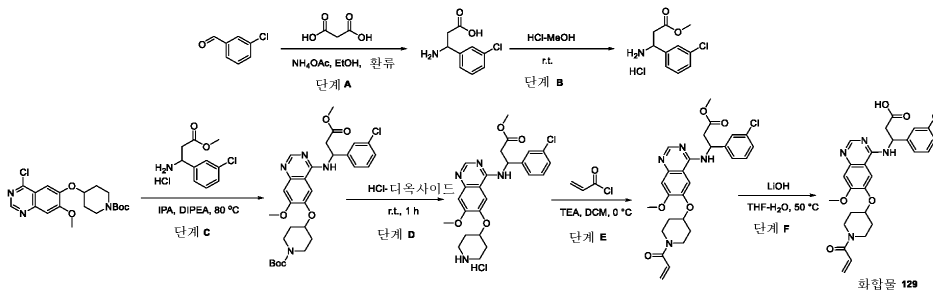
[0729]

[0730]

EtOH(10 mL) 중의 메틸 2-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-2-(3-클로로페닐)아세트레이트(68 mg, 0.13 mmol)의 용액을 NaBH<sub>4</sub>(22 mg, 0.58 mmol)를 실온에서 천천히 가한 다음, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응을 물로 퀘칭하고, EA로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 1-(4-((4-((1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 128)(18.7 mg, 29% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + 1]<sup>+</sup> = 483.0, 485.0. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.27(s, 1 H), 7.99(d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.93(s, 1 H), 7.52 - 7.45(m, 1 H), 7.42 - 7.31(m, 3 H), 7.30 - 7.25(m, 1 H), 7.13(s, 1 H), 6.84(dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.11(dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.68(dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 5.49(dd, J = 13.4, 7.4 Hz, 1 H), 5.09(s, 1 H), 4.91 - 4.66(m, 1 H), 3.90(s, 3 H), 3.86 - 3.67(m, 4 H), 3.63 - 3.51(m, 2 H), 2.10 - 1.90(m, 2 H), 1.81 - 1.64(m, 2 H).

[0731]

**실시예 129: 3-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-3-(3-클로로페닐)프로판산(화합물 129)의 제조**



[0732]

[0733]

단계 A: EtOH(100 mL) 중의 3-클로로벤즈알데히드(4.22 g, 30 mmol, 1 당량), 말론산(3.12 g, 30 mmol, 1 당량) 및 아세트산암모늄(6.94 g, 90 mmol, 3 당량)의 용액을 6시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 백색 침전물을 여과로 수집하였다. 침전물을 MeOH로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물 3-아미노-3-(3-클로로페닐)프로판산을 백색 고체(2.7 g, 48% 수율)로서 수득하였다.

[0734]

단계 B: MeOH(10 mL) 중의 3-아미노-3-(3-클로로페닐)프로판산(2.7 g, 12.6 mmol, 1 당량)의 현탁액에 HCl-MeOH 용액(4 mol/L, 31.5 mL, 126 mmol, 10 당량)을 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 표제 화합물 3-아미노-3-(3-클로로페닐)프로판산을 백색 고체(3.1 g, 100% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 214.1.

[0735]

단계 C: 이소프로판올(10 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(300 mg, 0.76 mmol, 1 당량)의 용액에 메틸 3-아미노-3-(3-클로로페닐)프로판오에이트 하이드로클로라이드(568 mg, 2.28 mmol, 3 당량) 및 DIPEA(588 mg, 4.56 mmol, 6 당량)를 가하였다. 수득된 혼합물을 80°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물에 물(30 mL)을 가하고, 혼합물을 EtOAc(30 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물 tert-부틸 4-((4-((1-(3-클로로페닐)-3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트를 백색 고체(320 mg, 74% 수

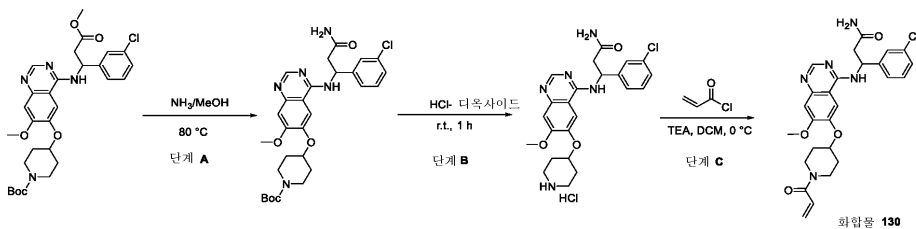
을)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 571.2.

[0736] 단계 D: DCM(2 mL) 중의 화합물 tert-부틸 4-((4-((1-(3-클로로페닐)-3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(80 mg, 0.14 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl(1,4-디옥산 중의 4 M, 3.5 mL, 100 당량)을 가하고, 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하여 미정제 화합물 메틸 3-(3-클로로페닐)-3-((7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-일)아미노)프로파노에이트 하이드로클로라이드를 백색 고체(71 mg 미정제)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 471.2.

[0737] 단계 E: DCM(5 mL) 중의 메틸 3-(3-클로로페닐)-3-((7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-일)아미노)프로파노에이트 하이드로클로라이드(71 mg, 0.14 mmol, 1 당량) 및 트리에틸아민(56 mg, 0.56mmol, 4 당량)의 용액에 아크릴로일 클로라이드(14 mg, 0.15 mmol, 1.1 당량)를 0°C에서 가하였다. 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 용액을 물(5 mL)로 켄칭하고, EtOAc(5 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물 메틸 3-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-3-(3-클로로페닐)프로파노에이트를 백색 고체(70 mg, 93% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 525.1.

[0738] 단계 F: THF/H<sub>2</sub>O(5 mL/0.25 mL) 중의 메틸 3-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-3-(3-클로로페닐)프로파노에이트(60 mg, 0.11 mmol, 1 당량)의 용액에 수산화리튬(9 mg, 0.22 mmol, 2 당량)을 가하였다. 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물에 EtOAc(10 mL)를 가하고, 혼합물을 1 N HCl 용액(10 mL x 2)으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1로 용리됨)로 정제하고, 역상 prep-HPLC(0.1% TFA를 함유하는 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O = 5% ~ 90%로 용리됨)로 추가로 정제하여 표제 화합물 3-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-3-(3-클로로페닐)프로판산(화합물 129)을 백색 고체(8 mg, 14% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 511.2. <sup>1</sup>H NMR(600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.53(br s, 1 H), 9.45(br s, 1 H), 8.75(s, 1 H), 8.03(s, 1 H), 7.54(s, 1 H), 7.45(d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.40(t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.36(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21(s, 1 H), 6.85(dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12(dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.99(dd, J = 14.6, 8.0 Hz, 1H), 5.69(dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 4.84(m, 1H), 3.97(s, 3 H), 3.79-3.67(m, 2 H), 3.67 - 3.57(m, 2 H), 3.10(dd, J = 16.5, 9.1 Hz, 1H), 3.03(dd, J = 16.5, 5.9 Hz, 1 H), 2.03 - 1.93(m, 2 H), 1.79- 1.69(m, 2 H). LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 511.2.

[0739] **실시예 130: 3-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-3-(3-클로로페닐)프로판아미드(화합물 130)의 제조**



[0740]

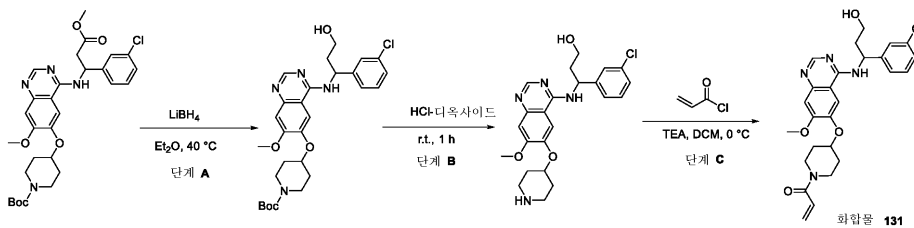
[0741] 단계 A: MeOH(1 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-((1-(3-클로로페닐)-3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 0.19 mmol, 1 당량)의 용액에 NH<sub>3</sub>(MeOH 중의 7 mol/L, 5 mL, 35 mmol, 184 당량)을 가하였다. 반응 용액을 80°C에서 24시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물 tert-부틸 4-((4-((3-아미노-1-(3-클로로페닐)-3-옥소프로필)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트를 백색 고체(90 mg, 85% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 556.2.

[0742] 단계 B: DCM(2 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-((3-아미노-1-(3-클로로페닐)-3-옥소프로필)아미노)-7-메톡시퀴나졸

린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(80 mg, 0.14 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl(1,4-디옥산 중의 4 mol/L, 3.5 mL, 100 당량)을 가하였다. 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축하여 미정제 화합물 3-(3-클로로페닐)-3-((7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-일)아미노)프로판아미드 하이드로클로라이드를 백색 고체(80 mg, 100% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z):  $[M + H]^+ = 456.2$ .

[0743] 단계 C: DCM(5 mL) 중의 화합물 3-(3-클로로페닐)-3-((7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시) 퀴나졸린-4-일)아미노)프로판아미드 하이드로클로라이드(80 mg, 0.14 mmol, 1.0 당량) 및 트리에틸아민(58 mg, 0.56 mmol, 4.0 당량)의 용액에 아크릴로일 클로라이드(14 mg, 0.15 mmol, 1.1 당량)를 0°C에서 가하였다. 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 용액을 물(5 mL)로 켄칭하고, EtOAc(5 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1로 용리됨)로 예비 정제하고, 역상 prep-HPLC(0.1% TFA를 함유하는 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O = 5% ~ 90%로 용리됨)로 추가로 정제하여 화합물 3-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-3-(3-클로로페닐)프로판아미드(화합물 130)를 TFA 염을 백색 고체(32 mg, 45% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z):  $[M + H]^+ = 510.2$ . <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.72(d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.81(s, 1 H), 8.05(s, 1 H), 7.55-7.51(m, 2 H), 7.44 - 7.34(m, 3 H), 7.23(s, 1 H), 6.99(s, 1 H), 6.85(dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12(dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.03(dd, J = 6.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.70(dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.88 - 4.79(m, 1 H), 3.98(s, 3 H), 3.81 - 3.53(m, 4 H), 2.88(d, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.06 - 1.92(m, 2 H), 1.82 - 1.66(m, 2 H).

[0744] **실시예 131: 1-(4-((4-((1-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 131)의 제조**



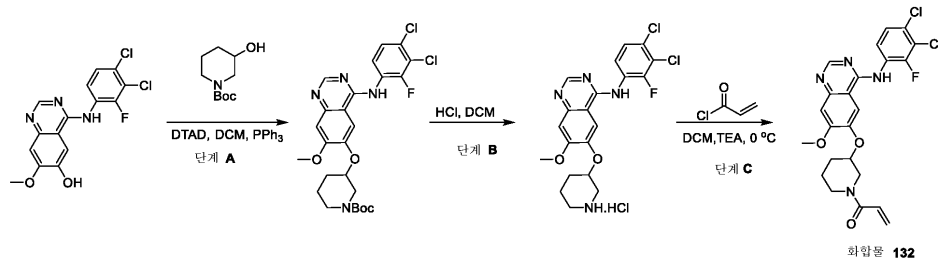
[0745] 단계 A: Et<sub>2</sub>O(10 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-((1-(3-클로로페닐)-3-메톡시-3-옥소프로필)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(150 mg, 0.26 mmol, 1 당량)의 용액에 수소화붕소리튬(8.6 mg, 0.39 mmol, 1.5 당량)을 가하였다. 수득된 혼합물을 40°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 켄칭하고, EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물 tert-부틸 4-((4-((1-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트를 백색 고체(84 mg, 59% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z):  $[M + H]^+ = 543.1$ .

[0747] 단계 B: DCM(2 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-((1-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(84 mg, 0.15 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl(1,4-디옥산 중의 4 mol/L, 5 mL, 131 당량)을 가하였다. 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하여 미정제 3-(3-클로로페닐)-3-((7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-일)아미노)프로판-1-올 하이드로클로라이드를 백색 고체로서 추가의 정제 없이 수득하였다(90 mg 미정제). LC/MS(ESI, m/z):  $[M + H]^+ = 443.1$ .

[0748] 단계 C: DCM(5 mL) 중의 3-(3-클로로페닐)-3-((7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시) 퀴나졸린-4-일)아미노)프로판-1-올 하이드로클로라이드(72 mg, 0.15 mmol, 1.0 당량) 및 트리에틸아민(46 mg, 0.45mmol, 3.0 당량)의 용액에 아크릴로일 클로라이드(13 mg, 0.15 mmol, 1.0 당량)를 0°C에서 가하였다. 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 용액을 물(5 mL)로 켄칭하고, EtOAc(5 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1로 용리됨)로 예비 정제하고, 역상 prep-HPLC(0.1% TFA를 함유하는 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O = 5% ~ 90%로 용리됨)로 추가로 정제하여 화합물 1-(4-((4-((1-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피

피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(**화합물 131**)을 백색 고체(11 mg, 15% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 497.2$ .  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.30(s, 1 H), 8.14(d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.91(s, 1 H), 7.47(s, 1 H), 7.40-7.33(m, 2H), 7.27(d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.14(s, 1 H), 6.85(dd,  $J = 16.7, 10.5$  Hz, 1 H), 6.12(dd,  $J = 16.7, 2.3$  Hz, 1 H), 5.69(dd,  $J = 10.5, 2.3$  Hz, 1 H), 5.57(dd,  $J = 14.3, 8.1$  Hz, 1 H), 4.83 - 4.75(m, 1 H), 4.66(s, 1 H), 3.91(s, 3 H), 3.85 - 3.72(m, 2 H), 3.63 - 3.54(m, 2 H), 3.54 - 3.43(m, 2 H), 2.20 - 2.10(m, 1 H), 2.06 - 1.92(m, 3 H), 1.80 - 1.68(m, 2 H).

[0749] **실시예 132: 1-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(**화합물 132**)의 제조**



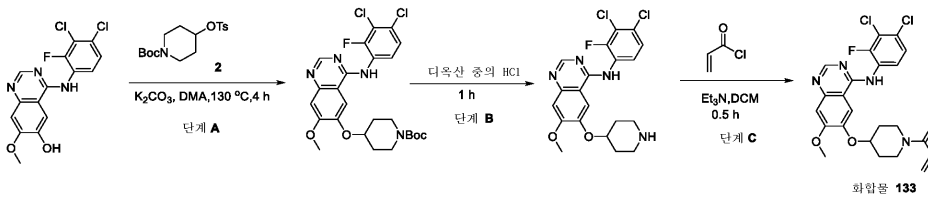
[0750]

[0751] 단계 A: 무수 DCM(8 mL) 중의 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올(353 mg, 1.0 mmol),  $PPH_3$ (786 mg, 3.0 mmol) 및 tert-부틸 3-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(301 mg, 1.5 mmol)의 용액에 무수 DCM(2 mL) 중의 DTAD(460 mg, 2.0 mmol)의 용액을 N2하에 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 농축하고, 정제하여 tert-부틸 3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트를 황색 고체(200 mg, 0.372 mmol, 37.2% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 537.1$ .

[0752] 단계 B: MeOH(1 mL) 중의 tert-부틸 3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(200 mg, 0.372 mmol)의 용액에 HCl(1.4-디옥산 중의 4 M, 2 ml)을 가하고, 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축하여 미정제 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(피페리딘-3-일옥시)퀴나졸린-4-아민 하이드로클로라이드를 황색 고체(162 mg, 0.372 mmol, 100% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 437.1$ .

[0753] 단계 C: DCM(1 mL) 중의 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(피페리딘-3-일옥시)퀴나졸린-4-아민 하이드로클로라이드(50 mg, 0.11 mmol) 및 DIPEA(30 mg, 0.22mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드(10 mg, 0.11 mmol)를 0°C에서 가하고, 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 용액을 물(5 mL)로 켄칭한 다음, EA(5 mL\*3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, prep-HPLC로 정제하여 1-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(**화합물 132**)을 담황색 고체(5 mg, 0.01 mmol, 9.6% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 491.2$ .  $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.58(s, 1 H), 8.06 - 8.00(m, 2 H), 7.24 - 7.19(m, 2 H), 6.57(dd,  $J = 16.8$  Hz, 1 H), 6.37(d,  $J = 16.4$  Hz, 1 H), 5.73(d,  $J = 10$  Hz, 1 H), 5.27(s, 1 H), 4.53(d,  $J = 12.4$  Hz, 1 H), 4.28 - 4.18(m, 1 H), 3.94(s, 3 H), 3.77(d,  $J = 13.6$ , 1 H), 3.39 - 3.33(m, 1 H), 3.13 - 3.06(m, 1 H), 2.21 - 1.94(m, 4 H).

[0754] **실시예 133: 1-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(**화합물 133**)의 제조**



[0755]

[0756]

단계 A: DMA 중의 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올(100 mg, 0.28 mmol), tert-부틸 4-(토실옥시)피페리딘-1-카복실레이트(201 mg, 0.56 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(78 mg, 0.56 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시키고, 130°C로 가열하고, 2시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제하여 tert-부틸 4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(1.24 g, 66% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 537.0.

[0757]

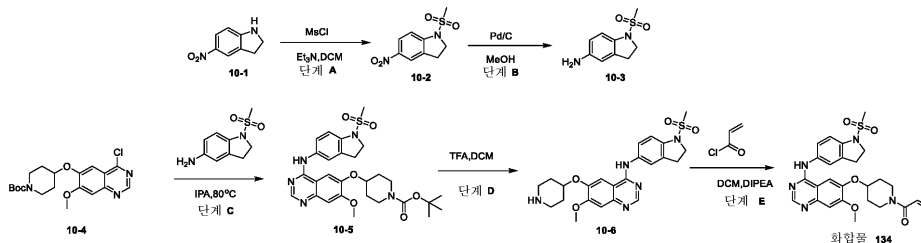
단계 B: HCl 디옥산(5 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 0.186 mmol)를 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음, 반응을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제하여 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민(V1668-016)(80 mg, 99% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 437.0.

[0758]

단계 C: DCM(10 mL) 중의 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민(80 mg, 0.18 mmol), 아크릴로일 클로라이드(17 mg, 0.18 mmol), Et<sub>3</sub>N(37 mg, 0.37mmol)의 혼합물을 0.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제하여 1-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 133)(24 mg, 27% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 491.2, 4936.2. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.65(s, 1 H), 8.40(s, 1 H), 7.88(s, 1 H), 7.63-7.57(m, 2 H), 7.25(s, 1 H), 6.85(dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1 H), 6.12(dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.69(dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.84 - 4.73(m, 1 H), 3.95(s, 3 H), 3.92-3.84(m, 2 H), 3.51-3.42(m, 2 H), 2.08-2.03(m, 2 H), 1.70-1.67(m, 2 H).

[0759]

**실시예 134: 1-(4-((7-메톡시-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-5-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 134)의 제조**



[0760]

[0761]

단계 A: DCM(21 mL) 중의 5-니트로인돌린(600 mg, 3.66 mmol), Et<sub>3</sub>N(444.4 mg, 4.40 mmol)의 용액에 0°C에서 메탄설포닐 클로라이드(542.6 mg, 4.76 mmol)를 천천히 가하였다. 혼합물을 가열하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응을 물(30 mL)로 켄칭하고, DCM(25 mL x 4)으로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 PE:EA = 2:1로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-(메틸설포닐)-5-니트로인돌린(774 mg, 수율 90%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0762]

단계 B: 메탄올(15 mL) 중의 1-(메틸설포닐)-5-니트로인돌린(100 mg, 0.41 mmol) 및 10% Pd/C(43.5 mg, 0.041 mmol)의 혼합물을 실온에서 H<sub>2</sub> 대기하에 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 메탄올(10 mL)로 세

척하였다. 용매를 진공하에 제거하여 1-(메틸설포닐)인돌린-5-아민(68.8 mg, 수율 79%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0763] 단계 C: IPA(15 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(125.7 mg, 0.32 mmol)의 혼합물에 1-(메틸설포닐)인돌린-5-아민(68.8 mg, 0.32 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 20:1로 용리되는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-((7-메톡시-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-5-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(79.7mg)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 570.2$ .

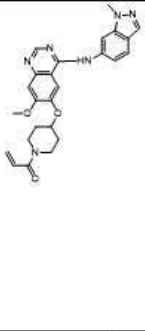
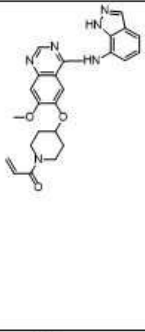
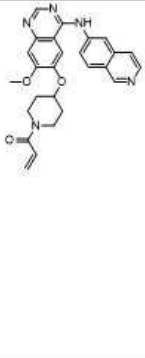
[0764] 단계 D: DCM(3 mL) 중의 tert-부틸 4-((7-메톡시-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-5-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(79.2 mg, 0.14 mmol)의 혼합물에 TFA(1 mL)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 1,2-디클로로에탄(2 x 10 mL)으로 세척한 다음, 진공하에 농축하여 7-메톡시-N-(1-(메틸설포닐)인돌린-5-일)-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민(95.6 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 470.2$ .

[0765] 단계 E: DCM(10 mL) 중의 7-메톡시-N-(1-(메틸설포닐)인돌린-5-일)-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민(81.6 mg, 0.14 mmol)의 혼합물에 DIPEA(54.2 mg, 0.42 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드(12.6 mg, 0.14 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 물(15 mL)로 세척하고, EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 층을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH = 10:1로 용리되는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 건조시켜 1-(4-((7-메톡시-4-((1-(메틸설포닐)인돌린-5-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 134)(50.2 mg, 69% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 524.2$ .  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.60(s, 1 H), 8.41(s, 1 H), 8.09(s, 1 H), 7.78(d,  $J = 1.1\text{Hz}$ , 1 H), 7.55(d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1 H), 7.26(d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , 1 H), 7.19(s, 1 H), 6.85(dd,  $J = 16.7, 10.3\text{ Hz}$ , 1 H), 6.12(dd,  $J = 16.8, 2.4\text{ Hz}$ , 1 H), 5.68(dd,  $J = 10.4, 2.4\text{ Hz}$ , 1 H), 4.91-4.88(m, 1 H), 3.97(t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2 H), 3.93(s, 3 H), 3.92-3.82(m, 2 H), 3.56-3.43(m, 2 H), 3.16(t,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 2 H), 2.99(s, 3 H), 2.10-1.96(m, 2 H), 1.76-1.58(m, 2 H).

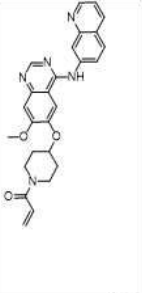
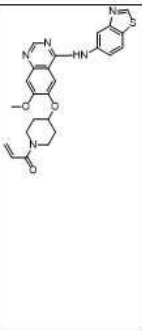
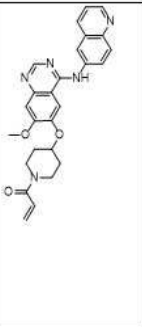
[0766] 실시예 135-165를 전술된 실시예에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

실시예 번호	IUPAC 명칭	화합물 구조	염	화합물 특성화
135	1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀린-3-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+1] <sup>+</sup> = 456.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.14 (br s, 1 H), 9.20 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.07 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2 H), 7.80 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.73 – 7.60 (m, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.99 – 4.80 (m, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.91 – 3.78 (m, 2 H), 3.63 – 3.38 (m, 2 H), 2.27 – 1.91 (m, 2 H), 1.90 – 1.54 (m, 2 H).
136	1-(4-((4-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+1] <sup>+</sup> = 480.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.54 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.61-7.57 (m, 2 H), 7.30-7.27 (m, 2 H), 6.88-6.81 (m, 1 H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 2 Hz, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 2 Hz, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 4.87-4.82 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.94-3.85 (m, 2 H), 3.57-3.43 (m, 2 H), 2.08-1.97 (m, 2 H), 1.76-1.63 (m, 2 H).
137	1-(4-((4-((1H-인다졸-6-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+1] <sup>+</sup> = 445.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.96 (s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.98 – 4.73 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.89-3.85 (m, 2 H), 3.53-3.49 (m, 2 H), 2.06-2.02 (m, 2 H), 1.73-1.69 (m, 2 H).

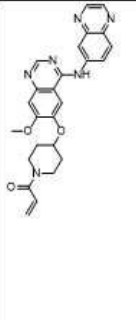
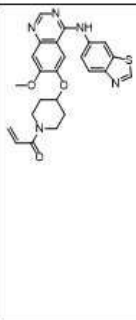
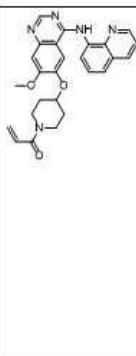
[0767]

<p>138</p> <p>1-(4-((7-메톡시-4-((1-메틸-1H-인디azol-6-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로판-2-엔-1-온</p>		<p>없음</p>	<p>LC/MS (ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 459.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.85-4.83 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 3.90-3.84 (m, 2 H), 3.55-3.47 (m, 2 H), 2.08-2.00 (m, 2 H), 1.75-1.67 (m, 2 H).</p>
<p>139</p> <p>1-(4-((4-((1H-인디azol-7-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로판-2-엔-1-온</p>		<p>없음</p>	<p>LC/MS (ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 445.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.82 (s, 1 H), 9.69 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 24.1 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.90-4.68 (m, 1 H), 3.97-3.94 (m, 5 H), 3.51-3.43 (m, 2 H), 2.08-2.04 (m, 2 H), 1.73-1.69 (m, 2 H).</p>
<p>140</p> <p>1-(4-((4-(이소퀴놀린-6-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로판-2-엔-1-온</p>		<p>없음</p>	<p>LC/MS (ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 456.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.72 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.61 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.41-7.34 (m, 2 H), 7.04 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.10 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.84-4.82 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 3.81-3.78 (m, 2 H), 3.28-3.23 (m, 2 H), 2.03-1.98 (m, 2 H), 1.73-1.65 (m, 2 H).</p>

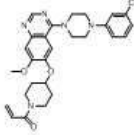
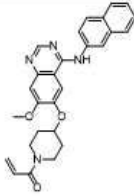
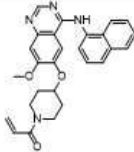
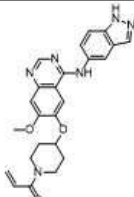
[0768]

<p>141</p> <p>1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀린-7-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로판-2-엔-1-온</p>		<p>없음</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.78 (s, 1 H), 8.86 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 8.60 - 8.58 (m, 2 H), 8.32 - 8.28 (m, 1 H), 8.10 - 8.07 (m, 2 H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.45 - 7.42 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.88 - 6.82 (m, 1 H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1 H), 4.88 - 4.86 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.88 - 3.87 (m, 2 H), 3.65 - 3.57 (m, 2 H), 2.10 - 1.99 (m, 2 H), 1.79 - 1.66 (m, 2 H).</p>
<p>142</p> <p>1-(4-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로판-2-엔-1-온</p>		<p>없음</p>	<p>LC/MS (ESI, <i>m/z</i>): [M + 1]<sup>+</sup> = 462.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.65 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 8.64 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.89 - 4.74 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.89-3.85 (m, 2 H), 3.54-3.50 (m, 2 H), 2.06-2.02 (m, 2 H), 1.74-1.70 (m, 2 H).</p>
<p>143</p> <p>1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀린-6-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로판-2-엔-1-온</p>		<p>없음</p>	<p>LC/MS (ESI, <i>m/z</i>): [M + H]<sup>+</sup> = 456.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 11.24 (s, 1 H), 8.99 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.4 Hz, 1 H), 8.89 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.25 - 8.10 (m, 3 H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1 H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.87 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.92-3.82 (m, 2 H), 3.58-3.47 (m, 2 H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 2 H).</p>

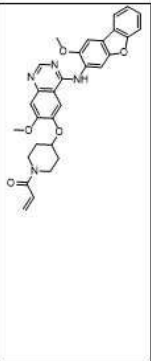
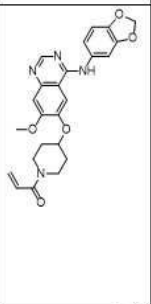
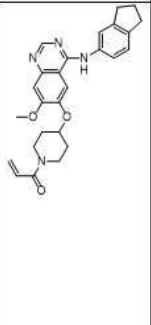
[0769]

<p>144</p> <p>1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀살린-6-일)아미노)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온</p>		<p>없음</p>	<p>LC/MS (ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 457.0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10.68 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.30 (dd, <i>J</i> = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1 H), 8.17 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.4 Hz, 1 H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 16.6, 2.2 Hz, 1 H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.2 Hz, 1 H), 4.96-4.89 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.92-3.82 (m, 2 H), 3.68-3.61 (m, 2 H), 2.11-2.02 (m, 2 H), 1.80-1.67 (m, 2 H).</p>
<p>145</p> <p>1-(4-((4-(벤조 [a]티아졸-6-일)아미노)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온</p>		<p>없음</p>	<p>LC/MS (ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 462.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.67 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.69 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 2 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.89-6.82 (m, 1 H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1 H), 4.85-4.82 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.89-3.87 (m, 2 H), 3.57-3.46 (m, 2 H), 2.08-2.00 (m, 2 H), 1.77-1.65 (m, 2 H).</p>
<p>146</p> <p>1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀린-8-일)아미노)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온</p>		<p>없음</p>	<p>LC/MS (ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 456.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 11.24 (s, 1 H), 8.96 (dd, <i>J</i> = 4.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.52 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 1 H), 8.25-8.10 (m, 2 H), 8.01 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.2 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.95-4.85 (m, 3 H), 3.84-3.76 (m, 4 H), 2.15-2.05 (m, 2 H), 1.78-1.70 (m, 2 H).</p>

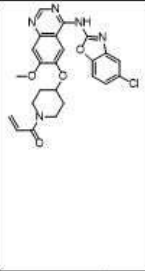
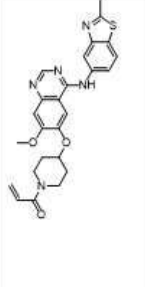
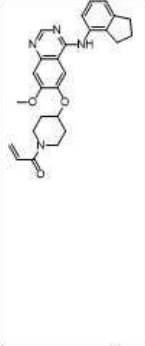
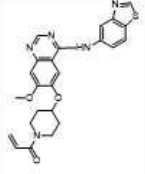
[0770]

147	1-(4-((4-(3-클로로페닐)피페리딘-1-일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, <i>m/z</i> ): [M + H] <sup>+</sup> = 508.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.76 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.27 - 7.23 (m, 2 H), 6.96 - 6.79 (m, 4 H), 6.10 (dd, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1 H), 5.68 (dd, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1 H), 4.82 - 4.79 (m, 1 H), 4.21 - 4.11 (m, 4 H), 3.98 (s, 3 H), 3.93 - 3.82 (m, 2 H), 3.52 - 3.50 (m, 6 H), 2.02 - 1.99 (m, 2 H), 1.75 - 1.61 (m, 2 H).
148	1-(4-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, <i>m/z</i> ): [M + H] <sup>+</sup> = 455.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.80 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.96 - 7.89 (m, 4 H), 7.53 - 7.44 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 6.89 - 6.82 (m, 1 H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1 H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1 H), 4.88 - 4.84 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.93 - 3.87 (m, 2 H), 3.62-3.50 (m, 2 H), 2.10-1.98 (m, 2 H), 1.78-1.68 (m, 2 H).
149	1-(4-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, <i>m/z</i> ): [M + H] <sup>+</sup> = 455.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.85 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.62 - 7.47 (m, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 6.88 - 6.81 (m, 1 H), 6.11 (dd, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1 H), 5.68 (dd, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1 H), 4.82 - 4.78 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.92 - 3.88 (m, 2 H), 3.53 - 3.39 (m, 2 H), 2.13 - 2.02 (m, 2 H), 1.77 - 1.66 (m, 2 H).
150	1-(4-((4-((1H-인디azol-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, <i>m/z</i> ): [M + H] <sup>+</sup> = 445.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.05 (s, 1 H), 9.52 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 7.62-7.55 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 6.89-6.82 (m, 1 H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1 H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 2 Hz, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1 H), 4.84-4.78 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.94-3.90 (m, 2 H), 3.52-3.38 (m, 2 H), 2.08-2.00 (m, 2 H), 1.76-1.63 (m, 2 H).

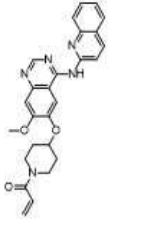
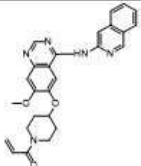
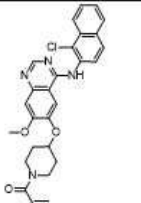
[0771]

<p>151</p> <p>1-(4-(7- 메톡시-4-(2- 메톡시디벤조[b, d]푸란-3- 일)아미노)퀴나 졸린-6- 일)옥시)피페리 딘-1-일)프로프- 2-엔-1-온</p>		<p>없음</p>	<p>LC/MS (ESI, <math>m/z</math>): <math>[M + H]^+ = 525.2</math>. <math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10.87 (s, 1H), 8.74 (d, <math>J = 16.2</math> Hz, 1H), 8.21 (d, <math>J = 7.4</math> Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, <math>J = 16.0</math> Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 (t, <math>J = 10.6</math> Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 7.44 (t, <math>J = 7.5</math> Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.86 (dd, <math>J = 16.7, 10.5</math> Hz, 1H), 6.13 (dd, <math>J = 16.7, 2.3</math> Hz, 1H), 5.78 – 5.59 (m, 1H), 4.96 – 4.72 (m, 1H), 4.03 (d, <math>J = 15.4</math> Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.92 – 3.83 (m, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 1.80 – 1.64 (m, 2H).</p>
<p>152</p> <p>1-(4-(4-( (벤조[d][1,3]디 옥솔-5- 일)아미노)-7- 메톡시퀴나졸린- 6- 일)옥시)피페리 딘-1-일)프로프- 2-엔-1-온</p>		<p>없음</p>	<p>LC/MS (ESI, <math>m/z</math>): <math>[M + H]^+ = 449.1</math>. <math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9.36 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.39 (d, <math>J = 2</math> Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.07 (dd, <math>J = 8.2</math> Hz, 1 H), 6.94 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 1 H), 6.88 – 6.81 (m, 1 H), 6.11 (dd, <math>J = 16.4</math> Hz, 1 H), 6.04 (s, 2 H), 5.68 (dd, <math>J = 10.4</math> Hz, 1 H), 4.80 – 4.77 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.91 – 3.86 (m, 2 H), 3.50 – 3.43 (m, 2 H), 2.02 – 2.00 (m, 2 H), 1.71 – 1.67 (m, 2 H).</p>
<p>153</p> <p>1-(4-(4-(2,3- 다하이드로-1H- 인덴-5- 일)아미노)-7- 메톡시퀴나졸린- 6- 일)옥시)피페리 딘-1-일)프로프- 2-엔-1-온</p>		<p>없음</p>	<p>LC/MS (ESI, <math>m/z</math>): <math>[M + H]^+ = 445.2</math>. <math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9.76 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.57 (dd, <math>J = 8.0, 1.6</math> Hz, 1 H), 7.20 (d, <math>J = 8.1</math> Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.83 (dd, <math>J</math> <math>= 10.5, 6.7</math> Hz, 1 H), 6.11 (dd, <math>J = 16.6, 2.6</math> Hz, 1 H), 5.68 (dd, <math>J = 10.5, 2.4</math> Hz, 1 H), 5.06-5.01 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.92-3.82 (m, 2 H), 3.58-3.51 (m, 1 H), 3.47-3.41 (m, 1 H), 2.90-2.83 (m, 4 H), 2.08-2.00 (m, 4 H), 1.71-1.58 (m, 2 H).</p>

[0772]

154	1-(4-((4-((5-클로로벤조[d]옥시azol-2-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 480.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.54 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.61-7.57 (m, 2 H), 7.30-7.27 (m, 2 H), 6.88-6.81 (m, 1 H), 6.12 (dd, J = 2 Hz, J = 16.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 2 Hz, J = 10 Hz, 1 H), 4.87-4.82 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.94-3.85 (m, 2 H), 3.57-3.43 (m, 2 H), 2.08-1.97 (m, 2 H), 1.76-1.63 (m, 2 H).
155	1-(4-((7-메톡시-4-((2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 476.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.43 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.02-8.00 (m, 2 H), 7.79 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.85 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.85-4.82 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.92-3.82 (m, 2 H), 3.59-3.43 (m, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.08-1.98 (m, 2 H), 1.78-1.65 (m, 2 H).
156	1-(4-((4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 445.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.62 (s, 1 H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.22 (t, J = 9.8 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1 H), 6.30 (dd, J = 16.9, 1.9 Hz, 1 H), 5.71 (dd, J = 10.7, 1.9 Hz, 1 H), 4.59-4.54 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.96-3.83 (m, 2 H), 3.70-3.60 (m, 1 H), 3.55-3.45 (m, 1 H), 3.00 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 2.85 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 2.15-2.08 (m, 2 H), 2.01-1.86 (m, 4 H).
157	1-(4-((4-(벤조[d]티아졸-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 462.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.65 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 8.64 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.89 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12

[0773]

	딘-1-일)프로프-2-엔-1-온			(dd, $J = 16.7, 2.4$ Hz, 1 H), 5.69 (dd, $J = 10.5, 2.4$ Hz, 1 H), 4.89 - 4.74 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.89-3.85 (m, 2 H), 3.54-3.50 (m, 2 H), 2.06-2.02 (m, 2 H), 1.74-1.70 (m, 2 H).
158	1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀린-2-일아미노)퀴놀린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+1]^+ = 456.1$ . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.82 (s, 1 H), 8.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 8.24 (s, 2 H), 8.00 (t, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 6.86 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1 H), 6.13 (dd, $J = 16.7, 2.4$ Hz, 1 H), 5.70 (dd, $J = 10.5, 2.4$ Hz, 1 H), 5.00-4.90 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.90-3.70 (m, 4 H), 2.04 - 1.92 (m, 2 H), 1.71-1.68 (m, 2 H).
159	1-(4-((4-(이소퀴놀린-3-일아미노)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+H]^+ = 456.2$ . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.31 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.86 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1 H), 6.13 (dd, $J = 16.7, 2.4$ Hz, 1 H), 5.69 (dd, $J = 10.5, 2.4$ Hz, 1 H), 5.10 - 4.85 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.92-3.86 (m, 2 H), 3.54-3.48 (m, 2 H), 2.09-2.01 (m, 2 H), 1.73-1.67 (m, 2 H).
160	1-(4-((4-((1-클로로나프탈렌-2-일)아미노)-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+H]^+ = 489.1$ . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.18 (br s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.13-8.09 (m, 2 H), 7.83 - 7.67 (m, 3 H), 7.34 (s, 1 H), 6.86 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1 H), 6.13 (dd, $J = 16.7, 2.4$ Hz, 1 H), 5.70 (dd, $J = 10.5, 2.4$ Hz, 1 H), 4.88-4.84 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.96-3.83 (m, 2 H), 3.75-3.62 (m, 2 H), 2.15-2.03 (m, 2 H), 1.81-1.67 (m, 2 H).

[0774]

161	1-(4-((4-(메톡시놀린-1-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + H]^+ = 456.2$ . $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.81 (br s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.07-7.95 (m, 3 H), 7.81 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.85 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 16.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 10.5, 2.4$ Hz, 1H), 4.98-4.91 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.97-3.85 (m, 2 H), 3.62-3.46 (m, 2 H), 2.13-2.00 (m, 2 H), 1.79-1.64 (m, 2 H).
162	1-(4-((7-메톡시-4-(퀴놀린-4-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + H]^+ = 456.1$ . $^1H$ NMR (400 MHz, CDCl $_3$ ) $\delta$ 8.51 - 8.45 (m, 2 H), 8.04 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.71 - 7.65 (m, 2 H), 7.60 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.48 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.53 - 6.46 (m, 1 H), 6.19 (dd, $J = 16.8$ Hz, 1 H), 5.61 (dd, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 4.72 - 4.63 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.82 - 3.72 (m, 2 H), 3.55 - 3.43 (m, 2 H), 1.96 - 1.78 (m, 4 H).
163	1-(4-((4-((4-플루오로나프탈렌-1-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + H]^+ = 456.1$ . $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.19 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.26 - 8.08 (m, 2 H), 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.78 - 7.69 (m, 1 H), 7.69 - 7.61 (m, 2 H), 7.51 (dd, $J = 10.3, 8.2$ Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.86 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1 H), 6.12 (dd, $J = 16.7, 2.4$ Hz, 1 H), 5.70 (dd, $J = 10.5, 2.4$ Hz, 1 H), 4.88-4.80 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.94-3.82 (m, 2 H), 2.13-2.03 (m, 2 H), 1.75-1.65 (m, 2 H).

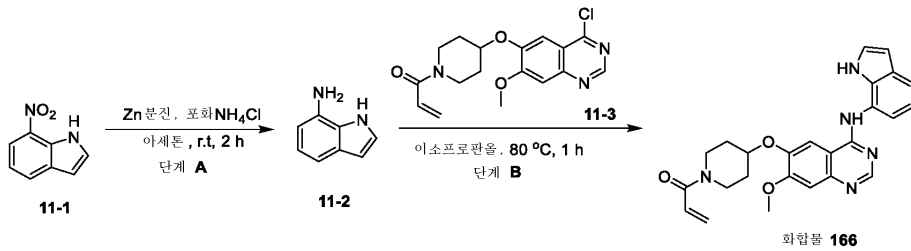
[0775]

164	1-(4-((4-((4-클로로나프탈렌-1-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + H]^+ = 489.1$ . $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.31 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.31-8.28 (m, 2 H), 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.81-7.77 (m, 1 H), 7.70-7.64 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 6.85 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 6.12 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 5.69 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.90-4.87 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.96-3.84 (m, 2 H), 3.58-3.51 (m, 2 H), 2.15-2.06 (m, 2 H), 1.79-1.68 (m, 2 H).
165	1-(4-((4-((1H-인돌-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + H]^+ = 444.1$ . $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.15 (s, 1 H), 9.56 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.31-7.29 (m, 2 H), 7.23 - 7.06 (m, 3 H), 6.85 (dd, $J = 16.6, 10.6$ Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 6.11 (d, $J = 16.6$ Hz, 1 H), 5.68 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 4.82-4.78 (m, 1 H), 3.96-3.92 (m, 5 H), 3.52-3.34 (m, 2 H), 2.06-1.98 (m, 2 H), 1.72-1.64 (m, 2 H).

[0776]

[0777]

실시예 166: 1-(4-((4-((1H-인돌-7-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 166)의 제조



[0778]

[0779]

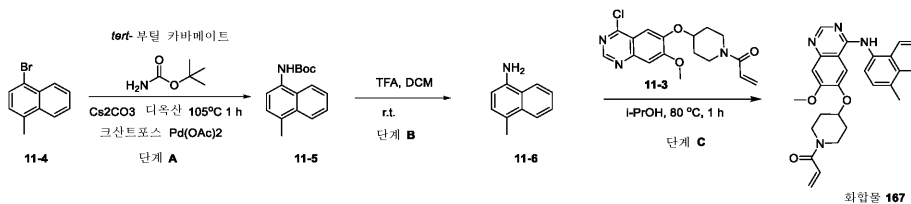
단계 A: 아세톤(20 mL) 중의 7-니트로-1H-인돌(324 mg, 2 mmol)의 용액에 Zn 분진(1.3 g, 20 mmol) 및 포화 염화암모늄 용액(1 mL)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 건조시켜 1H-인돌-7-아민(250 mg)을 흑색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  = 133.1.

[0780]

단계 B: *i*-PrOH(5 mL) 중의 1-(4-((4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(30 mg, 0.086 mmol) 및 1H-인돌-7-아민(11.4 mg, 0.086 mmol)의 혼합물을 80°C로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 1-(4-((4-((1H-인돌-7-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 166)(17.3 mg, 45% 수율)을 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  = 444.2.  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.25(br. s., 1 H), 11.04(br s, 1 H), 8.70(s, 1 H), 8.18(br. s., 1 H), 7.62(d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.37(t,  $J$  = 2.7 Hz, 1 H), 7.33(s, 1 H), 7.19 - 7.09(m, 2 H), 6.85(dd,  $J$  = 10.5, 16.6 Hz, 1 H), 6.54(dd,  $J$  = 1.9, 3.0 Hz, 1 H), 6.12(dd,  $J$  = 2.4, 16.6 Hz, 1 H), 5.70(dd,  $J$  = 2.4, 10.5 Hz, 1 H), 4.83(br. s., 1 H), 4.03(s, 3 H), 3.96-3.82(m, 2 H), 3.50-3.36(m, 2 H), 2.15-2.04(m, 2 H), 1.79-1.64(m, 2 H).

[0781]

**실시예 167: 1-(4-((7-메톡시-4-((4-메틸나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 167)의 제조**



[0782]

[0783]

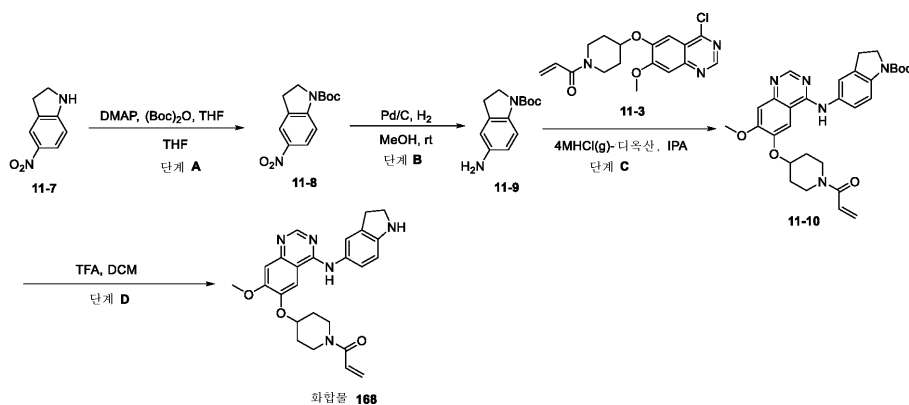
단계 A: 디옥산 중의 1-브로모-4-메틸나프탈렌(500 mg, 2.26 mmol)의 용액에 *tert*-부틸 카바메이트(397 mg, 3.39 mmol), 크산트포스(262 mg, 0.45 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(51 mg, 0.23mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.2 g, 6.78 mmol)을 가하고, 혼합물을 질소로 탈기시키고, 105°C로 가열하고, 마이크로웨이브에서 1시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 물로 켄칭하고, EA로 추출하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 조합된 유기층을 진공하에 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (4-메틸나프탈렌-1-일)카바메이트(50 mg, 11% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[2M + 1]^+$  = 202.2.

[0784]

단계 B를 실시예 106 단계 B에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하고, 단계 C를 실시예 134 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 1-(4-((7-메톡시-4-((4-메틸나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 167)을 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + 1]^+$  = 469.2.  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.74(s, 1 H), 8.16(s, 1 H), 8.11 - 8.02(m, 2 H), 7.87(d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 7.62 - 7.54(m, 1 H), 7.50(dd,  $J$  = 8.4, 6.8 Hz, 1 H), 7.44(s, 2 H), 7.21(s, 1 H), 6.85(dd,  $J$  = 16.8, 10.4 Hz, 1 H), 6.11(dd,  $J$  = 16.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.68(dd,  $J$  = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.86-4.70(m, 1 H), 4.04-3.78(m, 5 H), 2.71(s, 3 H), 2.17-1.95(m, 3 H), 1.79-1.60(m, 3 H).

[0785]

**실시예 168: 1-(4-((4-(인돌린-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 168)의 제조**



[0786]

[0787]

단계 A: THF(5 mL) 중의 5-니트로인돌린(200 mg, 1.22 mmol)의 용액에 (Boc)<sub>2</sub>O(532 mg, 2.44 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(14.9 mg, 0.122 mmol)을 가하였다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(PE/EA)로 정제하여 tert-부틸 5-니트로인돌린-1-카복실레이트(288 mg, 89% 수율)를 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 265.1. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.17 - 7.95(m, 2 H), 7.74(s, 1 H), 4.02(t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.16(t, J = 8.7 Hz, 2 H), 1.52(s, 9 H).

[0788]

단계 B: MeOH(10 mL) 중의 tert-부틸 5-니트로인돌린-1-카복실레이트(288 mg, 1.09 mmol)의 용액에 10% Pd/C(20 mg)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 H<sub>2</sub>하에 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(PE/EA)로 정제하여 tert-부틸 5-아미노인돌린-1-카복실레이트(200 mg, 78% 수율)를 수득하였다.

[0789]

단계 C: 이소프로판올(5 mL) 중의 tert-부틸 5-니트로인돌린-1-카복실레이트(33.68 mg, 144 μmol) 및 1-(4-((4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(50 mg, 144 μmol)의 용액에 4 M HCl(g)-디옥산(약 1 방울)을 가하였다. 반응을 80℃에서 60분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하여 tert-부틸 5-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)인돌린-1-카복실레이트(60 mg, 77% 수율)를 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 546.2.

[0790]

단계 D: DCM(3 mL) 중의 tert-부틸 5-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)인돌린-1-카복실레이트(60 mg, 109.8 μmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(2 mL)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)를 통해 정제하여 1-(4-((4-(인돌린-5-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 TFA 염(화합물 168)(17 mg, 35% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 446.2. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.94(s, 1 H), 8.75(s, 1 H), 8.15(s, 1 H), 7.38(s, 1 H), 7.28 - 7.08(m, 2 H), 6.95 - 6.68(m, 2 H), 6.12(dd, J = 16.7, 2.3 Hz, 1 H), 5.70(dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1 H), 4.90 - 4.81(m, 1 H), 4.00(s, 3 H), 3.60 - 3.51(m, 6 H), 3.04(t, J = 8.2 Hz, 2 H), 2.10 - 2.01(m, 2 H), 1.75 - 1.65(m, 2 H).

[0791] 실시예 169-173을 전술된 실시예에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

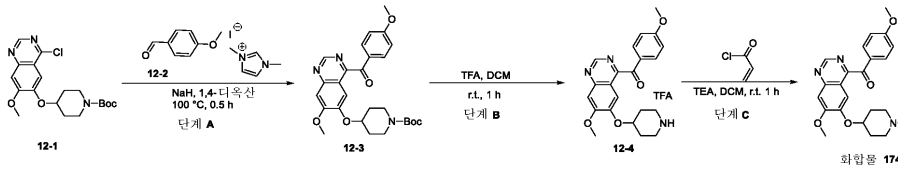
실시예 번호	IUPAC 명칭	화합물 구조	염	화합물 특성화
169	1-(4-((4-(III-인돌-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		HCl	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 444.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.58 (s, 1 H), 11.30 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 8.69 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1), 7.43 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 2 Hz, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 10.4 Hz, J = 16.4 Hz, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 6.12 (dd, J = 2.4 Hz, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 2.4 Hz, J = 10.4 Hz, 1 H), 2.01-4.94 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.95-3.87 (m, 2 H), 3.53-3.41 (m, 2 H), 2.13-2.03 (m, 2 H), 1.74-1.60 (m, 2 H).
170	1-(4-((7-메톡시-4-((I-메틸-III-인돌-5-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		HCl	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 458.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.53 (br s, 1 H), 11.35 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.46 - 7.26 (m, 3 H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 5.01-4.96 (m, 1 H), 4.06 - 3.78 (m, 8 H), 3.61 - 3.41 (m, 2 H), 2.19 - 1.99 (m, 2 H), 1.81 - 1.56 (m, 2 H).
171	1-(4-((4-(II-인돌린-5-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		TPA	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 446.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.94 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.28 - 7.08 (m, 2 H), 6.95 - 6.68 (m, 2 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.3 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1 H), 4.90 - 4.81 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.60 - 3.51 (m, 6 H), 3.04 (t, J = 8.2 Hz, 2 H), 2.10 - 2.01 (m, 2 H), 1.75 - 1.65 (m, 2 H).

[0792]

172	1-(4-((4-(4-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+1] <sup>+</sup> = 437.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 2 H), 7.22 - 6.98 (m, 3 H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.11 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.85 - 4.55 (m, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.88-3.84 (m, 2 H), 3.47-3.37 (m, 2 H), 2.04-1.97 (m, 2 H), 1.74-1.58 (m, 2 H).
173	(R)-1-(4-((4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 451.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.60 (d, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.49 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2 H), 7.30 - 7.12 (m, 3 H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.82 - 5.72 (m, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.91 - 4.78 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.83 - 3.67 (m, 2 H), 3.67 - 3.55 (m, 2 H), 2.05 - 1.87 (m, 2 H), 1.81 - 1.69 (m, 2 H), 1.67 (d, J = 7.0 Hz, 3 H).

[0793]

[0794] 실시예 174: 1-(4-((7-메톡시-4-(4-메톡시벤조일)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 174)의 제조



[0795]

[0796]

단계 A: 무수 1,4-디옥산(5 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 0.25 mmol), 4-메톡시벤즈알데히드(42 mg, 0.31 mmol) 및 1,3-디메틸-1H-이미다졸-3-이움 요오다이드(19 mg, 0.08 mmol)의 용액에 NaH(오일 중의 60%, 12 mg, 0.31 mmol)를 Ar하에 실온에서 가하였다. 혼합물을 100°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL)으로 켄칭하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 tert-부틸 4-((7-메톡시-4-(4-메톡시벤조일)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(77 mg, 62% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 494.2.

[0797]

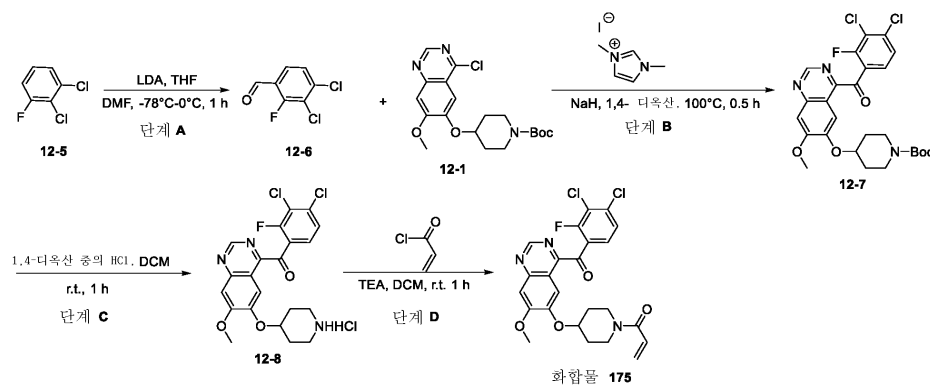
단계 B: DCM(2 mL) 중의 tert-부틸 4-((7-메톡시-4-(4-메톡시벤조일)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(75 mg, 0.15 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 0°C에서 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(40 mL)으로 희석하고, 농축하여 (7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-일)(4-메톡시페닐)메탄은 TFA 염(80 mg, 100% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 394.2.

[0798]

단계 C: 무수 DCM(4 mL) 중의 (7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-일)(4-메톡시페닐)메탄은 TFA 염(80 mg, 0.15 mmol) 및 TEA(46 mg, 0.46 mmol)의 용액에 DCM(1 mL) 중의 아크릴로일 클로라이드(28 mg, 0.30 mmol)의 용액을 2분 동안 0°C에서 적가하였다. 반응을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 직접적으로 정제하여 1-(4-((7-메톡시-4-(4-메톡시벤조일)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 174)(28.6 mg, 42.1% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 448.2. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.19(s, 1 H), 7.93 - 7.82(m, 2 H), 7.53(s, 1 H), 7.29(s, 1 H), 7.14 - 7.04(m, 2 H), 6.80(dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.09(dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.67(dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.82 - 4.68(m, 1 H), 4.03(s, 3 H), 3.87(s, 3 H), 3.84-3.76(m, 2 H), 3.49-3.38(m, 2 H), 1.96-1.83(m, 2 H), 1.67-1.53(m, 2 H).

[0799]

**실시예 175: 1-(4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로벤조일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 175)의 제조**



[0800]

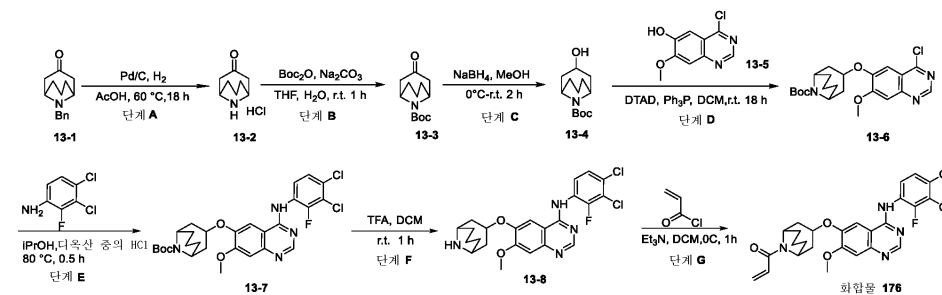
[0801]

단계 A: 테트라하이드로푸란(50 mL) 중의 1,2-디클로로-3-플루오로벤젠(3.73 g, 22.74 mmol)의 용액에 -78°C에서 리튬 디소프로필아미드(테트라하이드로푸란-헵탄 중의 2 M, 17 mL, 34.15 mmol)를 17분 동안 가하였다. 반응을 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, N,N-디메틸포름아미드(5.2 mL, 68.22 mmol)를 10분 동안 가하고, 반응을 -78°C에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 30분 동안 천천히 가열하였다. 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(100 mL)으로 켄칭하고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 20:1)로 정제하여 3,4-디클로로-

2-플루오로벤즈알데히드(4.0 g, 92% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.16(s, 1 H), 7.83(dd,  $J = 8.5, 7.2$  Hz, 1 H), 7.72(dd,  $J = 8.5, 1.1$  Hz, 1 H).

[0802] 단계 B, C, 및 D를 실시예 174 단계 A, B, 및 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 1-(4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로벤조일)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 175)을 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 504.2, 506.2$ .  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.19(s, 1 H), 7.94 - 7.70(m, 3 H), 7.55(s, 1 H), 6.83(dd,  $J = 16.7, 10.5$  Hz, 1 H), 6.11(dd,  $J = 16.7, 2.4$  Hz, 1 H), 5.68(dd,  $J = 10.5, 2.4$  Hz, 1 H), 4.88-4.84(m, 1 H), 4.05(s, 3 H), 3.94-3.80(m, 2 H), 3.53-3.36(m, 2 H), 2.09-1.98(m, 2 H), 1.76-1.64(m, 2 H).

[0803] **실시예 176: 1-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 176)의 제조**



[0804]

[0805] 단계 A: AcOH(15 mL) 중의 9-벤질-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온(620 mg, 2.70 mmol) 및 10% Pd/C(120 mg)의 현탁액을 60°C에서 18시간 동안 H<sub>2</sub>하에 교반하였다. 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. HCl(1,4-디옥산 중의 4 M, 0.7 mL)을 여과액에 가하고, 수득된 혼합물을 증발시켜 9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온 HCl 염(1 g, 미정제)을 담황색 오일로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 140.2$ .

[0806] 단계 B: THF(5 mL) 중의 9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온 HCl 염(1 g, 미정제) 및 Boc<sub>2</sub>O(883 mg, 4.05 mmol)의 현탁액에 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액(5 mL)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 4/1)로 정제하여 tert-부틸 3-옥소-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트(509 mg, 79% 수율 2 단계)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[\text{M} - 55]^+ = 183.8$ .

[0807] 단계 C: MeOH(25 mL) 중의 tert-부틸 3-옥소-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트(535 mg, 2.24 mmol)의 얼음 냉각된 용액에 NaBH<sub>4</sub>(255 mg, 6.71 mmol)를 나누어 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 아세톤(20 mL)으로 쉐킹하고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:3)로 정제하여 tert-부틸 3-하이드록시-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트(522 mg, 96.8% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[\text{M} - 55]^+ = 186.1$ .

[0808] 단계 D: DTAD(346 mg, 1.5 mmol)를 무수 디클로로메탄(10 mL) 중의 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-올(210 mg, 1.0 mmol), tert-부틸 3-하이드록시-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트(360 mg, 1.5 mmol) 및 트리페닐포스핀(394 mg, 1.5 mmol)의 얼음 냉각된 용액에 나누어 가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 진공하에 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피(용리액: PE:EA:TEA = 70:30:1)로 정제하여 tert-부틸 3-((4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트(304 mg, 52% 수율)를 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 434.2$ .

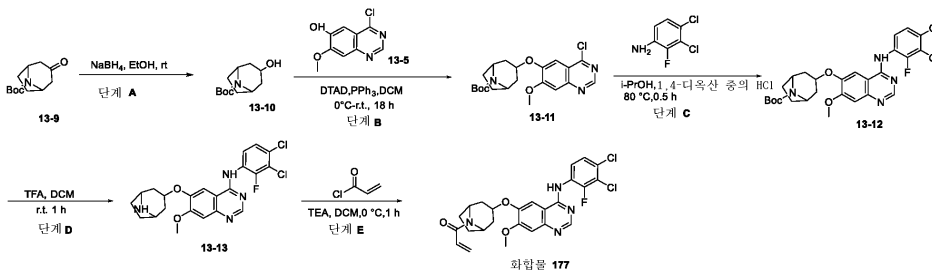
[0809] 단계 E: i-PrOH(5 mL) 중의 tert-부틸 3-((4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트(100 mg, 0.23 mmol), 3,4-디클로로-2-플루오로아닐린(42 mg, 0.23 mmol) 및 HCl(1,4-디옥산 중의 4 M, 0.06 mL)의 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 tert-부틸 3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트(200

mg, 미정제)를 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 577.2.

[0810] 단계 F: DCM(1 mL) 중의 tert-부틸 3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트(200 mg, 미정제)의 용액에 TFA(1 mL)를 0°C에서 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(40 mL)으로 희석하고, 농축하였다. 잔류물을 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액으로 제거하여 6-((9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시)-N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민(87 mg, 82% 수율 2 단계)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 477.2.

[0811] 단계 G: 무수 DCM(4 mL) 중의 6-((9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시)-N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민(87 mg, 0.15 mmol) 및 TEA(46 mg, 0.46 mmol)의 용액에 DCM(1 mL) 중의 아크틸로일 클로라이드(13 mg, 0.15 mmol)의 용액을 2분 동안 0°C에서 적가하였다. 반응을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(EA)로 직접 정제하여 1-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 176)(15.7 mg, 19.7% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 531.2, 533.2. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.64(s, 1 H), 8.40(s, 1 H), 7.85(s, 1 H), 7.62(dt, J = 10.0, 8.8 Hz, 2 H), 7.24(s, 1 H), 6.83(dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.14(dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69(dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 5.38-5.29(m, 1 H), 4.84-4.78(m, 1 H), 4.51-4.44(m, 1 H), 3.94(s, 3 H), 2.36 - 2.22(m, 2 H), 1.88 - 1.59(m, 8 H).

[0812] **실시예 177: 1-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 177)의 제조**

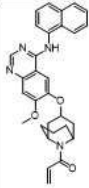
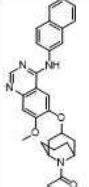
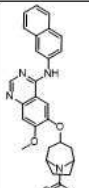


[0813]

[0814] 단계 A: 수소화붕소나트륨(178 mg, 4.7 mmol)을 에탄올(10 mL) 중의 tert-부틸 3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(0.50 g, 2.2 mmol)의 용액에 가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 용액(30 mL)으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물로 세척한 다음, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 tert-부틸 3-하이드록시-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(463 mg, 92% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 228.2.

[0815] 단계 B, C, D, 및 E를 실시예 176 단계 D, E, F, 및 G에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 1-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 177). LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 517.2, 519.2. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.61(s, 1 H), 8.39(s, 1 H), 7.77(s, 1 H), 7.72 - 7.50(m, 2 H), 7.22(s, 1 H), 6.77(dd, J = 16.7, 10.3 Hz, 1 H), 6.22(dd, J = 16.7, 2.3 Hz, 1 H), 5.72(dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1 H), 5.06 - 4.88(m, 1 H), 4.64-4.59(m, 2 H), 3.92(s, 3 H), 2.37-2.25(m, 2 H), 2.08 - 1.86(m, 4 H), 1.65(t, J = 10.2 Hz, 1 H), 1.50(t, J = 10.3 Hz, 1 H).

[0816] 실시예 178-183을 전술된 실시예에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

실시예 번호	IUPAC 명칭	화합물 구조	염	화합물 특성화
178	1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 495.2 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.29 (br s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.21 – 8.02 (m, 3 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.76 – 7.52 (m, 4 H), 7.30 (s, 1 H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.6 Hz, 1 H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 5.53 – 5.35 (m, 1 H), 4.90 – 4.77 (m, 1 H), 4.56 – 4.43 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.44 – 2.32 (m, 2 H), 2.05 – 1.60 (m, 8 H).
179	1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+1] <sup>+</sup> = 495.2 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.69 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.92 (dt, <i>J</i> = 14.4, 8.5 Hz, 4 H), 7.47 (dt, <i>J</i> = 14.9, 6.9 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.14 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 5.44 – 5.27 (m, 1 H), 4.88 – 4.74 (m, 1 H), 4.55 – 4.40 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.30 (td, <i>J</i> = 13.8, 6.3 Hz, 2 H), 1.85 – 1.59 (m, 8 H).
180	1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-2-일아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+1] <sup>+</sup> = 481.2 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.95 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.24 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 8.15 – 7.93 (m, 4 H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.66 – 7.48 (m, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.3 Hz, 1 H), 6.22 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.4 Hz, 1 H), 5.29 – 5.00 (m, 1 H), 4.70 – 4.58 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.43 – 2.24 (m, 2 H), 1.98 (dt, <i>J</i> =

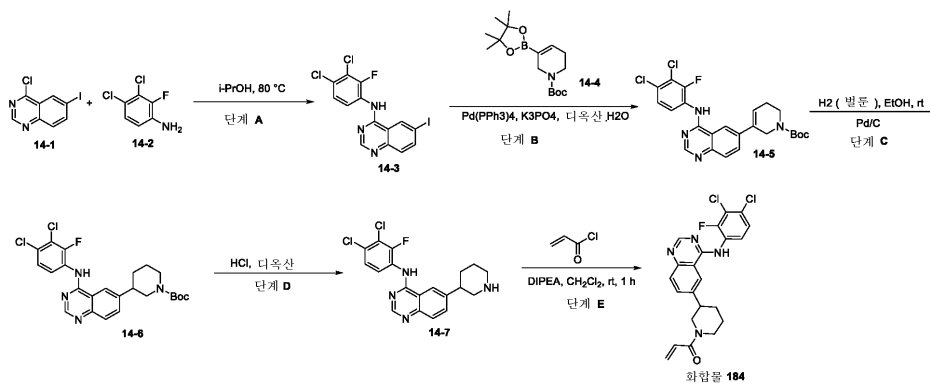
[0817]

				21.2, 11.2 Hz, 4 H), 1.67 (dt, $J=10.3$ Hz, 1 H), 1.52 (dt, $J=10.1$ Hz, 1 H).
181	1-(3-((7-메톡시-4-(나프탈렌-1-일)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+1]^+ = 481.2$ . H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.77 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.01 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.98-7.89 (m, 2 H), 7.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.63-7.44 (m, 4 H), 7.20 (s, 1 H), 6.77 (dd, $J=16.7$ , 10.3 Hz, 1 H), 6.22 (dd, $J=16.7$ , 2.4 Hz, 1 H), 5.72 (dd, $J=10.3$ , 2.4 Hz, 1 H), 5.08-4.97 (m, 1 H), 4.70-4.54 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.43-2.23 (m, 2 H), 2.06-1.82 (m, 4 H), 1.67 (dt, $J=10.3$ Hz, 1 H), 1.51 (dt, $J=10.2$ Hz, 1 H).
182	1-(3-((4-((2,3-다하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+H]^+ = 485.2$ . H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.99 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.43-7.09 (m, 4 H), 6.83 (dd, $J=16.7$ , 10.6 Hz, 1 H), 6.14 (dd, $J=16.7$ , 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, $J=10.5$ , 2.4 Hz, 1 H), 5.46-5.36 (m, 1 H), 4.86-4.78 (m, 1 H), 4.52-4.46 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.98 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 2.77 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 2.42-2.24 (m, 2 H), 2.11-1.96 (m, 2 H), 1.82-1.64 (m, 8 H).
183	1-(3-((4-((2,3-다하이드로-1H-인덴-4-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+1]^+ = 471.2$ . H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.32 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.30-7.11 (m, 4 H), 6.76 (dd, $J=16.7$ , 10.3 Hz, 1 H), 6.21 (dd, $J=16.7$ , 2.4 Hz, 1 H), 5.72 (dd, $J=10.3$ , 2.4 Hz, 1 H), 5.05-4.88 (m, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.94 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 2.74 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 2.29 (dd, $J=36.5$ , 5.9 Hz, 2 H), 2.08-1.76 (m, 6 H), 1.65 (t, $J=10.3$ Hz, 1 H), 1.49 (t, $J=10.3$ Hz, 1 H).

[0818]

[0819]

**실시예 184: 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 184)의 제조**



[0820]

[0821]

단계 A: 4-클로로-6-요오도퀴나졸린(1.6 g, 5.5 mmol) 및 3,4-디클로로-2-플루오로아닐린(1.09 g, 6.06 mmol)의 혼합물을 i-PrOH(20 mL) 중에 슬러리화시켰다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 생성물 N-(3-(4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-요오도퀴나졸린-4-아민을 회색 고체(2.1 g, 수율 88%)로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M+H]^+ = 434.0, 436.0$ .  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.10(br s, 1 H), 9.35(d,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 8.94(s, 1 H), 8.40(d,  $J=8.9$  Hz, 1 H), 7.82-7.79(m, 1 H), 7.69(dd,  $J=8.8, 1.6$  Hz, 7.63-7.58(m, 1 H).

[0822]

단계 B: 디옥산(12 mL) 및 H<sub>2</sub>O(3 mL) 중의 N-(3-(4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-요오도퀴나졸린-4-아민(434 mg, 1.0 mmol), tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-다하이드로피리딘-1(2H)-카복실레

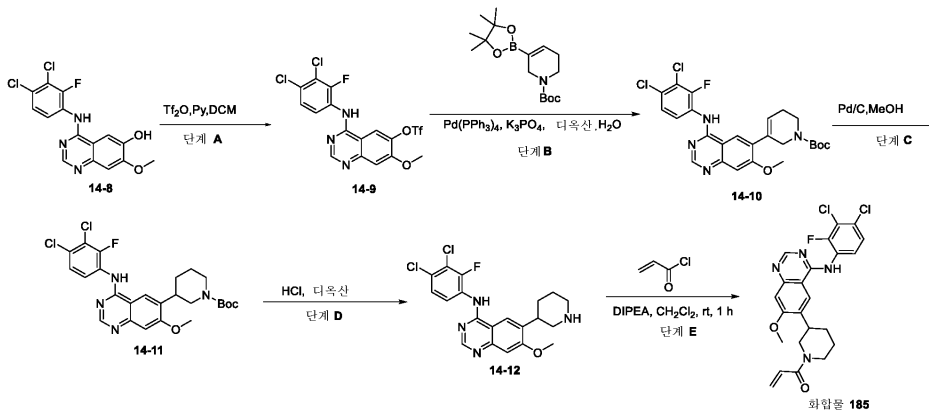
이트(371 mg, 1.2 mmol)의 혼합물을 3구 플라스크에 넣었다. 혼합물에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(116 mg, 0.1 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(636 mg, 3.0 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>와 3회 교환하고, 90℃에서 N<sub>2</sub>하에 3시간 동안 교반하였다. H<sub>2</sub>O(20 mL)를 가하고, 혼합물을 EtOAc(40 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과액을 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 3/1)를 정제하여 생성물을 오렌지색 고체(451 mg, 92% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M +H]<sup>+</sup> = 489.1. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78(s, 1 H), 8.61-8.28(m, 1 H), 7.98-7.91(m, 2 H), 7.85-7.71(m, 2 H), 7.36(dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.42-6.39(m, 1 H), 4.40(s, 2 H), 3.62(t, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.43-2.38(m, 2 H), 1.52(s, 9 H).

[0823] 단계 C: EtOH(10 mL) 중의 tert-부틸 5-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(265 mg, 0.54 mmol)의 용액에 10% Pd-C(70 mg)를 가하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>와 3회 교환하였다. 반응 혼합물을 실온에서 H<sub>2</sub> 벌룬하에 16시간 동안 교반하였다. Pd-C를 여과하고, 여과액을 농축하여 잔류물을 수득하고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1)로 정제하여 생성물 tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-카복실레이트를 담황색 고체(240 mg, 수율 90%)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M +H]<sup>+</sup> = 491.1, 493.1.

[0824] 단계 D: MeOH(2 mL) 중의 tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-카복실레이트(69 mg, 0.14 mmol)의 용액에 HCl(0.7 mL)(디옥산 중의 4 M)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 미정제 생성물 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-(피페리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민 하이드로클로라이드(60 mg)를 수득하고, 이를 임의의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M +H]<sup>+</sup> = 391.1, 393.0.

[0825] 단계 E: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL) 중의 미정제 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-(피페리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민 하이드로클로라이드(60 mg, 0.14 mmol)의 슬러리에 DIPEA(54 mg, 0.42 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물은 투명한 용액으로 변하였다. 반응 혼합물에 아크릴로일 클로라이드(1.3 mL, 0.13 mmol)(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 0.1 M)를 0℃에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. H<sub>2</sub>O(5 mL)를 가하고, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL x 3)로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과액을 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 15/1)로 정제하여 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 184)을 백색 고체(43 mg, 수율 69%)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M +H]<sup>+</sup> = 445.0. H NMR은 두 쌍의 신호를 나타냈다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, a = 0.3, b = 0.7) δ 8.78(s, 1 H), 8.52(t, J = 7.8 Hz, 0.3 Ha), 8.42(t, J = 8.2 Hz, 0.7 Hb), 7.96-7.86(m, 2 H), 7.77-7.71(m, 2 H), 7.35(d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.64(dd, J = 16.4, 10.4 Hz, 1 H), 6.33(d, J = 16.6 Hz, 1 H), 5.73(d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.79(d, J = 10.7 Hz, 0.3 Ha), 4.49(d, J = 2.9 Hz, 0.7 Hb), 4.15(d, J = 10.6 Hz, 0.3 Ha), 3.91(d, J = 12.5 Hz, 0.7 Hb), 3.41-3.22(m, 2 H), 3.08-2.94(m, 1 H), 2.21-2.14(m, 1 H), 2.07-1.76(m, 3 H).

[0826] 실시예 185: 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 185)의 제조



[0827]

[0828]

단계 A: DCM(10 mL) 중의 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올(708 mg, 2 mmol), 피리딘(320 mg, 4 mmol)의 용액에  $Tf_2O$ (846 mg, 3 mmol)를 0°C에서 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 컬럼(PE:EA=2:1)으로 정제하여 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일-트리플루오로메탄설포네이트(580 mg, 60% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z):  $[M + H]^+ = 486.2$ .

[0829]

단계 B: 디옥산/ $H_2O$ (4:1, 15 mL) 중의 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 트리플루오로메탄설포네이트(580 mg, 1.2 mmol) 및 tert-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(443 mg, 1.44 mmol),  $K_3PO_4$ (763 mg, 3 mmol)의 용액에  $Pd(PPh_3)_4$ (139 mg, 0.12 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을  $N_2$ 와 3회 교환하였다. 혼합물을 90°C로 16시간 동안  $N_2$  별분하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 여과하고, MeOH로 세척하였다. 유기층을 농축하고, 컬럼(PE:EA=2:1)으로 정제하여 tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(440 mg, 70% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z):  $[M + H]^+ = 519.1$ .

[0830]

단계 C: MeOH(5 mL) 중의 tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(170 mg, 0.33 mmol)의 용액에 Pd/C(200 mg)를  $N_2$ 하에 가하였다. 반응 혼합물을  $H_2$ 와 교환하고, 실온에서 16시간 동안 150 psi의  $H_2$ 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, MeOH로 세척하였다. 유기층을 농축하고, 컬럼(PE:EA = 1:1)으로 정제하여 tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 57% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z):  $[M + H]^+ = 521.1$ .

[0831]

단계 D: tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 0.192 mmol)를 HCl(2 mL, 8 mmol)(디옥산 중의 4 M)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 농축하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 임의의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[0832]

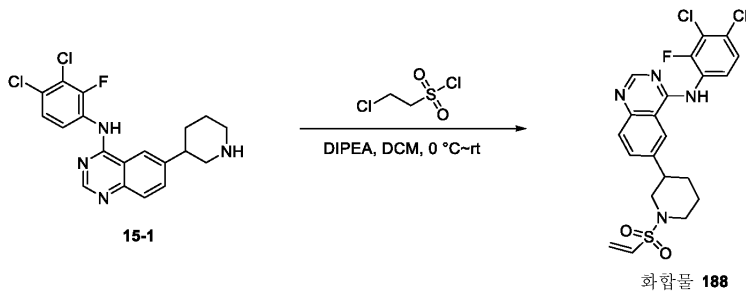
단계 E를 실시예 184 단계 E에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 1-(3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 185)을 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z):  $[M + 1]^+ = 475.2, 477.2$ .  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97(d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 8.45(s, 1 H), 8.30(s, 1 H), 7.77 - 7.64(m, 1 H), 7.59(s, 2 H), 7.23(s, 1 H), 6.88-6.82(m, 1 H), 6.13(dd,  $J = 16.8, 2.2$  Hz, 1 H), 5.75-5.68(m, 1 H), 4.61(dd,  $J = 30.4$  Hz, 1 H), 4.26-4.09(m, 1 H), 4.07 - 3.91(m, 3 H), 3.12-3.00(m, 2 H), 2.09 - 1.76(m, 4 H).

[0833] 실시예 186-187을 전술된 실시예에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

실시예 번호	IUPAC 명칭	화합물 구조	염	화합물 특성화
186	1-(5-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3,6-다하이드로피리딘-1(2H)-일)프로프-2-엔-1-온		TFA	LC/MS (ESI, <i>m/z</i> ): [M+] <sup>+</sup> = 473.0, 475.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.81 (br s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.66–7.46 (m, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 6.92-6.88 (m, 1 H), 6.21–5.98 (m, 2 H), 5.73 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1 H), 4.41 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.78–3.72 (m, 2 H), 2.38-2.33 (m, 2 H).
187	1-(5-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3,6-다하이드로피리딘-1(2H)-일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, <i>m/z</i> ): [M+] <sup>+</sup> = 443.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.24-10.06 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.08 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1 H), 7.61 (s, 2 H), 7.18–6.82 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.19 (t, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1 H), 5.74 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 3.75 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2 H), 2.42-2.37 (m, 2 H).

[0834]

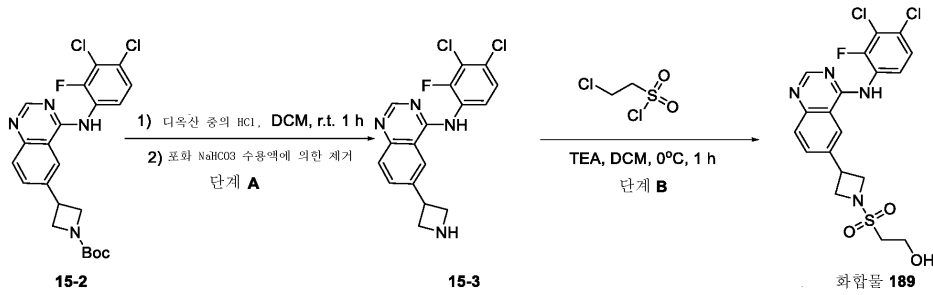
[0835] 실시예 188: N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-(1-(비닐설폰일)피페리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민(화합물 188)의 제조



[0836]

[0837] DCM(2 mL) 중의 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-(피페리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민(39 mg, 0.1 mmol)의 용액에 DIPEA(39 mg, 0.3 mmol) 및 2-클로로에탄-1-설폰일 클로라이드(18 mg, 0.11 mmol)를 0°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 15/1)로 정제하여 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-(1-(비닐설폰일)피페리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민(화합물 188)을 백색 고체(6 mg, 수율 13%)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M+]<sup>+</sup> = 481.0, 483.0. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79(s, 1 H), 8.47(dd, *J* = 9.0, 8.1 Hz, 1 H), 7.93(d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.88(d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.73(dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.71-7.68(m, 1 H), 7.35(dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1 H), 8.47(dd, *J* = 16.6, 9.8 Hz, 1 H), 8.27(d, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 8.06(d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 3.76(dd, *J* = 11.8, 3.6 Hz, 1 H), 3.64(dt, *J* = 11.3, 3.0 Hz, 1 H), 3.19-3.12(m, 1 H), 3.02(dd, *J* = 11.4, 10.0 Hz, 1 H), 2.95-2.90(m, 1 H), 2.13-2.09(m, 1 H), 1.90-1.79(m, 3 H).

[0838] 실시예 189: 2-((3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)아제티딘-1-일)설폰일)에탄-1-올(화합물 189)의 제조



[0839]

[0840]

단계 A: DCM(3 mL) 중의 tert-부틸 3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)아세트딘-1-카복실레이트(150 mg, 0.32 mmol)의 용액에 디옥산(1 mL) 중의 4 M HCl을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 NaHCO<sub>3</sub>을 pH = 8-9까지 가하였다. 혼합물을 DCM(10 mL x 3)으로 추출하고, 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과액을 농축하여 미정제 생성물(72 mg, 수율 62%)을 수득하고, 이를 임의의 정제 없이 직접적으로 사용하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 363.1, 365.1.

[0841]

단계 B: DCM(2 mL) 중의 6-(아세트딘-3-일)-N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)퀴나졸린-4-아민(72 mg, 0.2 mmol)의 용액에 TEA(61 mg, 0.6 mmol) 및 2-클로로에탄-1-설포닐 클로라이드(19 mg, 0.3 mmol)를 0°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 Prep-HPLC(이동상으로서 0.01% TFA를 함유하는 CH<sub>3</sub>CN 및 H<sub>2</sub>O)로 정제하여 2-((3-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)아세트딘-1-일)설포닐)에탄-1-올(화합물 189)을 백색 고체(16 mg, 수율 17%)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 471.0, 473.0. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.05(s, 1 H), 8.53(s, 1 H), 8.39(s, 1 H), 7.99 - 7.78(m, 2 H), 7.61(s, 2 H), 4.60-4.30(m, 1 H), 4.28-3.91(m, 2 H), 3.46(t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.76(t, J = 6.7 Hz, 2 H).

[0842] 실시예 190-193을 전술된 실시예에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

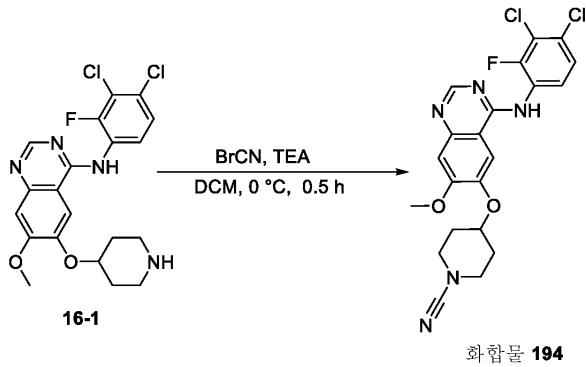
실시예 번호	IUPAC 명칭	화합물 구조	염	화합물 특성화
190	N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-(1-(비닐설폰닐)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+1]^+ = 479.0$ . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.79 (s, 1 H), 8.43 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.86 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.36 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1 H), 6.54 (dd, $J = 16.6, 9.9$ Hz, 1 H), 6.40 – 6.27 (m, 2 H), 6.08 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 4.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 2 H), 3.45 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.57-2.49 (m, 2 H).
191	N-(3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)에탄설폰아미드		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+1]^+ = 513.0$ , 515.0. HPLC 및 $^1\text{H NMR}$ 은 부분입체이성질체 시스/트랜스의 비가 약 1/1임을 나타냈다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 9.72 (d, $J = 22.0$ Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.84 (dd, $J = 24.1, 8.1$ Hz, 1 H), 7.59 (s, 2 H), 7.50 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 6.78-6.70(m, 1 H), 6.02 (dd, $J = 16.8$ Hz, 2.0 Hz, 2 H), 4.96-4.89 (m, 0.5 H, 트랜스), 4.54-4.48 (m, 0.5 H, 시스), 3.93-3.87 (m, 0.5 H, 트랜스), 3.94 (s, 3 H), 3.49-3.39 (m, 0.5 H, 시스) 3.11-2.99 (m, 2 H), 2.13-2.03 (m, 2 H).

[0843]

192	N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-6-((1-(비닐설폰닐)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-아민		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+1]^+ = 527.1$ , 529.1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 9.65 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.71 – 7.39 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.89 (dd, $J = 16.5, 10.0$ Hz, 1 H), 6.18 (dd, $J = 23.9, 13.3$ Hz, 2 H), 4.82 – 4.49 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.40 – 3.32 (m, 2 H), 3.20 – 3.02 (m, 2 H), 2.14 – 2.05 (m, 2 H), 1.93-1.85 (m, 2 H).
193	(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)(7-메톡시-6-((1-(비닐설폰닐)피페리딘-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)메탄온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M+H]^+ = 540.0$ , 542.0. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 9.19 (s, 1 H), 7.86 (dd, $J = 8.5, 7.2$ Hz, 1 H), 7.82 – 7.71 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 6.88 (dd, $J = 16.5, 10.0$ Hz, 1 H), 6.17 (dd, $J = 23.1, 13.3$ Hz, 2 H), 4.83 – 4.72 (m, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.37 – 3.28 (m, 2 H), 3.13 – 3.01 (m, 2 H), 2.13 – 2.01 (m, 2 H), 1.89 – 1.72 (m, 2 H).

[0844]

[0845] 실시예 194: 4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카보니트릴 (화합물 194)의 제조



[0846]

[0847]

DCM 중의 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민(100 mg, 0.23mmol)의 용액에 TEA(63 mg, 0.5 mmol)를 가하고, 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반한 다음, BrCN(24 mg, 0.23 mmol)을 가하고, 혼합물을 0°C 내지 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하고, 조합된 유기층을 진공하에 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카보니트릴(화합물 194)을 황색 고체(14.3 mg, 14% 수율)로서 황색 오일로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 462.2$ .  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.65(s, 1 H), 8.40(s, 1 H), 7.86(s, 1 H), 7.64-7.55(m, 2 H), 7.25(s, 1 H), 4.72-4.63(m, 1 H), 3.96(s, 3 H), 3.51-3.42(m, 2 H), 3.28-3.18(m, 2 H), 2.15-2.04(m, 2 H), 1.86-1.75(m, 2 H).

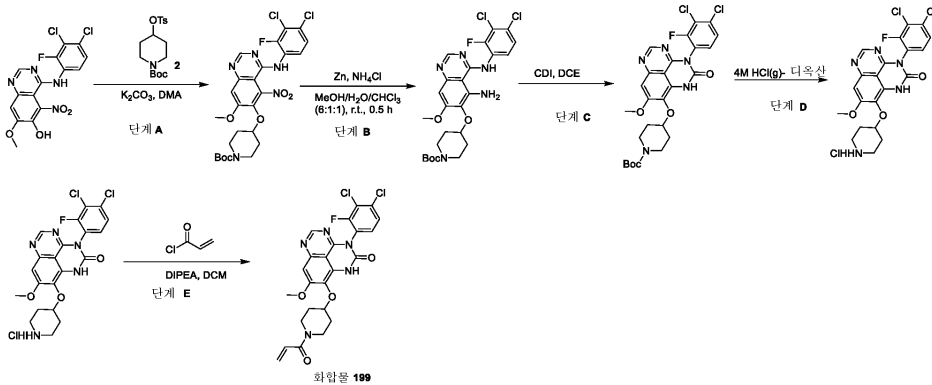
[0848]

실시에 195-198을 전술된 실시에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

실시예 번호	IUPAC 명칭	화합물 구조	염	화합물 특성화
195	3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)에테티딘-1-카보니트릴		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + H]^+ = 418.0, 420.0$ . $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.93 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.61 (d, $J = 4.2$ Hz, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 4.55 (t, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 4.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.28-4.20 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H).
196	4-((3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸시안아미드		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + H]^+ = 462.1, 464.1$ . $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.68 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.67-7.52 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 5.13-4.80 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.95-3.77 (m, 1 H), 2.82 (s, 3 H), 2.73-2.65 (m, 2 H), 2.50-2.32 (m, 2 H).
197	5-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3,6-다하이드로피리딘-1(2H)-카보니트릴		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + H]^+ = 444.0, 446.0$ . $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.53 (br s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.64-7.58 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 4.10 (d, $J = 1.7$ Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.69-2.64 (m, 1 H), 2.53-2.50 (m, 2 H), 2.33-2.31 (m, 2 H).
198	3-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카보니트릴		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + H]^+ = 462.1, 464.1$ . $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.67 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.61-7.57 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 4.66-4.63 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.57 (dd, $J = 12.7, 3.0$ Hz, 1 H), 3.42-3.32 (m, 3 H), 2.00-1.52 (m, 4 H).

[0849]

[0850] 실시예 199: 9-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도 [4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온(화합물 199)의 제조



[0851]

[0852] 단계 A: DMA(20 mL) 중의 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-올(0.5 g, 1.25 mmol), tert-부틸 4-(토실옥시)피페리딘-1-카복실레이트(0.67 g, 1.88 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(519 mg, 5.25 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시키고, 130°C로 가열하고, 2시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 물(50 mL)로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EA)로 정제하여 tert-부틸 4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(1.17 g, 79% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 582.1.

[0853] 단계 B: MeOH/H<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub>(12 mL/2 mL/2 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시-니트로퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(60 mg, 105.6 μmol), Zn(69 mg, 1.06 mmol), NH<sub>4</sub>Cl(56 mg, 1.06 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 tert-부틸 4-((5-아미노-4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(57 mg, 100% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 552.1.

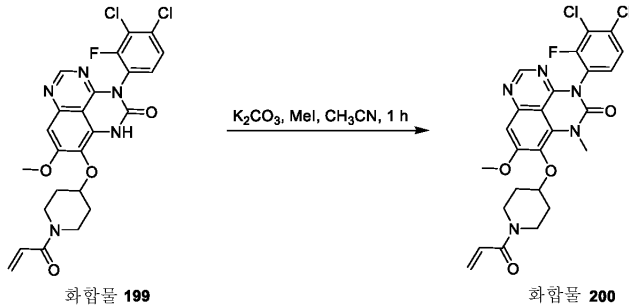
[0854] 단계 C: DCE(5 mL) 중의 황색 고체로서 tert-부틸 4-((5-아미노-4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(57 mg, 105.6 μmol), CDI(178.4 mg, 1.1 mmol)의 혼합물을 90°C로 가열하고, 2시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 tert-부틸 4-((3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-9-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(61 mg, 98% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 578.1.

[0855] 단계 D: 디옥산 중의 4 M HCl(5 mL) 중의 tert-부틸 4-((3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-9-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(128 mg, 0.221 mmol)를 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음, 반응을 진공하에 농축하여 3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-9-(피페리딘-4-일옥시)-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온 하이드로클로라이드(100 mg, 88% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> =

[0856] 단계 E: DCM(10 mL) 중의 3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-9-(피페리딘-4-일옥시)-1H-피리미도 [4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온 하이드로클로라이드(100 mg, 0.194 mmol), 아크릴로일 클로라이드(17 mg, 0.194 mmol), DIPEA(100 mg, 0.78 mmol)의 혼합물을 0.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)로 정제하여 9-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온(화합물 199)(37 mg, 36% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 532.1, 534.0. <sup>1</sup>H NMR(400

MHz, DMSO)  $\delta$  11.22(s, 1 H), 8.49(s, 1 H), 7.76-7.70(m, 2 H), 7.03(s, 1 H), 6.86(dd,  $J = 16.6, 10.4$  Hz, 1 H), 6.12(dd,  $J = 16.7, 2.4$  Hz, 1 H), 5.69(dd,  $J = 10.4, 2.4$  Hz, 1 H), 4.56 - 4.47(m, 1 H), 4.36(d,  $J = 12.6$  Hz, 1 H), 4.08(d,  $J = 12.1$  Hz, 1 H), 4.00(s, 3 H), 3.16 - 3.07(m, 1H), 2.78(t,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 1.93 - 1.85(m, 2H), 1.84 - 1.76(m, 2 H).

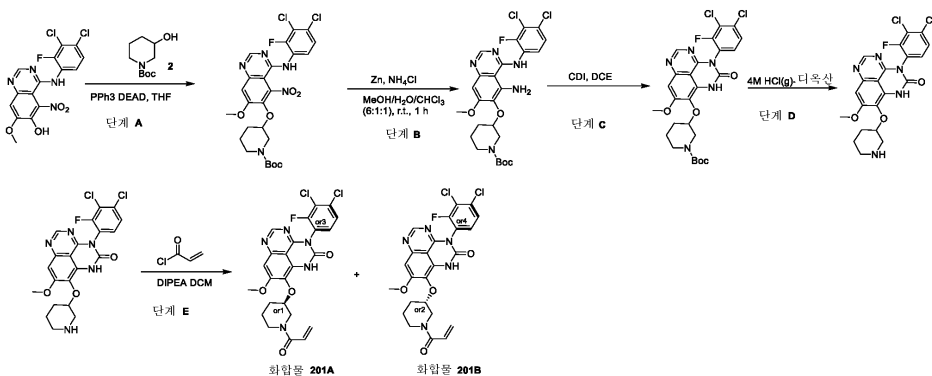
[0857] **실시예 200: 9-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온(화합물 200)의 제조**



[0858]

[0859]  $\text{CH}_3\text{CN}$ (1 mL) 중의 9-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온(7 mg, 13  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{CH}_3\text{I}$ (3.7 mg, 26  $\mu\text{mol}$ ) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (5.4 mg, 39  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물을 0.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ )를 통해 정제하여 9-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1-메틸-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온(화합물 200)(5 mg, 70% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 546.2, 548.2$ .  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62(s, 1 H), 7.52-7.47(m, 2 H), 7.23-7.21(m, 1 H), 6.59(dd,  $J = 16.8, 10.7$  Hz, 1 H), 6.32(dd,  $J = 16.9, 1.7$  Hz, 1 H), 5.75(dd,  $J = 10.6, 1.5$  Hz, 1 H), 4.63-4.50(m, 1 H), 4.35-4.25(m, 1 H), 4.11(s, 3 H), 4.07 - 4.00(m, 1 H), 3.85(s, 3 H), 2.90-2.82(m, 2 H), 2.10-2.01(m, 2 H), 1.81-1.73(m, 2 H).

[0860] **실시예 201: *rel*-(R)-9-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온(화합물 201A) 및 *rel*-(R)-9-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온(화합물 201B)의 제조**



[0861]

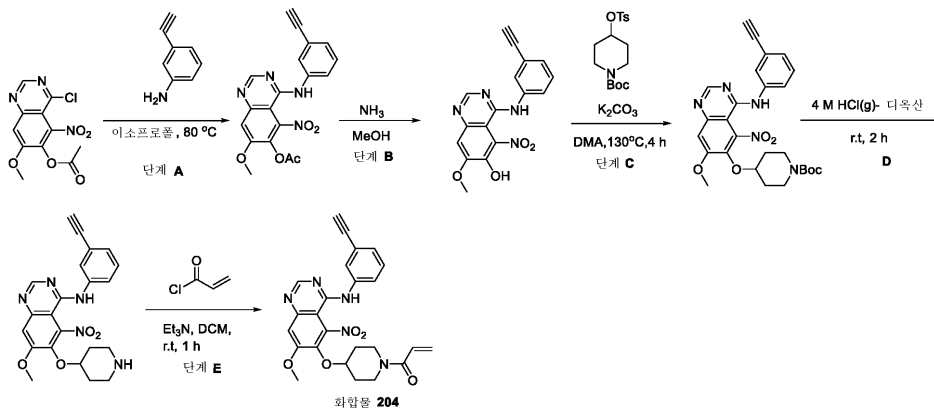
[0862] 화합물 201A 및 화합물 201B를 실시예 199에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다. 단계 C에서, 2개의 부분입체이성질체 쌍을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 분리하고, 합성을 완료하여 화합물 201A 및 화합물 201B(임의로 할당된 입체화학)를 수득하였다. 화합물 201A: LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 532.1$ .  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.11(d,  $J = 46.8$  Hz, 1 H), 8.45(s, 1 H), 7.76-7.67(m, 2 H), 7.01(s, 1 H), 6.87-6.73(m, 1 H), 6.15-6.06(m, 1 H), 5.71-5.62(m, 1 H), 4.24-3.98(m, 5 H), 3.73-3.54(m, 2 H), 3.36-3.02(m, 1 H), 2.07-1.46(m, 4 H). 화합물 201B: LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 532.1$ .  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.19(d,  $J = 30.8$  Hz, 1 H), 8.48(s, 1 H), 7.76-7.68(m, 2 H), 7.03(s, 1 H), 6.86-6.77(m, 1 H),



[0869] 단계 B: 1,4-디옥산:H<sub>2</sub>O(20 mL:2 mL) 중의 tert-부틸 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-일 트리플루오로메탄설포네이트(1.21 g, 2.3 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(944 mg, 6.84 mmol) 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(170 mg, 230 μmol)의 용액을 제조하였다. 반응을 90°C로 가열하고, 18시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 켄칭하고, EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EA)로 정제하여 tert-부틸 4-(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(900 mg, 70% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 564.1.

[0870] 단계 C, D, E, 및 F를 실시예 199 단계 B, C, D, 및 E에 기재된 바와 유사한 방식으로 완료하여 9-(1-아크릴로일-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온(화합물 203)을 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 514.0, 516.0. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8.55(s, 1 H), 7.59(dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.54 - 7.42(m, 1 H), 6.96(s, 1 H), 6.88 - 6.73(m, 1 H), 6.27(dd, J = 16.6, 5.3 Hz, 1 H), 5.87-5.78(m, 2 H), 4.41-4.35(m, 1 H), 4.20-4.10(m, 2 H), 4.00(s, 3 H), 3.87-3.78(m, 1 H), 2.62-2.54(m, 1 H), 2.33-2.25(m, 1 H).

[0871] **실시예 204: 1-(4-((4-((3-에틸닐페닐)아미노)-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 204)의 제조**



[0872]

[0873] 단계 A: *i*-PrOH(10 mL) 중의 4-클로로-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-일 아세테이트(2.5 g, 8.39 mmol) 및 3-에틸닐아닐린(980 mg, 8.39 mmol)의 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 침전물을 여과하였다. 필터 케이크를 *i*-PrOH로 세척하고, 건조시켜 미정제 화합물을 수득하고, 이를 EA로 분쇄하여 4-((3-에틸닐페닐)아미노)-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-일 아세테이트(3 g, 95% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 379.1.

[0874] 단계 B: MeOH(20 mL) 중의 4-((3-에틸닐페닐)아미노)-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-일 아세테이트(3 g, 7.94 mmol)의 용액에 수산화암모늄(10 mL)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하였다. 미정제 화합물을 EA로 분쇄하여 4-((3-에틸닐페닐)아미노)-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-올(2.2 g, 83% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 337.1.

[0875] 단계 C: DMA(10 mL) 중의 메틸 4-((3-에틸닐페닐)아미노)-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-올(2 g, 5.95 mmol), tert-부틸 4-(토실옥시)피페리딘-1-카복실레이트(4.26 g, 12 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.66 g, 12 mmol)의 혼합물을 130°C로 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 물에 붓고, EA(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물(100 mL), 염수(100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 EA/PE = 32%로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-((4-((3-에틸닐페닐)아미노)-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(710 mg, 23% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 520.0.

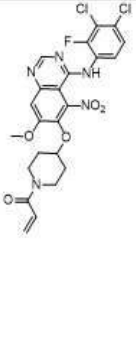
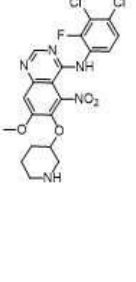
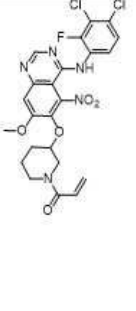
[0876] 단계 D: DCM(2 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-((3-에티닐페닐)아미노)-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(200 mg, 0.385 mmol)의 용액에 디옥산 중의 4M HCl 용액을 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 prep HPLC로 정제하여 N-(3-에티닐페닐)-7-메톡시-5-니트로-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민 하이드로클로라이드(180 mg)를 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 420.1$ .  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.63(br. s., 1 H), 8.40(br. s., 1 H), 7.84(br. s., 1 H), 7.36 - 7.29(m, 1 H), 7.26(br. s., 1 H), 7.14(d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 6.92(br. s., 2 H), 4.75 - 4.53(m, 1 H), 4.15(s, 1 H), 4.00(s, 3 H), 3.27 - 3.11(m, 2 H), 3.11 - 2.94(m, 2 H), 2.11 - 1.94(m, 2 H), 1.87 - 1.69(m, 2 H).

[0877] 단계 E: DCM(10 mL) 중의 N-(3-에티닐페닐)-7-메톡시-5-니트로-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민 하이드로클로라이드(80 mg, 0.191 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(38.6 mg, 0.382 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드(19 mg, 0.21 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 켄칭하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 1-(4-((4-((3-에티닐페닐)아미노)-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 204)(26.9 mg, 30% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 474.0$ .  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.00 - 7.70(m, 1 H), 7.34 - 7.29(m, 1 H), 7.24(br. s., 1 H), 7.14(d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.06 - 6.87(m, 2 H), 6.82(dd,  $J = 10.4, 16.7$  Hz, 1 H), 6.09(dd,  $J = 2.4, 16.8$  Hz, 1 H), 5.67(dd,  $J = 2.4, 10.4$  Hz, 1 H), 4.70 - 4.61(m, 1 H), 4.14(s, 1 H), 4.01(s, 3 H), 3.96 - 3.88(m, 1 H), 3.86 - 3.77(m, 1 H), 3.38 - 3.28(m, 1 H), 3.17(t,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 1.95 - 1.82(m, 2 H), 1.59 - 1.42(m, 2 H).

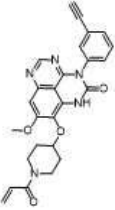
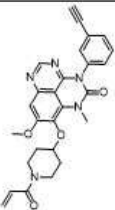
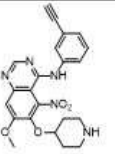
[0878] 실시예 205-216을 전술된 실시예에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

실시예 번호	IUPAC 명칭	화합물 구조	염	화합물 특성화
205	9-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + H]^+ = 518.0, 520.0$ . $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.38 (t, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.79 - 7.61 (m, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 6.72 - 6.43 (m, 1 H), 6.16 (ddd, $J = 16.7, 4.8, 2.4$ Hz, 1 H), 5.68 (ddd, $J = 12.9, 7.9, 2.6$ Hz, 1 H), 5.00 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 3.95 (d, $J = 3.3$ Hz, 3 H), 3.90 - 3.83 (m, 2 H), 3.82 - 3.74 (m, 2 H), 2.10-2.01 (m, 2 H).
206	9-(1-아크릴로일-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1-메틸-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온		없음	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + H]^+ = 528.2, 530.2$ . $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.52 (s, 1 H), 7.75 (dd, $J = 8.6, 3.6$ Hz, 1 H), 7.67 (dd, $J = 19.3, 10.9$ Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.96 - 6.73 (m, 1 H), 6.17 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H), 5.73 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1 H), 5.69 - 5.53 (m, 1 H), 4.35-4.15 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.82-3.72 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 2.80-2.65 (m, 1 H), 2.40 - 2.30 (m, 1 H).
207	N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-5-니트로-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민 하이드로클로라이드		HCl	LC/MS (ESI, $m/z$ ): $[M + 1]^+ = 482.0, 484.0$ . $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.52 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.91 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.71 - 4.56 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.19 (s, 2 H), 3.04 (s, 2 H), 2.01 (s, 2 H), 1.78 (dt, $J = 18.1, 7.1$ Hz, 2 H).

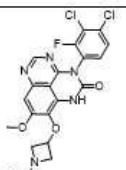
[0879]

208	1-(4-((4-(3,4- 디클로로-2- 플루오로페닐)아미노 )-7-메톡시-5- 니트로퀴나졸린-6- 일)옥시)피페리딘-1- 일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 536.0, 538.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.71 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.33 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1 H) 6.59 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1 H), 6.30 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, 1 H), 5.73 (dd, J = 10.6, 1.6 Hz, 1 H), 4.86-4.79 (m, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 33.99-3.87 (m, 1 H), 3.83-3.74 (m, 1 H), 3.62-3.42 (m, 2 H), 2.02-1.82 (m, 4 H).
209	N-(3,4-디클로로-2- 플루오로페닐)-7- 메톡시-5-니트로-6- (피페리딘-3- 일)옥시)퀴나졸린-4- 아민		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 484.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.74 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.63 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 2 Hz, 1 H), 4.51 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.40-3.36 (m, 1 H), 3.15-2.98 (m, 3 H), 1.93-1.86 (m, 2 H), 1.73-1.62 (m, 2 H).
210	1-(3-((4-(3,4- 디클로로-2- 플루오로페닐)아미노 )-7-메톡시-5- 니트로퀴나졸린-6- 일)옥시)피페리딘-1- 일)프로프-2-엔-1-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M + H] <sup>+</sup> = 536.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.71 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.33 (dd, J = 1.6 Hz, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.58 (dd, J = 10.4 Hz, J = 16.8 Hz, 1 H), 6.31-6.22 (m, 1 H), 5.72 (dd, J = 1.6 Hz, J = 10.8 Hz, 1 H), 4.71-4.55 (m, 1 H), 4.30-4.02 (m, 1 H), 4.14 (s, 3 H), 3.66-3.18 (m, 3 H), 2.07-1.26 (m, 4 H).

[0880]

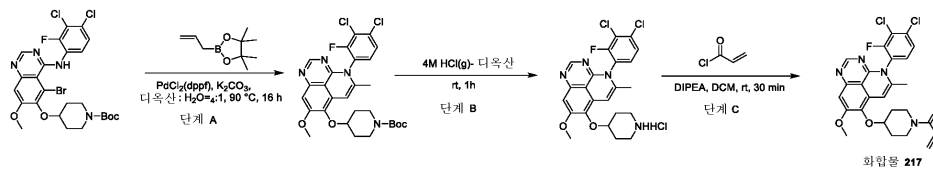
211	9-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-3-(3-에틸닐페닐)-8-메톡시-1H-피리미도 [4,5,6-de]퀴놀린-2(3H)-온		없음 LC/MS (ESI, <i>m/z</i> ): [M+H] <sup>+</sup> = 470.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.92 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.59 - 7.49 (m, 3 H), 7.49 - 7.43 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 10.4, 16.6 Hz, 1 H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 2.4, 16.7 Hz, 1 H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 2.4, 10.4 Hz, 1 H), 4.51 - 4.41 (m, 1 H), 4.40 - 4.31 (m, 1 H), 4.28 (s, 1 H), 4.08 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.13 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1 H), 2.79 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1 H), 1.90-1.80 (m, 4 H).
212	9-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-3-(3-에틸닐페닐)-8-메톡시-1-메틸-1H-피리미도 [4,5,6-de]퀴놀린-2(3H)-온		없음 LC/MS (ESI, <i>m/z</i> ): [M+H] <sup>+</sup> = 484.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.56 (s, 1 H), 7.64 - 7.58 (m, 1 H), 7.54 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.50 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 7.42 - 7.33 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 10.7, 16.8 Hz, 1 H), 6.20 (dd, <i>J</i> = 1.9, 16.8 Hz, 1 H), 5.75 (dd, <i>J</i> = 1.9, 10.6 Hz, 1 H), 4.48 - 4.34 (m, 2 H), 4.16 - 4.06 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.62 (s, 1 H), 3.29 - 3.21 (m, 1 H), 2.98 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1 H), 2.14 - 1.98 (m, 2 H), 1.84 - 1.66 (m, 2 H).
213	N-(3-에틸닐페닐)-7-메톡시-5-니트로-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴놀린-4-아민		HCl LC/MS (ESI, <i>m/z</i> ): [M+H] <sup>+</sup> = 420.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.63 (br. s., 1 H), 8.40 (br. s., 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.36 - 7.29 (m, 1 H), 7.26 (br. s., 1 H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 6.92 (br. s., 2 H), 4.75 - 4.53 (m, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.27 - 3.11 (m, 2 H), 3.11 - 2.94 (m, 2 H), 2.11 - 1.94 (m, 2 H), 1.87 - 1.69 (m, 2 H).

[0881]

214	9-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)-3-(2-플루오로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도 [4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 448.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8.38 (s, 1 H), 7.51 (ddd, J = 30.1, 14.2, 6.6 Hz, 2 H), 7.35 (dd, J = 16.5, 8.6 Hz, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 6.84 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1 H), 6.24 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1 H), 5.77 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1 H), 4.70 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.24 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.51 - 3.36 (m, 2 H), 2.88 (t, J = 12.4 Hz, 1 H), 2.46 - 2.32 (m, 2 H), 2.09 - 1.96 (m, 2 H).
215	9-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-3-(3,4-디클로로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도 [4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 514.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.26 (br s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.49 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.53-4.448 (m, 1 H), 4.35 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 4.08 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.18 - 3.02 (m, 1 H), 2.89 - 2.73 (m, 1 H), 1.89-1.79 (m, 4 H).
216	9-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도 [4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M+H] <sup>+</sup> = 512.1, 514.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.97 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.85 - 7.77 (m, 2 H), 7.48 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 4.49 (dt, J = 9.8, 5.0 Hz, 1 H), 4.53-4.45 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.29-3.28 (s, 2 H), 1.90 - 1.75 (m, 4 H).

[0882]

[0883] 실시예 217: 1-(4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-5-메틸-4H-피리도[2,3,4-de]퀴나졸린-7-일)옥시)피페리딘-1일)프로프-2-엔-1-온(화합물 217)의 제조



[0884]

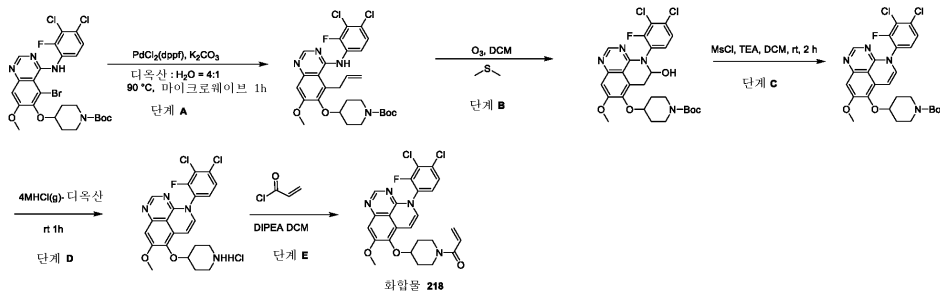
[0885] 단계 A: 1,4-디옥산:H<sub>2</sub>O(10 mL:1 mL) 중의 tert-부틸 4-((5-브로모-4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(150 mg, 244 μmol), 2-알릴-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(403 mg, 2.4 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(101 mg, 732 μmol) 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(36 mg, 48.8 μmol)의 용액을 제조하였다. 반응을 90°C로 가열하고, 18시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 켄칭하고, EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)로 정제하여 tert-부틸 4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-5-메틸-4H-피리도[2,3,4-de] 퀴나졸린-7-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(43 mg, 31% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 575.1.

[0886] 단계 B: 디옥산 중의 4 M HCl(3 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-5-메틸-4H-피리도[2,3,4-de] 퀴나졸린-7-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(45 mg, 78 μmol)를 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음, 반응을 진공하에 농축하여 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-5-메틸-7-(피페리딘-4-일옥시)-4H-피리도[2,3,4-de]퀴나졸린 하이드로클로라이드(40 mg, 100% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

LC/MS(ESI, m/z): [M +H]<sup>+</sup> = 475.1.

[0887] 단계 C: DCM(3 mL) 중의 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-5-메틸-7-(피페리딘-4-일옥시)-4H-피리도[2,3,4-de]퀴나졸린 하이드로클로라이드(33 mg, 64 μmol), 아크틸로일 클로라이드(6.95 mg, 76.8 μmol), DIPEA(33 mg, 256 μmol)의 혼합물을 0.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)를 통해 정제하여 1-(4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-5-메틸-4H-피리도[2,3,4-de]퀴나졸린-7-일)옥시)피페리딘-1일)프로프-2-엔-1-온(화합물 217)(8 mg, 23.5 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M +H]<sup>+</sup> = 529.1, 531.2. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.46(s, 1 H), 7.83(dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.74(t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.10(s, 1 H), 7.00(s, 1 H), 6.84(ddd, J = 14.2, 10.5, 3.7 Hz, 1H), 6.12(dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69(dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.43-4.35(m, 1H), 4.19-4.11(m, 2H), 4.02(s, 3 H), 3.33-3.25(m, 1H), 3.12 - 3.02(m, 1 H), 2.10(s, 3 H), 1.97-1.89(m, 2H), 1.72-1.64(m, 2H).

[0888] **실시예 218: 1-(4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-4H-피리도[2,3,4-de]퀴나졸린-7-일)옥시)피페리딘-1일)프로프-2-엔-1-온(화합물 218)의 제조**



[0889]

[0890] 단계 A: 1,4-디옥산:H<sub>2</sub>O(9 mL:3 mL) 중의 tert-부틸 4-((5-브로모-4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(400 mg, 651 μmol), 2-알릴-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.09 g, 6.51mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(269.5 mg, 1.95mmol) 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(95 mg, 130 μmol)의 용액을 제조하였다. 반응을 90°C로 마이크로웨이브에서 질소 대기하에 1시간 동안 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 켄칭하고, EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)를 통해 정제하여 tert-부틸 4-((5-알릴-4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(180.4 mg, 48% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 577.2.

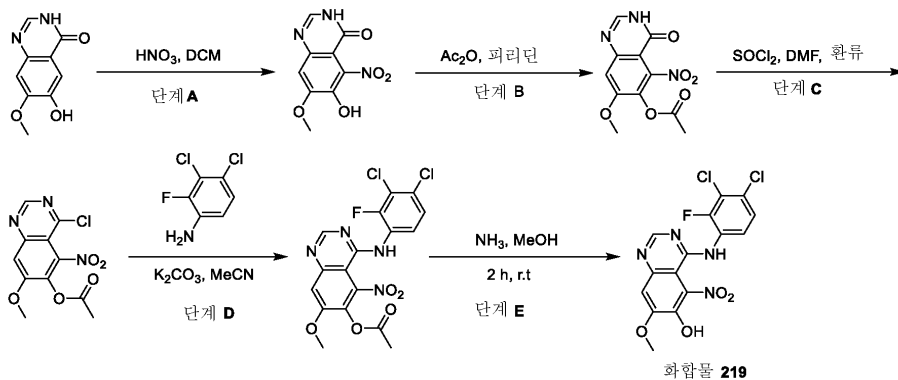
[0891] 단계 B: MeOH(5 mL) 중의 tert-부틸 4-((5-브로모-4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(50 mg, 88 μmol)의 용액을 제조하였다. 반응을 -78°C로 냉각하고, 반응 혼합물이 청색 용액으로 변할 때까지 0.5시간 동안 오존을 발포하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 10분 동안 교반하고, 디메틸 설파이드(1 mL)를 가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 실온으로 가열하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)로 정제하여 tert-부틸 4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-5-하이드록시-8-메톡시-5,6-디하이드로-4H-피리도[2,3,4-de]퀴나졸린-7-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(35 mg, 75% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M + H]<sup>+</sup> = 579.1.

[0892] 단계 C: DCM(3 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-5-하이드록시-8-메톡시-5,6-디하이드로-4H-피리도[2,3,4-de]퀴나졸린-7-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(30 mg, 51.8 μmol)의 용액에 Et<sub>3</sub>N(52 mg, 518 μmol) 및 MsCl(41.5 mg, 363 μmol)을 가하였다. 반응을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)를 통해 정제하여 tert-부틸 4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-4H-피리도[2,3,4-de]퀴나졸린-7-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(12 mg, 41%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M +H]<sup>+</sup> = 561.1.

[0893] 단계 D: 디옥산 중의 4 M HCl(2 mL) 중의 tert-부틸 4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-4H-피리도[2,3,4-de]퀴나졸린-7-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(12 mg, 21.3  $\mu\text{mol}$ )를 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음, 반응을 진공하에 농축하여 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-7-(피페리딘-4-일옥시)-4H-피리도[2,3,4-de]퀴나졸린 하이드로클로라이드(9 mg, 85% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z):  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 461.1$ .

[0894] 단계 E: DCM(2 mL) 중의 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-7-(피페리딘-4-일옥시)-4H-피리도[2,3,4-de]퀴나졸린 하이드로클로라이드(9 mg, 18  $\mu\text{mol}$ ), 아크릴로일 클로라이드(1.96 mg, 21.6  $\mu\text{mol}$ ), DIPEA(7 mg, 54  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물을 0.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ )를 통해 정제하여 1-(4-((4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-4H-피리도[2,3,4-de]퀴나졸린-7-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 218) TFA 염(3 mg, 31% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z):  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 515.2, 517.2$ .  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.39(s, 1 H), 7.90(s, 1 H), 7.55 - 7.43(m, 1 H), 7.33 - 7.27(m, 1 H), 7.02 - 6.97(m, 1 H), 6.95(d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H)  $\delta$  6.61(dd,  $J = 16.8, 10.6$  Hz, 1 H), 6.31(dd,  $J = 16.8, 1.7$  Hz, 1 H), 5.73(dd,  $J = 10.6, 1.7$  Hz, 1 H), 4.55-4.45(m, 1 H), 4.35-4.25(m, 1 H), 4.12(s, 3 H), 4.00-3.91(m, 1 H), 3.40-3.20(m, 2 H), 2.04-1.94(m, 2 H), 1.85-1.73(m, 2 H).

[0895] **실시예 219: 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-올(화합물 219)의 제조**



[0896]

[0897] 단계 A: 발연 질산 용액(16 mL)에 DCM(100 mL) 중의 6,7-디메톡시-3,4-디하이드로퀴나졸린-4-온(10 g, 52 mmol)을 천천히 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 가열한 다음, 냉각되도록 하고, 물로 희석하였다. 수득된 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 7-메톡시-5-니트로-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일 아세테이트(11g, 89% 수율)를 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z):  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 238.0$ .

[0898] 단계 B: 6-하이드록시-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-4(3H)-온(12 g, 50.4 mmol)을 무수 아세트산(100 mL)에 가하고, 피리딘(20 mL)을 교반하에 가하였다. 100°C에서 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 빙수를 가하여 반응을 켄칭하였다. 침전된 백색 고체는 7-메톡시-5-니트로-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일 아세테이트(8 g, 57%)이었다. LC/MS(ESI, m/z):  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 280.0$ .

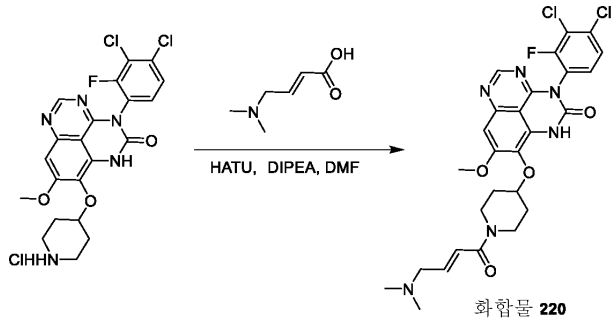
[0899] 단계 C: 7-메톡시-5-니트로-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-6-일 아세테이트(3.0 g, 10.74 mmol, 1.00 당량), 티오닐 클로라이드(30 mL), N,N-디메틸포름아미드(0.1 mL)의 용액을 제조하였다. 수득된 용액을 1.5시간 동안 85°C에서 교반하였다. 수득된 용액을 진공하에 증발시키고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하고, 유기층을 조합하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과액을 감압하에 농축하여 4-클로로-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-일 아세테이트(3 g, 94%)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z):  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 298.0$ .

[0900] 단계 D: 이소프로판올 중의 4-클로로-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-일 아세테이트(825 mg, 2.8 mmol), 3,4-디클로로-2-플루오로아닐린(499 mg, 2.77 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시키고, 80°C로 가열하고, 1시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고, 여과하고, 진공하에 농축하여 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-일 아세테이트(1.1 g, 90% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 441.0$ .

[0901] 단계 E: MeOH(10 mL) 중의 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-일 아세테이트(1.1g, 2.5 mmol)의 용액에 수산화암모늄을 실온에서 천천히 가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응을 여과하고, 케이크를 건조시켜 4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시-5-니트로퀴나졸린-6-올(**화합물 219**)(800 mg, 80% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 398.8, 400.8$ .  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.37(s, 1 H), 8.31(s, 1 H), 7.77(t,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.42(d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 6.79(s, 1 H), 3.83(s, 3 H).

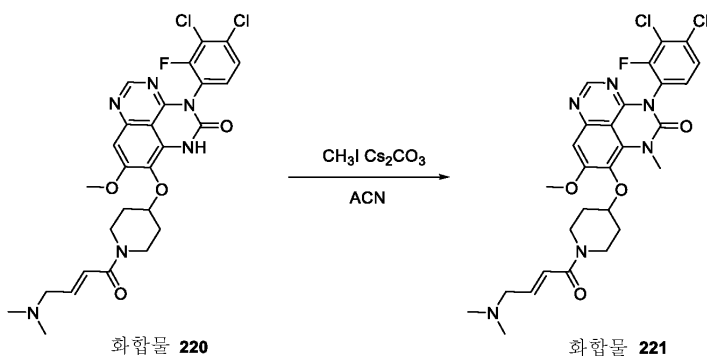
[0902] **실시예 220: (E)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-9-((1-(4-(디메틸아미노)부트-2-엔오일)피페리딘-4-일)옥시)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온(화합물 220)의 제조**



[0903]

[0904] DMF(3 mL) 중의 3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-9-((피페리딘-4-일옥시)-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온) 하이드로클로라이드(60 mg, 0.12 mmol)의 용액에 HATU(68.4 mg, 0.18 mmol) 및 DIPEA(46 mg, 0.36 mmol), (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔산(23 mg, 0.18 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 prep-HPLC(이동상으로서 0.01% TFA를 함유하는 CH<sub>3</sub>CN 및 H<sub>2</sub>O)로 정제하여 생성물(E)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-9-((1-(4-(디메틸아미노)부트-2-엔오일)피페리딘-4-일)옥시)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온(**화합물 220**)을 TFA 염(22 mg, 32% 수율)으로서 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 589.1, 591.1$ .  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.16(s, 1 H), 9.91(br s, 1 H), 8.47(s, 1 H), 7.71(dt,  $J = 16.3, 8.7$  Hz, 2 H), 7.10 - 6.82(m, 2 H), 6.65 - 6.45(m, 1 H), 4.50-4.06(m, 2 H), 4.09 - 3.93(m, 4 H), 3.92-3.85(m, 2 H), 2.83 - 2.66(m, 6 H), 1.92-1.84(m, 2 H), 1.83-1.75(m, 2 H).

[0905] **실시예 221: (E)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-9-((1-(4-(디메틸아미노)부트-2-엔오일)피페리딘-4-일)옥시)-8-메톡시-1-메틸-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온(화합물 221)의 제조**



[0906]

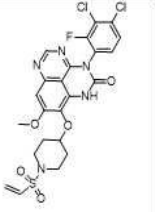
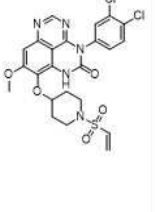
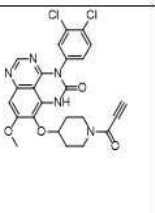
[0907] CH<sub>3</sub>CN(2 mL) 중의 (E)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-9-((1-(4-(디메틸아미노)부트-2-엔오일)피페리딘-4-일)옥시)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온(15 mg, 0.026 mmol)의 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(17 mg, 0.051 mmol) 및 MeI(0.15 mL, 0.039 mmol)(CH<sub>3</sub>CN 중의 0.1 M)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. H<sub>2</sub>O(5 mL)를 가하였다. 혼합물을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰

다. 고체를 여과하고, 여과액을 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 prep-HPLC(이동상으로서 0.01% TFA를 함유하는 CH<sub>3</sub>CN 및 H<sub>2</sub>O)로 정제하여 생성물 (E)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-9-((1-(4-(디메틸아미노)부트-2-엔오일)피페리딘-4-일)옥시)-8-메톡시-1-메틸-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온(화합물 221) 2,2,2-트리플루오로아세트이트를 백색 고체(7 mg, 39% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, m/z): [M +H]<sup>+</sup> = 603.0. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.51(d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.59(d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.46(dd, J = 16.1, 8.3 Hz, 1 H), 7.18 - 6.95(m, 2 H), 6.81-6.73(m, 1 H), 4.50 - 4.34(m, 2 H), 4.16 - 4.01(m, 6 H), 3.82(s, 3 H), 3.19-2.98(m, 8 H), 2.18-2.00(m, 2 H), 1.86 - 1.68(m, 2 H).

[0908] 실시예 222-227을 전술된 실시예에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

실시예 번호	IUPAC 명칭	화합물 구조	염	화합물 특성화
222	9-((1-(부트-2-인오일)피페리딘-4-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M +H] <sup>+</sup> = 544.0, 546.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.20 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 7.79 - 7.61 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 4.51-4.45 (m, 1 H), 4.25-4.22 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.29 - 3.11 (m, 1 H), 2.82 (t, J = 12.2 Hz, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 2.02-1.72 (m, 4 H).
223	9-((1-(부트-2-인오일)피페리딘-4-일)옥시)-3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-1-메틸-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M +1] <sup>+</sup> = 558.0, 560.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.52 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.53 - 7.39 (m, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 4.43 - 4.26 (m, 3 H), 4.08 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 2.95 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 2.04 (s, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.81 - 1.64 (m, 2 H).
224	9-((1-(부트-2-인오일)피페리딘-4-일)옥시)-3-(3-에틸닐페닐)-8-메톡시-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온		없음	LC/MS (ESI, m/z): [M +H] <sup>+</sup> = 482.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.10 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.60 - 7.51 (m, 3 H), 7.50 - 7.44 (m, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.53 - 4.42 (m, 1 H), 4.29 (s, 1 H), 4.23 (d, J = 13.3 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.27 - 3.16 (m, 1 H), 2.90 - 2.76 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.97 - 1.82 (m, 3 H), 1.82 - 1.68 (m, 1 H).

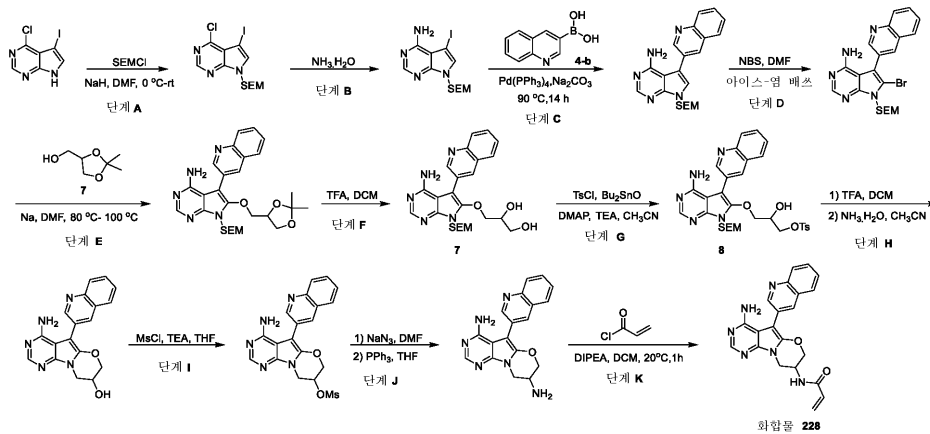
[0909]

225	3-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-8-메톡시-9-((1-(비닐설폰닐)피페리딘-4-일)옥시)-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온		없음	LC/MS (ESI, <i>m/z</i> ): [M + 17] <sup>+</sup> = 584.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.62 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.62 – 7.42 (m, 1 H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.46 (dd, <i>J</i> = 16.6, 9.9 Hz, 1 H), 6.28 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1 H), 6.07 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1 H), 4.46 (m, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.70-3.60 (m, 2 H), 2.96 (t, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2 H), 2.15-2.05 (m, 2 H), 1.94 – 1.87 (m, 2 H).
226	3-(3,4-디클로로페닐)-8-메톡시-9-((1-(비닐설폰닐)피페리딘-4-일)옥시)-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온		없음	LC/MS (ESI, <i>m/z</i> ): [M + H] <sup>+</sup> = 550.0, 552.0. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.58 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.48 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.25 – 7.20 (m, 1 H), 7.00 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1 H), 6.46 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.0 Hz, 1 H), 6.28 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1 H), 6.07 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1 H), 4.46-4.39 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.69 – 3.60 (m, 2 H), 3.02 – 2.92 (m, 2 H), 2.12-2.08 (m, 2 H), 1.96 – 1.83 (m, 2 H).
227	3-(3,4-디클로로페닐)-8-메톡시-9-((1-프로피올로일피페리딘-4-일)옥시)-1H-피리미도[4,5,6-de]퀴나졸린-2(3H)-온		없음	LC/MS (ESI, <i>m/z</i> ): [M + H] <sup>+</sup> = 512.1, 514.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.97 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.85 – 7.77 (m, 2 H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 4.49 (dt, <i>J</i> = 9.8, 5.0 Hz, 1 H), 4.53-4.45 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.29-3.28 (s, 2 H), 1.90 – 1.75 (m, 4 H).

[0910]

[0911]

**실시예 228: N-(4-아미노-5-(퀴놀린-3-일)-8,9-디하이드로-7H-피리미도[5',4':4,5]피콜로[2,1-b][1,3]옥사진-8-일)아크릴아미드(화합물 228)의 제조**



[0912]

[0913]

단계 A: DMF(30 mL) 중의 NaH(3.43 g, 86.0 mmol)의 혼합물에 DMF(100 ml) 중의 4-클로로-5-요오도-7H-피콜로 [2,3-d]피리미딘(16 g, 57.2 mmol)의 용액을 0°C에서 N<sub>2</sub>하에 적가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, DMF(100 ml) 중의 SEMCl(10 g, 60.1 mmol)의 용액을 혼합물에 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물(100 mL)로 켄칭한 다음, EA(100 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 PE/EA=4/1로 실리카 겔로 정제하여 4-클로로-5-요오도-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시) 메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘을 백색 고체(15 g, 36.6 mmol, 64% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 410.1.

[0914]

단계 B: 1.4-디옥산(30 mL) 중의 4-클로로-5-요오도-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시) 메틸)-7H-피콜로 [2,3-d]피리미딘(11 g, 26.8 mmol)의 혼합물에 NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O(150 mL)를 가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 16시간 동안 교반

한 다음, 혼합물을 감압하에 농축하여 5-요오도-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민을 백색 고체(10.5 g, 26.8 mmol, 100% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 391.1$ .

[0915] 단계 C: 1,4-디옥산(100 mL) 및 H<sub>2</sub>O(50 mL) 중의 5-요오도-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(12 g, 30.7 mmol), 퀴놀린-3-일보탄산(6.387 g, 36.9 mmol), 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.523 g, 61.5 mmol)의 혼합물에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(3.555 g, 3.07 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 N<sub>2</sub>하에 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, EA(60 x 3 mL)로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 PE/EA=1/1로 실리카 겔로 정제하여 5-(퀴놀린-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민을 황색 고체(10 g, 25.5 mmol, 83% 수율)를 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 392.1$ . <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.10(d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8.4(d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8.29(s, 1 H), 8.14 - 8.08(m, 2 H), 7.84 - 7.79(m, 1 H), 7.74(s, 1H), 7.71 - 7.67(m, 1 H), 6.45(s, 2 H), 5.65(s, 2 H), 3.65(t, *J* = 8 Hz, 2 H), 0.93(t, *J* = 8 Hz, 2 H), 0(s, 9 H).

[0916] 단계 D: DMF(100 mL) 중의 5-(퀴놀린-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-4-아민(10 g, 25.5 mmol)의 용액에 아이스-염 배스에서 NBS(5.0 g, 28.4 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석한 다음, EA(100 x 3 mL)로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 EA로 실리카 겔로 정제하여 6-브로모-5-(퀴놀린-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민을 황색 고체(8.3 g, 17.6 mmol, 70% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 470.1, 472.1$ . <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.97(d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.45(d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8.28(s, 1 H), 8.15 - 8.12(m, 2 H), 7.89 - 7.85(m, 1 H), 7.74 - 7.70(m, 1 H), 6.37(s, 2 H), 5.70(s, 2 H), 3.67(t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 0.93(t, *J* = 8 Hz, 2 H), 0(s, 9 H).

[0917] 단계 E: Na(980 mg, 42.6 mmol) 및 (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올(40 mL)의 혼합물을 80°C에서 30분 동안 N<sub>2</sub>하에 교반하고, DMF(20 mL) 중의 6-브로모-5-(퀴놀린-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(2 g, 4.26 mmol)의 용액을 이 혼합물에 가하고, 수득된 용액을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 켄칭하고, EA(50 x 3 mL)로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 EA로 실리카 겔로 정제하여 6-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-(퀴놀린-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민을 황색 고체(1.5 g, 2.87 mmol, 67% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.40(s, 1 H), 8.79(s, 1 H), 8.30(d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.19(s, 1 H), 8.06(d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.97 - 7.94(m, 1 H), 7.84 - 7.80(m, 1 H), 5.64(s, 2 H), 4.26 - 4.22(m, 1 H), 4.07 - 4.04(m, 1 H), 3.96 - 3.88(m, 2 H), 3.73(t, *J* = 8 Hz, 2 H), 3.60 - 3.56(m, 1 H), 1.147(s, 6 H), 0.97(t, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 0(s, 9 H). LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 522.1$ .

[0918] 단계 F: DCM(15 mL) 중의 6-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-5-(퀴놀린-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(1.4 g, 2.68 mmol)의 용액에 TFA(3.0 g, 26.8 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>으로 중화시킨 다음, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 MeOH(20 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 20분 동안 교반한 다음, 여과하고, 감압하에 농축하여 3-((4-아미노-5-(퀴놀린-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)옥시)프로판-1,2-디올을 황색 고체(1.2 g, 2.68 mmol, 100% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 482.1$ . <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.03(d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8.41(d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.21(s, 1 H), 8.11 - 8.07(m, 2 H), 7.83 - 7.79(m, 1 H), 7.69 - 7.66(m, 1 H), 6.03(s, 2 H), 5.58(s, 2 H), 4.98(d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 4.60(t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 3.93 - 3.90(m, 1 H), 3.84 - 3.80(m, 1 H), 3.71 - 3.64(m, 3 H), 3.34 - 3.29(m, 2 H), 0.92(t, *J* = 8 Hz, 2 H), 0(s, 9 H).

[0919] 단계 G: CH<sub>3</sub>CN(10 mL) 중의 3-((4-아미노-5-(퀴놀린-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-

d)피리미딘-6-일)옥시)프로판-1,2-디올(1.1 g, 2.28 mmol), Bu<sub>2</sub>SnO(114 mg, 0.45 mmol), TEA(634 mL, 4.57 mmol) 및 DMAP(56 mg, 0.45 mmol)의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 CH<sub>3</sub>CN(4 mL) 중의 TsCl(480 mg, 2.51 mmol)의 용액을 가하였다. 수득된 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 PE/EA=1/1로 실리카 겔로 정제하여 3-((4-아미노-5-(퀴놀린-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)옥시)-2-하이드록시프로필 4-메틸벤젠설포네이트를 황색 고체(1.0 g, 1.57 mmol, 75% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 636.1. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.99(d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.39(d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8.23(s, 1 H), 8.15 - 8.12(m, 1 H), 8.09 - 8.07(m, 1 H), 7.87 - 7.83(m, 1 H), 7.74 - 7.71(m, 3 H), 7.46 - 7.44(m, 2 H), 6.06(s, 2 H), 5.53 - 5.50(m, 3 H), 4.04 - 4.02(m, 1 H), 3.95 - 3.82(m, 4 H), 3.65(t, *J* = 8 Hz, 2 H), 2.44(s, 3 H), 0.86(t, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 0(s, 9 H).

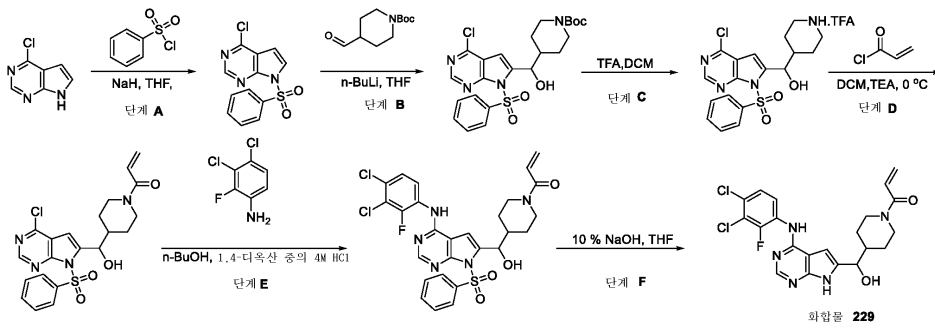
[0920] 단계 H: DCM(10 mL) 중의 3-((4-아미노-5-(퀴놀린-3-일)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)옥시)-2-하이드록시프로필 4-메틸벤젠설포네이트(1.0 g, 1.57 mmol)의 용액에 TFA(10 mL)를 가하였다. 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 CH<sub>3</sub>CN(10 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에 NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O(480 mg, 2.51 mmol)를 가하였다. 수득된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 MeOH/DCM=1/5로 실리카 겔로 정제하여 4-아미노-5-(퀴놀린-3-일)-8,9-디하이드로-7H-피리미도[5',4':4,5]피롤로[2,1-b][1,3]옥사진-8-올을 황색 고체(400 mg, 1.20 mmol, 76% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 334.1. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.99(d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.19(d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.12(s, 1 H), 8.02 - 7.97(m, 2 H), 7.72 - 7.68(m, 1 H), 7.61 - 7.57(m, 1 H), 6.00(s, 2 H), 5.66(d, *J* = 2 Hz, 1 H), 4.42 - 4.32(m, 3 H), 4.19(s, 2 H).

[0921] 단계 I: THF(4 mL) 중의 4-아미노-5-(퀴놀린-3-일)-8,9-디하이드로-7H-피리미도[5',4':4,5] 피롤로[2,1-b][1,3]옥사진-8-올(300 mg, 0.90 mmol) 및 TEA(0.25 mL, 1.80 mmol)의 혼합물에 MsCl(0.077 mL, 0.99 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 MeOH/DCM=1/7로 prep-TLC로 정제하여 4-아미노-5-(퀴놀린-3-일)-8,9-디하이드로-7H-피리미도[5',4':4,5]피롤로[2,1-b][1,3] 옥사진-8-일 메탄설포네이트를 황색 고체(136 mg, 0.33 mmol, 36.7% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 412.1.

[0922] 단계 J: DMF(2 mL) 중의 4-아미노-5-(퀴놀린-3-일)-8,9-디하이드로-7H-피리미도[5',4':4,5]피롤로 [2,1-b][1,3]옥사진-8-일 메탄설포네이트(136 mg, 0.33 mmol)의 용액에 NaN<sub>3</sub>(64 mg, 0.99 mmol)을 가하였다. 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물(5 mL)로 희석하고, EA(10 x 3 mL)로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 THF(2 mL) 및 H<sub>2</sub>O(0.4 mL) 중에 용해시켰다. 이에 혼합물을 PPh<sub>3</sub>(241 mg, 0.92 mmol)을 가하였다. 수득된 혼합물을 65°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하고, MeOH/DCM=1/5로 prep-TLC로 정제하여 5-(퀴놀린-3-일)-8,9-디하이드로-7H-피리미도[5',4':4,5]피롤로[2,1-b][1,3]옥사진-4,8-디아민을 황색 고체(40 mg, 0.12 mmol, 36% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 333.1. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 9.09(d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.24(d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8.19(s, 1 H), 8.09 - 8.07(m, 1 H), 7.96 - 7.94(m, 1 H), 7.75 - 7.71(m, 1 H), 7.64 - 7.60(m, 1 H), 5.21(s, 2 H), 4.42 - 4.33(m, 2 H), 4.18 - 4.14(m, 1 H), 3.98 - 3.93(m, 1 H), 3.66 - 3.61(m, 1 H).

[0923] 단계 K: DCM(1 mL) 중의 5-(퀴놀린-3-일)-8,9-디하이드로-7H-피리미도[5',4':4,5]피롤로[2,1-b][1,3]옥사진-4,8-디아민(20 mg, 0.06 mmol), TEA(12 mg, 0.12 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드(6 mg, 0.06 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 prep-HPLC로 정제하여 N-(4-아미노-5-(퀴놀린-3-일)-8,9-디하이드로-7H-피리미도[5',4':4,5]피롤로[2,1-b][1,3]옥사진-8-일)아크릴아미드(화합물 228)를 황색 고체(3 mg, 0.007 mmol, 13% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 9.04(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.35(d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.12 - 8.10(m, 1H), 7.99 - 7.97(m, 1H), 7.80 - 7.75(m, 1H), 7.66 - 7.62(m, 1H), 7.11 - 7.10(m, 1H), 6.18 - 6.05(m, 2H), 5.57 - 5.54(m, 1H), 4.64 - 4.63(m, 1H), 4.44 - 4.29(m, 4H). LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 387.1.

[0924] 실시예 229: 1-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)(하이드록시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 229)의 제조



[0925]

[0926]

단계 A: THF(40 mL) 중의 NaH(5.2 g, 13.0 mmol)의 혼합물에 THF(60 mL) 중의 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(10 g, 6.51 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 벤젠설포닐 클로라이드(16.6 mL)를 이 혼합물에 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 반응 용액을 물(100 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EA(100 mL x 3)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 4-클로로-7-(페닐설포닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 백색 고체(18.5g, 62.98 mmol, 96.8% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 294.1. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.86(s, 1 H), 8.22 - 8.17(m, 3 H), 7.83(t, *J* = 4 Hz, 1 H), 7.80 - 7.68(m, 2 H), 6.99(d, *J* = 4 Hz, 1 H).

[0927]

단계 B: THF(40 mL) 중의 4-클로로-7-(페닐설포닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(4.126 g, 14.0 mmol)의 용액에 *n*-BuLi(13.2 mL, 21.1 mmol)을 -78°C에서 N<sub>2</sub>하에 가하였다. 반응 용액을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, THF(20 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(4-클로로-7-(페닐설포닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)(하이드록시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(3.9 g, 18.3 mmol)의 용액을 이 혼합물에 적가하였다. 수득된 반응 용액을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl(50 mL)로 켄칭하고, 혼합물을 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 PE/EA=3/1로 실리카 겔로 정제하여 *tert*-부틸 4-((4-클로로-7-(페닐설포닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)(하이드록시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트를 담황색 고체(5.23 g, 10.3 mmol, 73% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.77(s, 1 H), 8.14 - 8.11(m, 2 H), 7.79 - 7.75(m, 1 H), 7.68 - 7.64(m, 2 H), 6.84(s, 1 H), 5.80(d, *J* = 12 Hz, 1 H), 5.32(t, *J* = 4 Hz, 1 H), 4.06 - 3.99(m, 2 H), 2.53 - 2.50(m, 2 H), 2.03 - 1.96(m, 1 H), 1.44 - 1.37(m, 13 H). LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 507.1.

[0928]

단계 C: DCM(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-((4-클로로-7-(페닐설포닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)(하이드록시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(2.0 g, 3.95 mmol)의 용액에 TFA(10 mL)를 가하였다. 반응 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 농축하여 미정제(4-클로로-7-(페닐설포닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)(피페리딘-4-일)메탄올을 보라색 고체(2 g, 3.94 mmol, 100% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 407.1.

[0929]

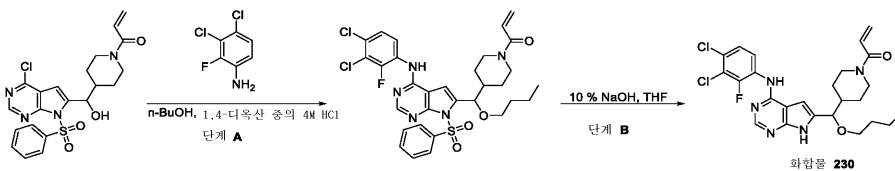
단계 D: DCM(5 mL) 중의 (4-클로로-7-(페닐설포닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)(피페리딘-4-일) 메탄올(400 mg, 0.76 mmol) 및 TEA(0.853 mL, 6.15mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드(70 mg, 0.76 mmol)를 0°C에서 가하였다. 반응 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 반응 용액을 물(10 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EA(10 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 EA로 실리카 겔로 정제하여 1-(4-((4-클로로-7-(페닐설포닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)(하이드록시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 보라색 고체(160 mg, 0.347 mmol 43.4% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> = 461.1. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.78(s, 1 H), 8.15 - 8.13(m, 2 H), 7.80 - 7.76(m, 1 H), 7.69 - 7.65(m, 2 H), 6.87 - 6.77(m, 2 H), 6.10(dd, *J* = 16 Hz, 1 H), 5.84(t, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 5.67(d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 5.34(t, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 4.55(t, *J* = 15.2 Hz, 1

H), 4.11(t,  $J = 16.8$  Hz, 1 H), 3.00(dt,  $J = 66.3, 12.2$  Hz, 1 H), 2.56(dt,  $J = 66.8, 12.1$  Hz, 1 H), 2.17 - 2.10(m, 1 H), 1.54 - 1.51(m, 2 H), 1.39-1.23(m, 1 H).

[0930] 단계 E: n-BuOH(3 mL) 중의 1-(4-((4-클로로-7-(페닐설폰닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)(하이드록시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(160 mg, 0.347 mmol) 및 3, 4-디클로로-2-플루오로아닐린(94 mg, 0.521 mmol)의 용액에 HCl(0.043 mL, 0.173 mmol, 1,4-디옥산 중의 4 M)를 가하였다. 반응 용액을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 용액을 실온으로 냉각하고, 물(5 mL)로 희석하고, EA(5 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 EA로 prep-TLC로 정제하여 1-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(페닐설폰닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)(하이드록시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 백색 고체(60 mg, 0.099 mmol, 28.9% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 604.1$ . <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.77(s, 1 H), 8.29(s, 1 H), 8.10 - 8.07(m, 2 H), 7.75 - 7.61(m, 4 H), 7.52(dd,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.09(s, 1 H), 6.85 - 6.76(m, 1 H), 6.09(dd,  $J = 16.4$  Hz, 1 H), 5.70 - 5.64(m, 2 H), 5.31(s, 1 H), 4.55 - 4.47(m, 1 H), 4.16 - 4.10(m, 1 H), 2.99(dt,  $J = 52.4, 12.4$  Hz, 1 H), 2.56(dt,  $J = 49.6, 12.8$  Hz, 1 H), 2.06 - 2.04(m, 1 H), 1.73 - 1.70(m, 1 H), 1.52 - 1.49(m, 2 H), 1.35 - 1.29(m, 1 H).

[0931] 단계 F: THF(1 mL) 중의 1-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(페닐설폰닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)(하이드록시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(30 mg, 0.049 mmol)의 용액에 NaOH(1 mL, 물 중의 10%)를 가하였다. 반응 용액을 65°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축하고, prep-HPLC로 정제하여 1-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)(하이드록시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 229)을 백색 고체(1.3 mg, 0.0028 mmol, 5.65% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 464.2$ . <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.24(s, 1 H), 7.64(t,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7.52(dd,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 6.79 - 6.69(m, 1 H), 6.61(s, 1 H), 6.16(d,  $J = 16.8$  Hz, 1 H), 5.70(dd,  $J = 10$  Hz, 1 H), 5.34(t,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 4.63 - 4.55(m, 2 H), 4.19 - 4.10(m, 1 H), 3.14 - 3.06(m, 1 H), 2.72 - 2.64(m, 1 H), 2.09 - 2.05(m, 3 H), 1.65 - 1.61(m, 2 H).

[0932] **실시예 230: 1-(4-(부톡시(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 230)의 제조**

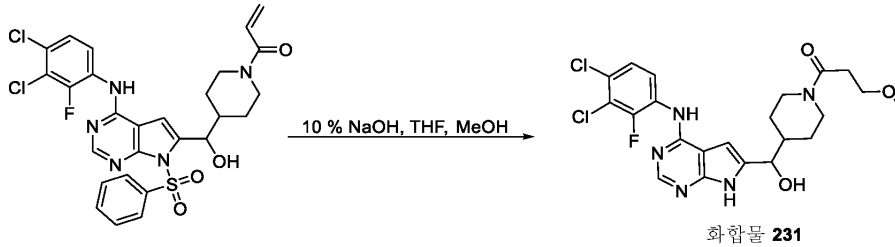


[0933] 단계 A: n-BuOH(2 mL) 중의 1-(4-((4-클로로-7-(페닐설폰닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)(하이드록시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(50 mg, 0.108 mmol) 및 3,4-디클로로-2-플루오로아닐린(20 mg, 0.108 mmol)의 용액에 HCl(0.013 mL, 0.054 mmol, 1,4-디옥산 중의 4 M)를 가하였다. 반응 용액을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 실온으로 냉각하고, 물(5 mL)로 희석하고, EA(5 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 EA로 prep-TLC로 정제하여 1-(4-(부톡시(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(페닐설폰닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 백색 고체(50 mg, 0.075 mmol 70.4% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 660.1$ .

[0935] 단계 B: THF(1 mL) 중의 1-(4-(부톡시(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(페닐설폰닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(50 mg, 0.049 mmol)의 용액에 NaOH(1 mL, 물 중의 10%)를 가하였다. 반응 용액을 65°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축하고, prep-HPLC로 정제하여 1-(4-(부톡시(4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 230)을 백색 고체(20 mg, 0.038 mmol, 51.2% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI,

$m/z$ ):  $[M + H]^+ = 520.1$ .  $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11.38(br s, 1 H), 8.35(s, 1 H), 7.65(s, 1 H), 7.38(dd,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.59 - 6.50(m, 1 H), 6.25(d,  $J = 12.8$  Hz, 1 H), 5.80(br s, 1 H), 5.68(d,  $J = 13.6$  Hz, 1 H), 4.73 - 4.62(m, 1 H), 4.11 - 3.96(m, 2 H), 3.39 - 3.26(m, 2 H), 3.07 - 2.94(m, 1 H), 2.58 - 2.50(m, 1 H), 2.07 - 1.89(m, 2 H), 1.55 - 1.30(m, 7 H), 0.88(t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H).

[0936] **실시예 231: 1-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)(하이드록시)메틸)피페리딘-1-일)-3-메톡시프로판-1-온(화합물 231)의 제조**



[0937]

[0938] THF(1 mL) 및 MeOH(1 mL) 중의 1-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7-(페닐설폰닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)(하이드록시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(30 mg, 0.049 mmol)의 용액에 NaOH(1 mL, 물 중의 10%)를 가하였다. 반응 용액을 65°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축하고, prep-HPLC로 정제하여 1-(4-((4-((3,4-디클로로-2-플루오로페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)(하이드록시)메틸)피페리딘-1-일)-3-메톡시프로판-1-온(화합물 231)을 백색 고체(1.5 mg, 0.005 mmol, 10.1% 수율)로서 수득하였다. LC/MS(ESI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+ = 496.2, 498.2$ .  $^1H$  NMR(400 MHz,  $MeOD-d_4$ )  $\delta$  8.25(s, 1 H), 7.63 - 7.53(m, 2 H), 6.62(d,  $J = 2$  Hz, 1 H), 4.63 - 4.53(m, 2 H), 4.08 - 3.99(m, 1 H), 3.65 - 3.61(m, 2 H), 3.30(s, 3 H), 3.13 - 3.01(m, 1 H), 2.70 - 2.54(m, 3 H), 2.04 - 1.88(m, 2 H), 1.58 - 1.49(m, 1 H), 1.37 - 1.29(m, 3 H).

[0939]

## II. 생물학적 데이터

[0940]

### 실시예 232: EC50 검정

[0941]

4,000 Ba/F3 안정 세포/90  $\mu$ L/웰을 96-웰 세포 배양 플레이트(Grenier, 카탈로그 번호 655180)에 플레이팅하고, 37°C에서 5%  $CO_2$ 의 가습된 대기하에 2시간 동안 배양하였다. 그 다음, 세포를 10  $\mu$ L 화합물로 연속 적정으로 처리하였다. 최종 DMSO 농도는 0.1%이다. 0.1% DMSO(Vetec, 카탈로그 번호 V900090)로 처리된 세포는 양성 대조군(최대)이고, 0.1% DMSO로 처리된 배지는 음성 대조군(최소)이었다. 세포를 37°C에서 72시간 동안 배양하였다. 10  $\mu$ L 세포 증식 시약 CCK-8(Dojindo, 카탈로그 번호 CK04 1000T)을 각각의 웰에 가하고, 플레이트를 37°C에서 4시간 동안 배양하고, OD 값을 스펙트라맥스 플러스(SPECTRAmax plus)(Molecular Devices)로 450 nm에서 측정하였다. 데이터는 그래프패드(Graphpad) 7.0로 처리하였다.

실시예 번호	Ba/F3-EGFR V769- D770insASV	Ba/F3-EGFR D770-N771 insSVD	Ba/F3-EGFR A763- Y764insFQEA	Ba/F3-EGFR H773- V774insNPH	Ba/F3-HER2 A775- G776insYVMA	Ba/F3-EGFR L858R- T790M
1	A	A	A	A	A	A
2	C	C	C	C	C	C
3	A	A	A	A	A	B
4	A	B	A	A	A	B
5	A	B	A	B	B	B
6	A	B	A	A	A	B
7	B	C	A	B	C	A
8	B	B	A	B	B	C
9	C	C	A	C	B	C
10	A	B	A	B	B	C
11	A	B	A	A	B	C
12	C	C	C	C	C	C
13	B	C	A	B	C	C
14	A	C	A	A	C	A
15	A	B	A	B	C	B
16	A	A	A	A	A	A
17	A	A	A	A	A	A
18	A	A	A	A	A	A
19	A	A	A	A	A	A
20	A	C	A	B	B	B
21	A	A	A	A	A	A
22	C	C	B	C	C	C
23	A	A	A	A	B	A
24	C	C	B	C	C	C
25	A	A	A	A	A	A
26	A	B	A	B	B	B
27	A	B	A	A	C	B
28	A	B	A	A	B	B
29	A	B	A	A	B	A

[0942]

30	A	A	A	A	A	A
31	A	A	A	A	B	A
32	A	A	A	A	A	A
33	A	A	A	A	A	A
34	B	B	A	A	A	C
35	C	C	C	C	C	C
37	A	B	A	B	B	B
38	B	C	A	B	C	C
39	B	C	A	C	C	C
40	A	B	A	B	B	B
41	C	C	B	C	C	C
42	A	B	A	B	B	C
43	B	B	A	C	B	C
44	A	B	A	A	B	B
45	C	C	A	C	C	C
46	A	B	A	A	A	A
47	A	A	A	A	B	A
48	A	B	A	B	B	A
49	A	A	A	A	B	A
50	A	C	A	B	B	C
51	B	C	A	B	C	A
52	A	A	A	A	B	A
53	A	A	A	A	A	A
54	A	A	A	A	A	A
56	A	B	A	A	B	B
57	A	A	A	A	A	A
58	A	B	A	A	A	A
59	A	B	A	A	B	A
60	A	B	A	A	B	A
61	A	A	A	A	B	A
62	B	B	A	B	B	B
63	A	A	A	A	B	A
64	A	A	A	A	A	A
66	A	B	A	A	A	A
67	C	C	B	C	C	C
68	C	C	C	C	C	C
69	C	C	C	C	C	C
70	C	C	C	C	C	C
71	C	C	C	C	C	C
72	A	A	A	A	B	B
73	A	B	A	B	B	C
74	A	B	A	A	A	B
75	B	C	A	B	B	B
76	A	B	A	B	B	C
77	B	C	A	B	B	C
78	A	C	A	B	B	C
79	A	C	A	B	B	C
80	C	C	A	C	C	C

[0943]

81	A	A	A	B	B	B
82	A	B	A	B	B	B
83	A	B	A	A	B	B
84	B	C	A	C	C	C
85	B	C	A	C	C	C
86	C	C	B	C	C	C
87	C	C	B	C	C	C
88	C	C	B	C	C	C
89	C	C	B	C	C	C
90	A	C	A	B	C	C
91	B	B	A	B	B	C
92	A	B	A	A	A	B
94	C	C	A	C	C	C
95	C	C	C	C	C	C
96	C	C	C	C	C	C
97	C	C	C	C	C	C
98	C	C	B	C	C	C
99	A	B	A	A	A	A
100	A	B	A	B	B	B
101	B	C	A	C	C	C
102	A	A	A	A	A	A
103	A	A	A	A	A	A
104	A	B	A	A	B	B
105	A	A	A	A	A	A
106	A	A	A	A	A	B
107	B	B	A	B	C	B
108	C	C	A	B	C	C
109	C	C	B	C	C	C
110	A	B	A	A	A	B
111	A	B	A	A	A	B
112	B	C	A	B	A	B
113	B	C	A	B	A	C
114	B	B	A	B	A	A
115	C	C	A	C	A	B
116	A	B	A	A	A	B
117	C	C	B	C	C	B
118	C	C	A	C	B	C
119	C	C	A	C	C	C
120	A	A	A	A	B	B
121	B	B	A	B	B	B
122	B	B	A	B	C	B
123	A	B	A	A	B	B
124	C	C	A	C	C	C
125	B	B	A	B	B	B
126	C	C	C	C	C	C
127	B	C	A	C	C	C
129	C	C	C	C	C	C
130	A	C	A	B	B	C

[0944]

131	A	A	A	A	A	C
132	B	B	A	B	B	C
133	A	A	A	A	A	A
134	C	C	B	C	A	C
135	A	B	A	B	B	B
136	C	C	B	C	C	C
137	B	C	A	C	B	C
138	A	B	A	B	A	B
139	C	C	A	C	C	C
140	C	C	C	C	C	C
141	B	C	A	B	B	B
142	A	C	A	B	A	B
143	A	C	A	B	B	B
144	C	C	B	C	C	C
145	B	C	A	B	C	B
146	A	B	A	B	B	B
147	C	C	C	C	C	C
148	A	A	A	A	B	A
149	A	A	A	A	A	A
150	B	C	A	B	C	C
151	C	C	C	C	C	C
152	B	B	A	B	A	B
153	A	B	A	B	B	B
154	C	C	B	C	C	C
155	C	C	A	C	B	B
156	A	B	A	A	A	B
157	A	C	A	B	A	B
158	B	C	A	B	C	A
159	B	C	A	B	B	B
160	A	C	A	B	C	B
161	B	C	A	B	C	B
162	A	C	A	B	B	A
164	A	B	A	B	B	A
165	B	C	A	B	C	B
166	A	C	A	A	A	B
167	B	C	A	B	B	A
168	A	B	A	A	A	C
169	A	B	A	A	A	B
170	B	C	A	B	B	A
171	A	B	A	A	A	C
172	A	B	A	B	A	C
173	A	C	A	B	C	C
174	C	C	C	C	C	C
175	A	B	A	A	B	B
176	A	A	A	A	A	A
177	A	A	A	A	A	A
178	A	B	A	A	A	A
179	A	B	A	A	A	A

[0945]

180	A	A	A	A	A	A
181	A	A	A	A	A	A
182	B	C	A	B	C	B
183	A	B	A	A	B	A
184	A	B	A	B	A	C
185	A	B	A	A	B	A
186	A	B	A	A	B	C
187	A	B	A	B	B	B
188	A	B	A	A	B	A
190	A	A	A	A	B	A
191	A	A	A	A	C	A
192	A	C	A	A	B	A
193	B	C	A	B	C	B
194	A	C	A	B	C	C
195	C	C	B	C	B	B
196	A	B	A	B	B	C
197	C	C	B	C	C	C
198	B	C	A	B	C	C
199	B	B	A	B	B	B
200	B	C	A	B	C	C
205	C	C	B	C	C	C
206	B	C	A	C	B	C
207	B	C	A	B	B	B
208	C	C	B	C	C	C
215	C	C	A	C	C	C
216	A	A	A	A	C	A
217	A	B	A	B	C	B
218	A	B	A	A	C	B
225	A	A	A	A	C	A
226	B	B	A	A	A	A
227	B	B	A	A	B	A
228	B	C	A	C	C	A

A: EC50 ≤ 200 nM, B: 200 nM < EC50 ≤ 1000 nM, 및 C: EC50 > 1000 nM

[0946]