



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0115549
(43) 공개일자 2020년10월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01) C07D 239/94 (2006.01)
C07D 239/95 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 403/12 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7024120
- (22) 출원일자(국제) 2019년08월15일
심사청구일자 2020년08월21일
- (85) 번역문제출일자 2020년08월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2019/100814
- (87) 국제공개번호 WO 2020/035031
국제공개일자 2020년02월20일
- (30) 우선권주장
PCT/CN2018/100792 2018년08월16일 중국(CN)

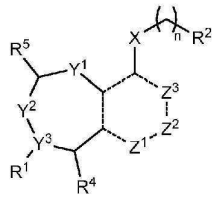
- (71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그린짜체스트라쎄 124
- (72) 발명자
루, 아이준
중국 100176 베이징 비디에이 타이헤 로드 6 파마
론 베이징 코., 엘티디.
말호트라, 수샨트
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크.
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 112 항

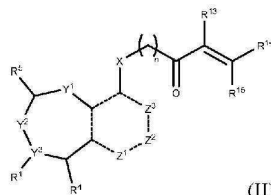
(54) 발명의 명칭 융합 고리 화합물

(57) 요약

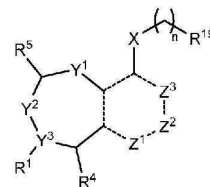
Ras 단백질의 억제에 이용되는 본원에서 더 상술되는 하기 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 융합 고리 화합물, 뿐만 아니라 이 화합물을 포함하는 조성물 및 그의 투여에 의한 처치 방법이 제공된다:



(I)



(II)



(III)

(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/04 (2018.01)
C07D 239/94 (2013.01)
C07D 239/95 (2013.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 403/04 (2013.01)

(72) 발명자

올리베로, 앨런 쥐.

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크.

샤오, 쉹

중국 100176 베이징 비디에이 타이헤 로드 6 과마
론 베이징 코., 엘티디.

장, 야민

중국 100176 베이징 비디에이 타이헤 로드 6 과마
론 베이징 코., 엘티디.

도, 스티븐

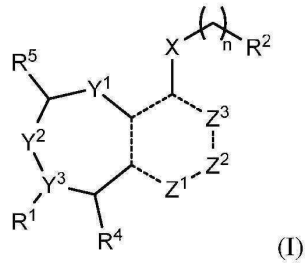
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식(I)을 갖는 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염:



식 중,

R^1 은 H, C_{6-10} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 5- 내지 10-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $-OC(=O)CH=CH_2$, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^2 은 K-Ras G12C 돌연변이 단백질의 12번 위치의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티이고;

Y^1 은 $C(H)(R^6)$ 이거나; 또는 Y^1 은 존재하지 않고;

Y^2 은 $N(R^7)$ 및 $C(H)(R^8)$ 으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Y^3 은 $C(R^3)$ 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Z^1 은 N, $N(R^9)$, O, S, $S(O)$, 및 $S(O)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Z^2 은 $C(R^{10})$, $C(-L-R^{10a})$ 이거나, 또는, Z^2 은 존재하지 않고;

Z^3 은 N, $N(R^{11})$, 및 $C(R^{12})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴 치환체로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬술폰닐, C_{1-6} 알킬술폰닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬아미노, 아미노, 아릴, C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, 카르바모일, C_{1-6} 카르바모일알킬, C_{1-6} 카르복시알킬, 시아노, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 할로, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 히드록시, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;

또는 R^1 및 R^3 은 그들이 결합된 탄소와 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원 시클로알킬을 형성할 수 있거나;

또는 R^3 및 R^4 , R^3 및 R^8 , R^5 및 R^6 , 또는 R^5 및 R^8 은 그들이 각각 결합된 원자와 함께 3- 내지 6-원 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

L은 결합, O, S, 또는 $N(L^a)$ 이고;

R^{10a} 는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, 알킬아미닐알킬, 디알킬아미닐알킬, $-L^b-NL^aL^c$,

헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 L^b , 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬 각각은 1 개 이상의 L^d 로 임의로 치환될 수 있고;

각 L^a 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;

L^b 는 C_{1-4} 알킬렌이고;

각 L^c 는 독립적으로 수소, 아실, C_{1-3} 알킬, 헤테로알킬, 또는 히드록시알킬이고;

각 L^d 는 독립적으로 수소, 옥소, 아실, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 아랄킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 알콕시, 디알킬아미닐, 디알킬아미도알킬, 또는 디알킬아미닐알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 시클로알킬로 임의로 치환될 수 있고;

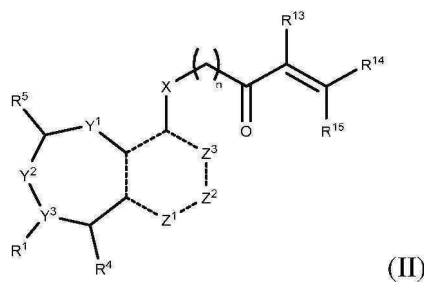
X는 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술폰닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 시클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로시클릴, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 이들 각각은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 아미노알킬, 카르바모일, C_{1-6} 카르바모일알킬, 카르복시, C_{1-6} 카르복시알킬, 시아노, C_{1-6} 시아노알킬, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 히드록시, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 2개의 같은 자리 치환체는 합쳐져서 C_{3-7} 스피로시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 스피로헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

n은 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

-----는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식(II)를 갖는 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염:



식 중,

R^1 은 H, C_{6-10} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 5- 내지 10-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $-OC(=O)CH=CH_2$, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Y^1 은 $C(H)(R^6)$ 이거나; 또는 Y^1 은 존재하지 않고;

Y^2 는 $N(R^7)$ 및 $C(H)(R^8)$ 으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Y^3 는 $C(R^3)$ 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Z^1 은 N, $N(R^9)$, O, S, S(O), 및 $S(O)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Z^2 는 $C(R^{10})$, $C(-L-R^{10a})$ 이거나, 또는 Z^2 는 존재하지 않고;

Z^3 는 N, $N(R^{11})$, 및 $C(R^{12})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴 치환체로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬술폰닐, C_{1-6} 알킬술폰닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알킬닐, C_{1-6} 알킬아미노, 아미노, 아릴, C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, 카르바모일, C_{1-6} 카르바모일알킬, C_{1-6} 카르복시알킬, 시아노, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 할로, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 히드록시, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;

또는 R^1 및 R^3 는 그들이 결합된 탄소와 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원 시클로알킬을 형성할 수 있거나;

또는 R^3 및 R^4 , R^3 및 R^8 , R^5 및 R^6 , 또는 R^5 및 R^8 은 그들이 각각 결합된 원자와 함께 3- 내지 6-원 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

R^{13} 은 H, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R^{14} 및 R^{15} 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 메탄술폰닐(메실), p-톨루엔술폰닐(토실), 알킬 또는 아릴 술폰네이트 이탈기, C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 시클로알킬아미노, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노, 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개의 치환체로 임의로 치환되거나;

또는

R^{13} 및 R^{14} 은 함께 그들이 부착된 탄소 사이에 삼중 결합을 형성하거나, 또는 R^{13} 및 R^{14} 은 그들이 각각 결합된 탄소와 함께 1 또는 2개의 할로 치환체로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알케닐을 형성하고; R^{15} 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노, 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개의 치환체로 임의로 치환되고;

L은 결합, O, S, 또는 $N(L^a)$ 이고;

R^{10a} 는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, 알킬아미닐알킬, 디알킬아미닐알킬, $-L^b-NL^aL^c$, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 L^b , 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬 각각은 1 개 이상의 L^d 로 임의로 치환될 수 있고;

각 L^a 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;

L^b 는 C_{1-4} 알킬렌이고;

각 L^c 는 독립적으로 수소, 아실, C_{1-3} 알킬, 헤테로알킬, 또는 히드록시알킬이고;

각 L^d 는 독립적으로 수소, 옥소, 아실, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 아랄킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 알콕시, 디알킬아미닐, 디알킬아미도알킬, 또는 디알킬아미닐알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 시클로알킬로 임의로 치환될 수 있고;

X는 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술폰닐, C_{1-6} 알킬술폰닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 시클

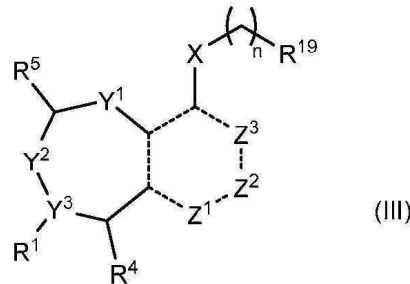
로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로시클릴, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 이들 각각은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 아미노알킬, 카르바모일, C₁₋₆ 카르바모일알킬, 카르복시, C₁₋₆ 카르복시알킬, 시아노, C₁₋₆ 시아노알킬, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 히드록시, C₁₋₆ 히드록시알킬, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 2개의 같은 자리 치환체는 합쳐져서 C₃₋₇ 스피로시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 스피로헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

n은 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

-----은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식(III)을 갖는 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염:



식 중,

R¹은 H, C₆₋₁₀ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 5- 내지 10-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 옥소, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, -OC(=O)CH=CH₂, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Y¹은 C(H)(R⁶)이거나; 또는 Y¹은 존재하지 않고;

Y²는 N(R⁷) 및 C(H)(R⁸)으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Y³는 C(R³) 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Z¹은 N, N(R⁹), O, S, S(O), 및 S(O)₂로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Z²는 C(R¹⁰), C(-L-R^{10a})이거나, 또는 Z²는 존재하지 않고;

Z³는 N, N(R¹¹), 및 C(R¹²)로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, 및 R¹²는 각각 독립적으로 H, C₂₋₆ 알케닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴 치환체로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬술팜닐, C₁₋₆ 알킬술폜닐, C₁₋₆ 알킬티오, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알킬아미노, 아미노, 아릴, C₁₋₆ 알킬로 치환된 아릴, C₁₋₆ 아미노알킬, 카르바모일, C₁₋₆ 카르바모일알킬, C₁₋₆ 카르복시알킬, 시아노, C₁₋₆ 시아노알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, 할로, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 히드록시, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;

또는 R¹ 및 R³는 그들이 결합된 탄소와 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원 시클로알킬을 형성할 수 있거나;

또는 R³ 및 R⁴, R³ 및 R⁸, R⁵ 및 R⁶, 또는 R⁵ 및 R⁸은 그들이 각각 결합된 원자와 함께 3- 내지 6-원 시클로알킬

또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

R^{19} 은 옥시라닐, 아지리디닐, 및 시클로프로필로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 시클로프로필은 적어도 1 개의 할로겐으로 임의로 치환되고;

L은 결합, O, S, 또는 $N(L^a)$ 이고;

R^{10a} 는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, 알킬아미닐알킬, 디알킬아미닐알킬, $-L^b-NL^aL^c$, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 L^b , 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬 각각은 1 개 이상의 L^d 로 임의로 치환될 수 있고;

각 L^a 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;

L^b 는 C_{1-4} 알킬렌이고;

각 L^c 는 독립적으로 수소, 아실, C_{1-3} 알킬, 헤테로알킬, 또는 히드록시알킬이고;

각 L^d 는 독립적으로 수소, 옥소, 아실, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 아랄킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 알콕시, 디알킬아미닐, 디알킬아미도알킬, 또는 디알킬아미닐알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 시클로알킬로 임의로 치환될 수 있고;

X는 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술팜, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 시클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로시클릴, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 이들 각각은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 아미노알킬, 카르바모일, C_{1-6} 카르바모일알킬, 카르복시, C_{1-6} 카르복시알킬, 시아노, C_{1-6} 시아노알킬, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 히드록시, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 2개의 같은 자리 치환체는 합쳐져서 C_{3-7} 스피로시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 스피로헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

n은 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

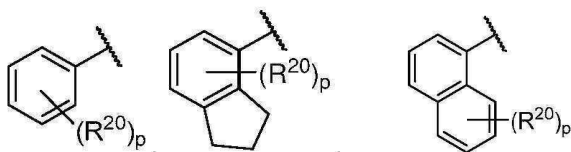
-----은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴이고, 여기서 각 치환체가 독립적으로 C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, C_{1-6} 히드록시알킬, $-OC(=O)CH=CH_2$, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 5

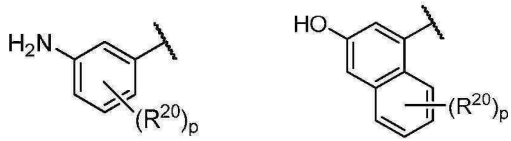
제4항에 있어서, R^1 이



로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 R^{20} 가 독립적으로 C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, $-OC(=O)CH=CH_2$, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되고, p가 0, 1, 2, 3, 또는 4인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 6

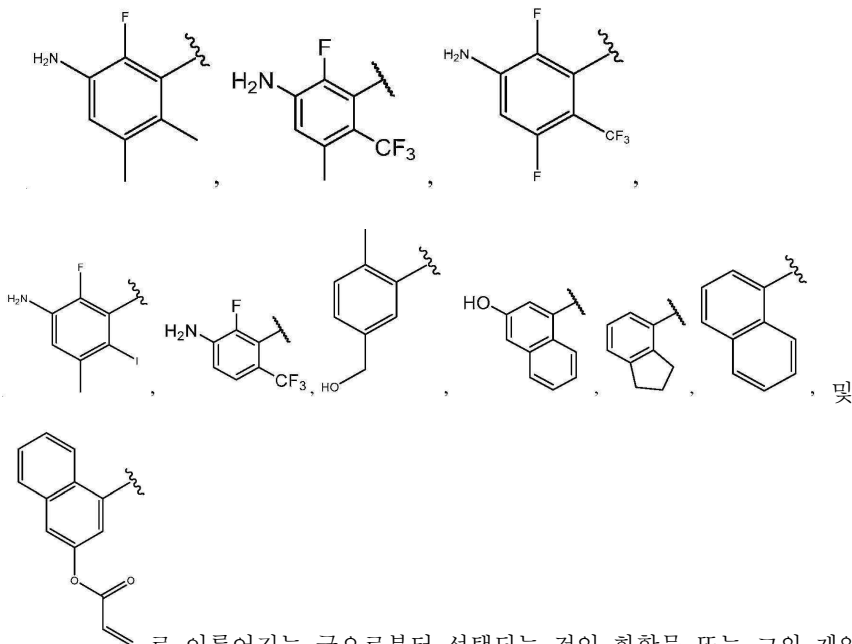
제5항에 있어서, R¹이



및 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 R²⁰가 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, -OC(=O)CH=CH₂, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되고, p가 0, 1, 2, 3, 또는 4인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 7

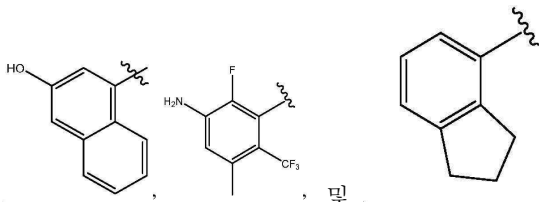
제5항에 있어서, R¹이



로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 8

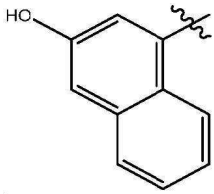
제7항에 있어서, R¹이



로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 9

제8항에 있어서, R¹이



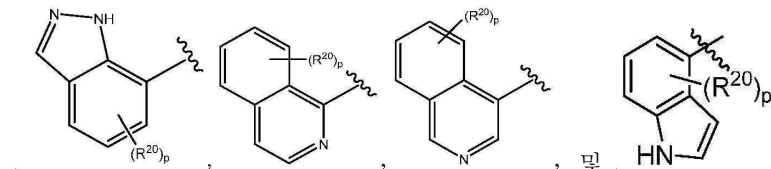
인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 각 치환체가 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

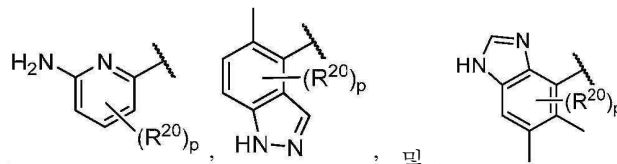
청구항 11

제10항에 있어서, R¹이



로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 R²⁰가 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 및 C₃₋₆ 시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 각 p가 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

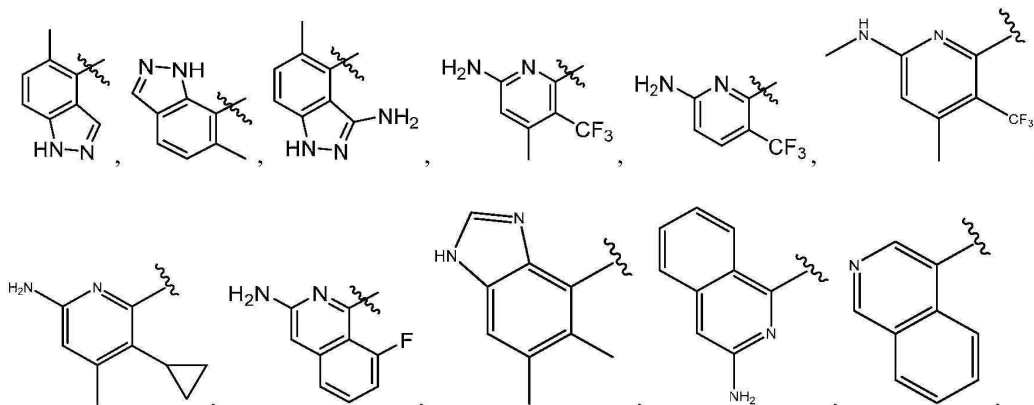
청구항 12

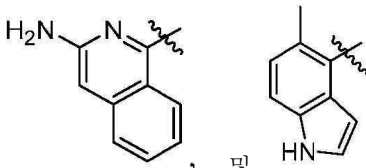
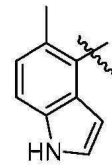


제11항에 있어서, R¹이 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 R²⁰가 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 및 C₃₋₆ 시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 각 p가 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 13

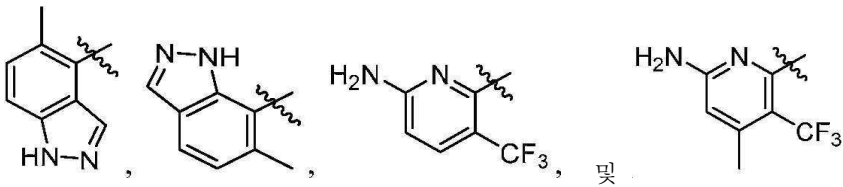
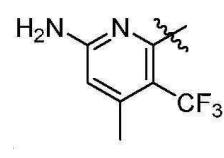
제11항에 있어서, R¹이



 , 및  로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 14

제13항에 있어서, R¹이

 , 및  로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 15

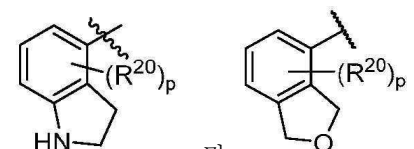
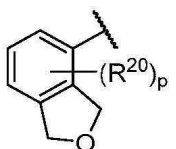
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 수소인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 16

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로 시클릴이고, 여기서 각 치환체가 독립적으로 C₁₋₆ 알킬 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 17

제16항에 있어서, R¹이

 및  로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 R²⁰가 독립적으로 C₁₋₆ 알킬이고; 각 p가 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 18

제17항에 있어서, R¹이 하기 구조:

 또는  를 갖는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 19

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R¹ 및 R³가 그들이 결합된 탄소와 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1 이 $N(R^9)$ 이고; Z^2 가 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 가 N인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

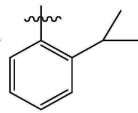
청구항 28

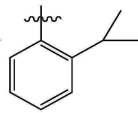
제27항에 있어서, R^9 이 C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 29

제28항에 있어서, R^9 이 이소프로필로 치환된 페닐인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 30



제29항에 있어서, R^9 이 인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10} 이 옥소인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 32

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1 이 존재하지 않고; Y^2 가 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 가 $C(R^3)$ 인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 33

제32항에 있어서, R^8 이 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 34

제33항에 있어서, R^8 이 H, 메틸, 에틸, 및 이소프로필로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 35

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1 이 존재하지 않고; Y^2 가 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 가 N인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 36

제35항에 있어서, R^8 이 H인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 37

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 가 각각 독립적으로 H, 할로, C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 38

제37항에 있어서, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 가 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_3 알킬로 치환

된 아릴, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 39

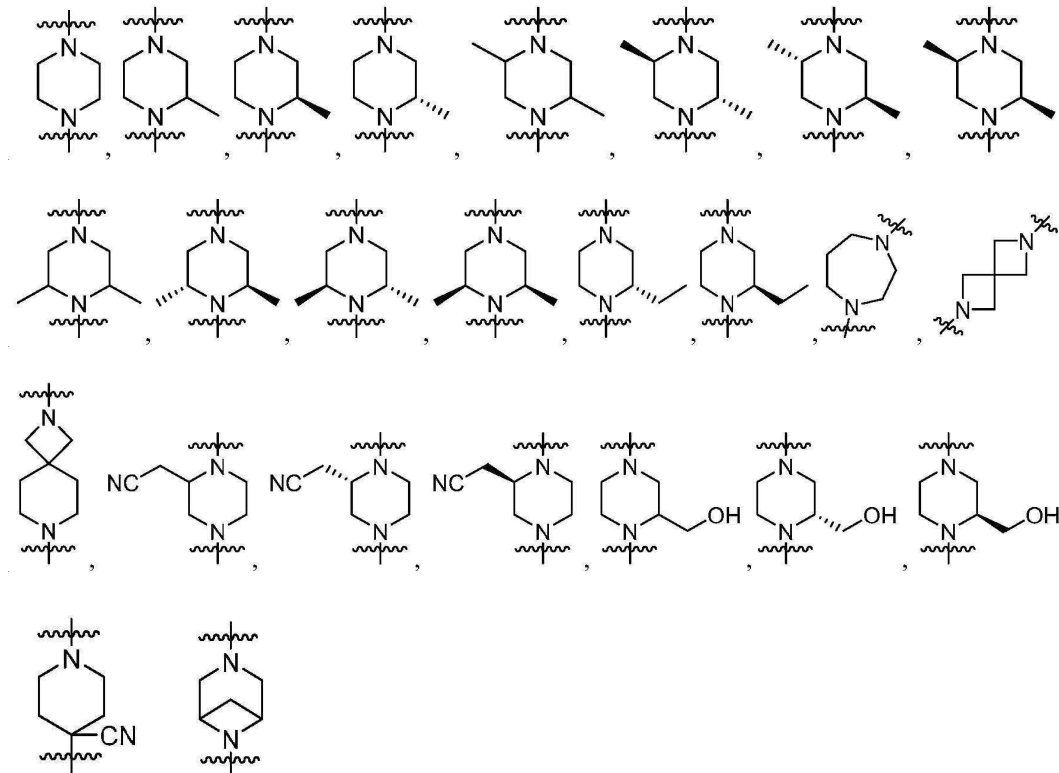
제37항에 있어서, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, 및 R¹²가 각각 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소프로필로 치환된 페닐, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 40

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고, 여기서 각 치환체가 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, 시아노, C₁₋₆ 시아노알킬, 및 C₁₋₆ 히드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 2개의 같은 자리 치환체가 합쳐져서 4- 내지 7-원 스피로헤테로시클릴을 형성할 수 있는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

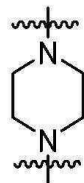
청구항 41

제40항에 있어서, X가



및 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 42



제41항에 있어서, X가 인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 43

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

으로부터 선택되는 1 개의 치환체로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 48

제2항에 있어서, R^{13} 및 R^{14} 이 함께 그들이 부착된 탄소 사이에 삼중 결합을 형성하거나, 또는 R^{13} 및 R^{14} 이 그들이 각각 결합된 탄소와 함께 1 또는 2 개의 할로 치환체로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알케닐을 형성하고; R^{15} 이 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬이 C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노, 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개의 치환체로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 49

제2항에 있어서, R^{13} , R^{14} , 및 R^{15} 이 각각 H인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 50

제2항에 있어서, R^{13} 이 F이고, R^{14} 및 R^{15} 이 각각 H인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 51

제2항에 있어서, R^{13} 이 H이고; R^{14} 및 R^{15} 중 하나가 H이고; R^{14} 및 R^{15} 중 다른 하나가 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬이 C_{1-6} 알킬아미노 및 C_{3-6} 시클로알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개의 치환체로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 52

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1 이 N이고; Z^2 가 $C(R^{10})$ 또는 $C(-L-R^{10a})$ 이고; Z^3 가 N이고; Y^1 이 존재하지 않고; Y^2 가 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 가 $C(R^3)$ 이고; X가 임의로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 53

제52항에 있어서, R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , 및 R^{10} 이 독립적으로 수소, 할로, C_{3-7} 시클로알킬, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 54

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1 이 $N(R^9)$ 이고; Z^2 가 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 가 N이고; Y^1 이 존재하지 않고; Y^2 가 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 가 $C(R^3)$ 이고; X가 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 55

제54항에 있어서, R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 이 독립적으로 수소, 할로, C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 56

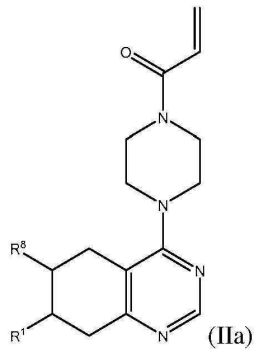
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1 이 $N(R^9)$ 이고; Z^2 가 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 가 N이고; Y^1 이 존재하지 않고; Y^2 가 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 가 N이고; X가 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 57

제56항에 있어서, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, 및 R¹⁰이 독립적으로 수소, 할로, C₃₋₇ 시클로알킬, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬로 치환된 아릴, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 58

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 화학식(IIa) 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염:



청구항 59

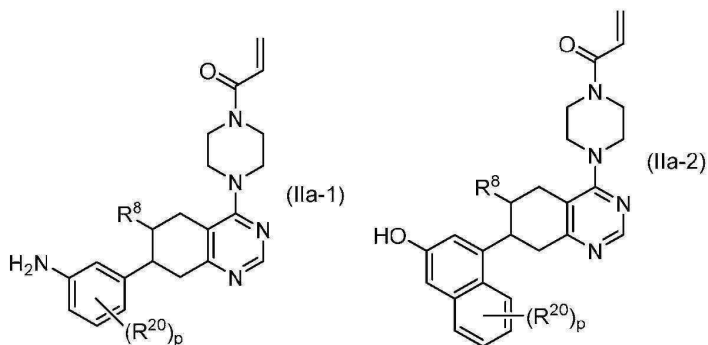
제58항에 있어서, R⁸이 H 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

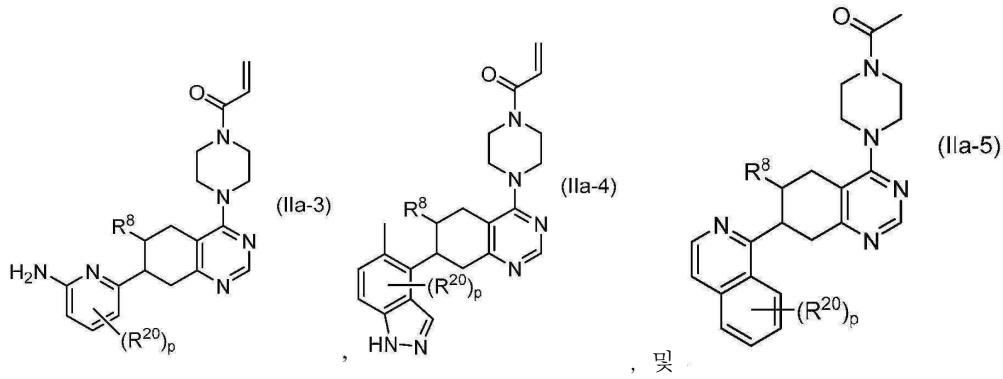
청구항 60

제59항에 있어서, R⁸이 H, 메틸, 및 이소프로필로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 61

제58항에 있어서,

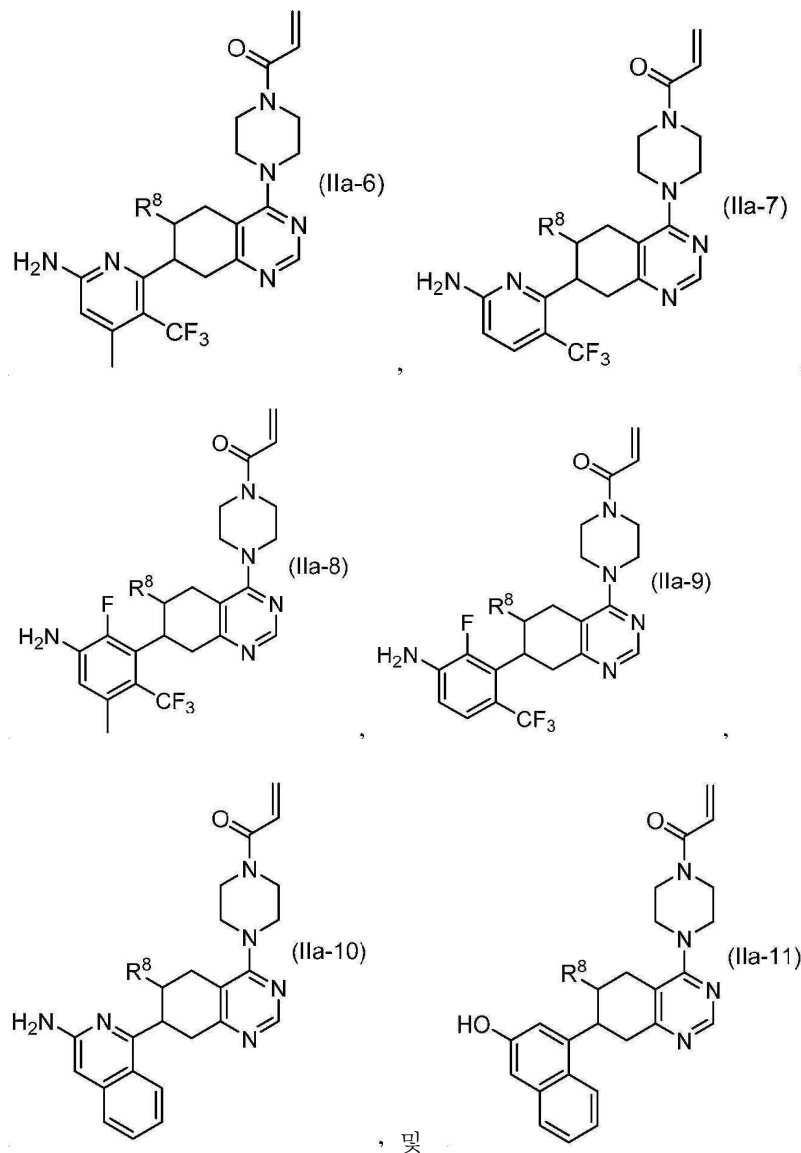




로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 가지고, 여기서 각 R^{20} 가 독립적으로 C_{1-6} 알킬, NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 히드록시, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 $-OC(=O)CH=CH_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 각 p 가 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 62

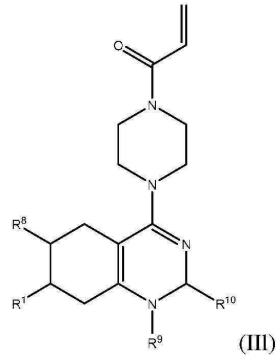
제58항에 있어서,



로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 63

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 화학식(III)을 갖는 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염:

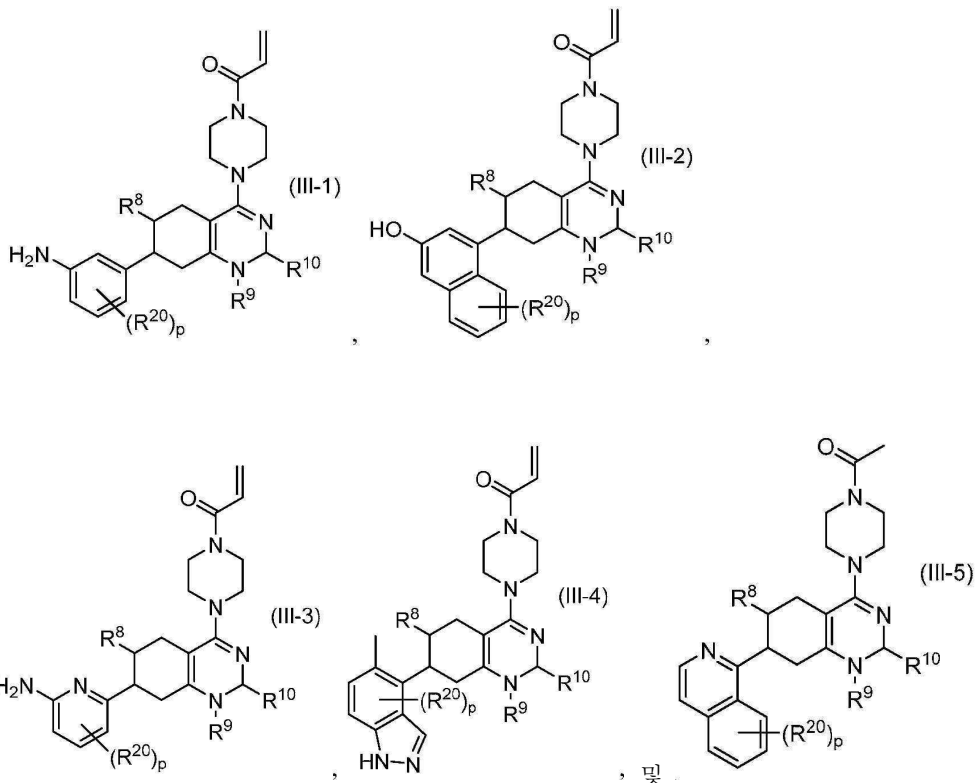


청구항 64

제63항에 있어서, R⁸이 수소이고; R⁹이 C₁₋₆ 알킬로 치환된 아릴이고; R¹⁰이 옥소인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 65

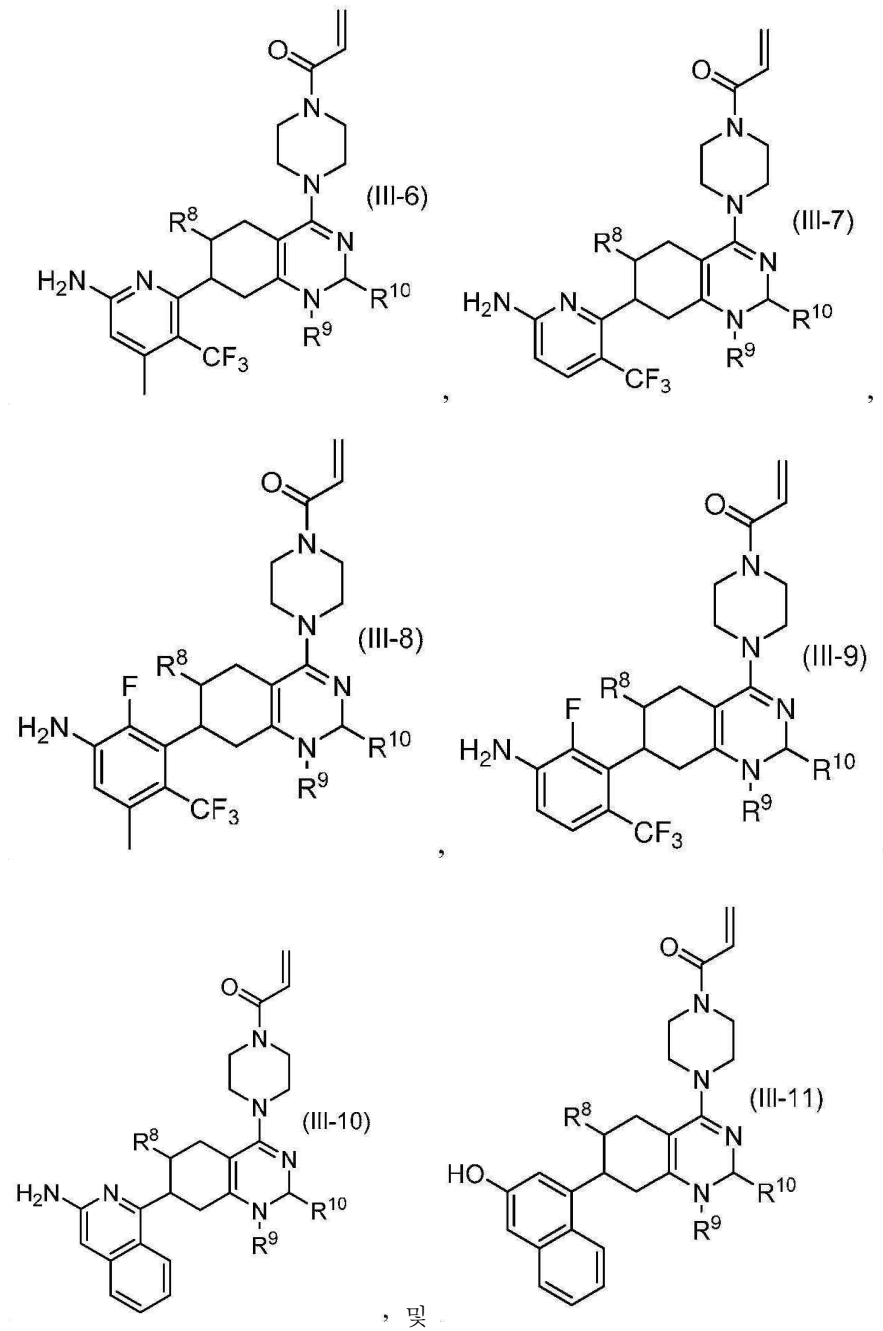
제63항에 있어서,



로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 가지고, 여기서 R²⁰가 C₁₋₆ 알킬, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 히드록시, C₃₋₆ 시클로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, 및 -OC(=O)CH=CH₂이고; p가 0, 1, 2, 3, 또는 4인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 66

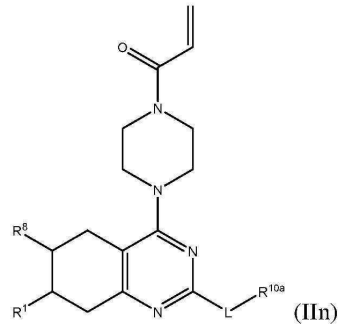
제63항에 있어서,



로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

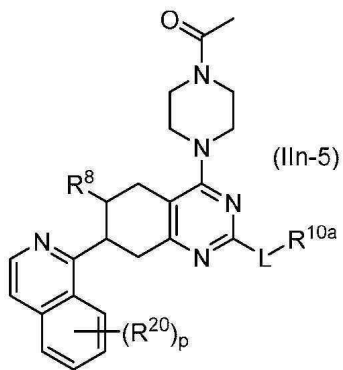
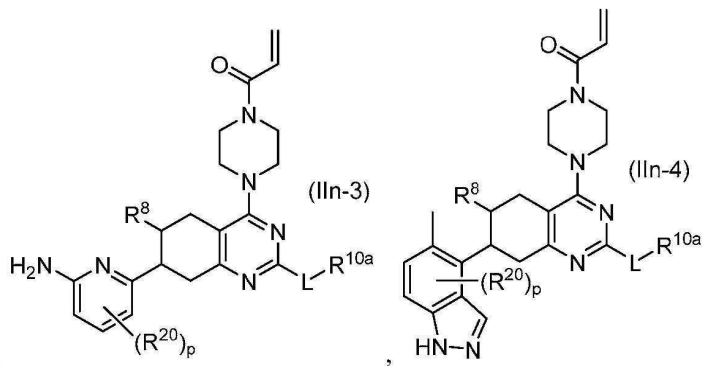
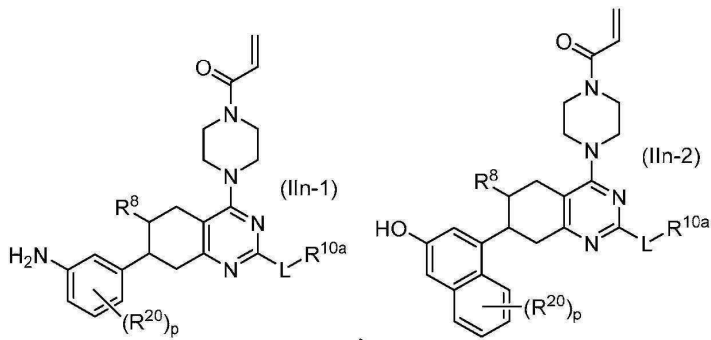
청구항 67

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 화학식(IIn) 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염:



청구항 68

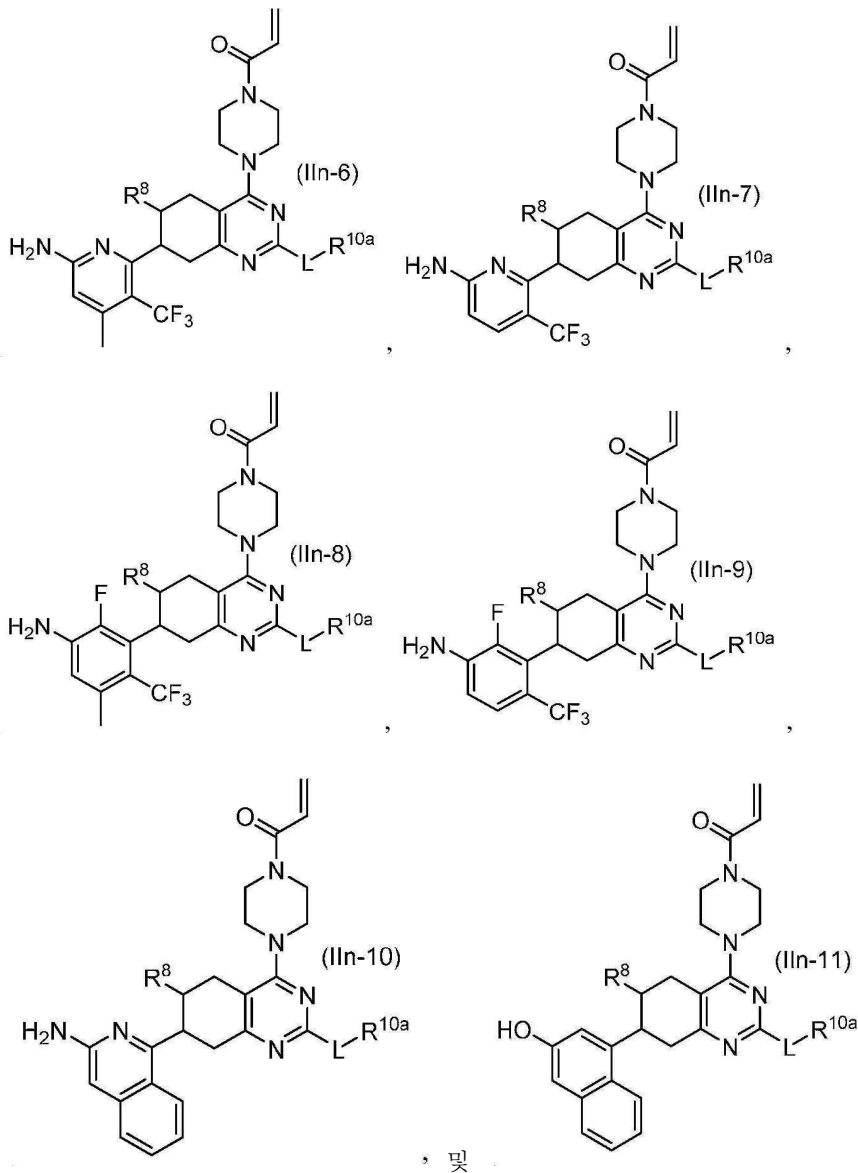
제67항에 있어서,



로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 가지고, 여기서 각 R^{20} 가 독립적으로 C_{1-6} 알킬, NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 히드록시, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 $-OC(=O)CH=CH_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 각 p가 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 69

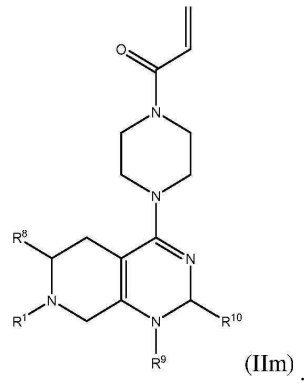
제67항에 있어서,



로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 70

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 화학식(IIIm) 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염:

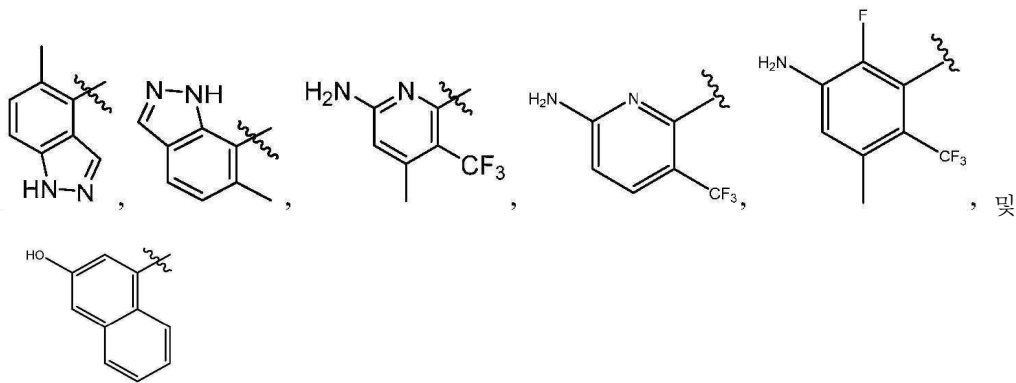


청구항 71

제70항에 있어서, R⁸이 수소이고; R⁹이 C₁₋₆ 알킬로 치환된 아릴이고; R¹⁰이 옥소인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 72

제58항, 제63항, 제67항, 또는 제70항에 있어서, R¹이



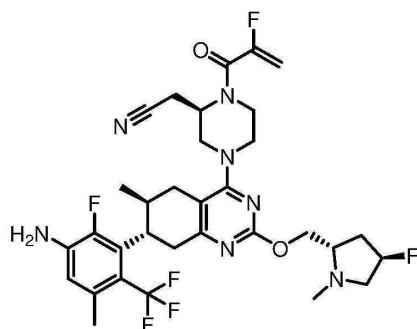
로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 73

제1항 또는 제2항에 있어서, 표 1의 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

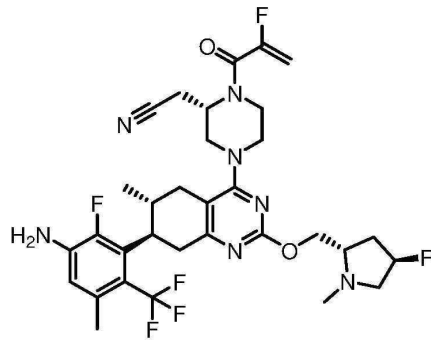
청구항 74

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 구조 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염:



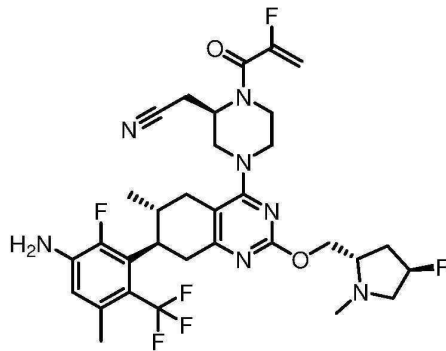
청구항 75

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 구조 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염:



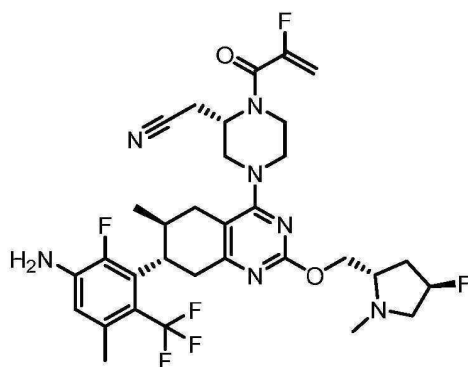
청구항 76

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 구조 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염:



청구항 77

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 구조 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염:



청구항 82

제80항에 있어서, 상기 제약 조성물이 주사용으로 제제화된 것인 제약 조성물.

청구항 83

필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 제80항 내지 제82항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 개체가 사람인 방법.

청구항 85

제83항에 있어서, 상기 투여가 경구 경로에 의한 것인 방법.

청구항 86

제83항에 있어서, 상기 투여가 주사에 의한 것인 방법.

청구항 87

제83항에 있어서, 상기 암이 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된 것인 방법.

청구항 88

제83항에 있어서, 상기 암이 혈액암, 췌장암, MYH 관련 용종증, 대장암, 폐암이거나, 또는 불문인 방법.

청구항 89

제83항에 있어서, 상기 암이 폐 선암종인 방법.

청구항 90

K-Ras G12C 돌연변이 단백질과 제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 반응시키는 것을 포함하는 K-Ras G12C 돌연변이 단백질 활성 조절 방법.

청구항 91

세포 군집과 제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 접촉시키는 것을 포함하는 세포 군집의 증식 억제 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 증식 억제가 세포 군집의 세포 생존률 감소로 측정되는 것인 방법.

청구항 93

K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개되는 장애 치료를 필요로 하는 개체에서 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개되는 장애 치료 방법으로서,

개체가 K-Ras G12C 돌연변이를 가지는지 결정하는 단계;

개체가 K-Ras G12C 돌연변이를 가지는 것으로 결정되면, 개체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 제80항 내지 제82항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 투여하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 상기 장애가 암인 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 상기 암이 혈액암, 췌장암, MYH 관련 용종증, 대장암, 폐암이거나, 또는 불문인 방법.

청구항 96

제94항에 있어서, 상기 암이 폐 선암종인 방법.

청구항 97

K-Ras G12C 돌연변이 단백질과 표지된 제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 반응시켜서 그 결과로 표지된 K-Ras G12C 돌연변이 단백질을 얻는 단계를 포함하는 표지된 K-Ras G12C 돌연변이 단백질 제조 방법.

청구항 98

종양 전이 억제를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 제80항 내지 제82항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 종양 전이 억제 방법.

청구항 99

개체가 종양에서 K-Ras, H-Ras, 또는 N-Ras 단백질에 G12C 돌연변이를 갖는 종양을 가지는지 결정하고; 개체가 그 돌연변이를 갖는 종양을 가지면, 개체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 제80항 내지 제82항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 필요로 하는 개체에게서 종양-불문 암 치료 방법.

청구항 100

암 치료용 의약 제조에서의 제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 용도.

청구항 101

제100항에 있어서, 상기 의약이 경구 투여용으로 제제화된 것인 용도.

청구항 102

제100항에 있어서, 상기 의약이 주사용으로 제제화된 것인 용도.

청구항 103

제100항에 있어서, 상기 암이 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된 것인 용도.

청구항 104

제100항에 있어서, 상기 암이 혈액암, 췌장암, MYH 관련 용종증, 대장암, 폐암이거나, 또는 불문인 용도.

청구항 105

제100항에 있어서, 상기 암이 폐 선암종인 용도.

청구항 106

종양 전이 억제용 의약 제조에서의 제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 용도.

청구항 107

치료에 의한 사람 또는 동물 신체의 치료 방법에 이용하기 위한 제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 제80항 내지 제82항 중 어느 한 항의 제약 조성물.

청구항 108

암 처치 방법에 이용하기 위한 제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 제80항 내지 제82항 중 어느 한 항의 제약 조성물.

청구항 109

제108항에 있어서, 상기 암이 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개되는 것인 화합물, 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 제약 조성물.

청구항 110

제108항에 있어서, 상기 암이 혈액암, 췌장암, MYH 관련 용종증, 대장암, 폐암이거나, 또는 불문인 화합물, 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 제약 조성물.

청구항 111

제108항에 있어서, 상기 암이 폐 선암종인 화합물, 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 제약 조성물.

청구항 112

종양 전이 억제 방법에 이용하기 위한 제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 제80항 내지 제82항 중 어느 한 항의 제약학상 조성물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원의 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2018년 8월 16일로 출원된 국제 출원 제PCT/CN2018/100792호의 우선권을 주장하며, 이의 전체 내용은 그 전문이 본원에 참조로 원용된다.
- [0003] 기술분야
- [0004] 본 발명은 K-Ras, H-Ras 및 N-Ras와 같은 Ras 단백질의 억제에 사용되는 본원에 추가로 기재된 바와 같은 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III)의 융합 고리 화합물, 및 이 화합물을 포함하는 조성물 및 이의 투여에 의한 암 처치 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] Ras는 중심적인 성장 신호전달 경로에 대한 뉴클레오타이드-의존적 스위치로서 기능하는 작은 GTP-결합 단백질이다. 세포의 신호에 반응하여, Ras는 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자(GEF: nucleotide exchange factor), 특히 SOS1 단백질에 의해 촉매화되어 GDP-결합된 (Ras^{GDP})로부터 GTP-결합된 (Ras^{GTP}) 상태로 전환된다. 활성화된 Ras^{GTP}는 Raf, PI3K 및 Ral 구아닌 뉴클레오타이드 분리 자극물질을 포함하는 효과기와의 이의 직접적인 상호작용을 통해 이의 다양한 성장-자극 기능을 매개한다. 이후, Ras의 고유한 GTPase 활성은 GTP를 GDP로 가수분해하여 Ras 신호전달을 종결시킨다. Ras GTPase 활성은 뉴로피브로민 1 종양 억제자를 포함하여 GTPase-활성화 단백질(GAP: GTPase-activating protein)과의 이의 상호작용에 의해 추가로 가속될 수 있다.
- [0006] 돌연변이체 Ras는 감소된 GTPase 활성을 갖고, 이는 이의 활성화된 입체형태를 연장시켜 Ras-의존적 신호전달 및 암 세포 생존 또는 성장을 촉진한다. GAP와 상호작용하거나 GTP를 다시 GDP로 전환시키는 이의 능력에 영향을 미치는 Ras에서의 돌연변이는 단백질의 활성화를 연장시키고 결과적으로 세포가 계속 성장하고 분열함을 알려주는 세포에 대한 연장된 신호를 발생시킨다. 이들 신호가 세포 성장 및 분열을 발생시키므로, 과활성 RAS 신호전달은 궁극적으로 암으로 이어질 수 있다. RAS의 3개의 주요 동형단백질(H-Ras, N-Ras 또는 K-Ras) 유전자 중 어느 하나의 돌연변이는 인간 종양발생에서 흔한 사건이다. 3개의 Ras 동형단백질(K, N 및 H) 중에서, K-Ras가 가장 흔히 돌연변이된다.
- [0007] 가장 흔한 K-Ras 돌연변이는 P-루프에서의 G12 및 G13 잔기에서 및 Q61 잔기에서 발견되었다. G12C는 K-Ras 유

전자의 혼한 돌연변이(시스테인으로의 글리신-12)이다. 암에서의 Ras의 돌연변이는 불량한 예후와 연관된다. 마우스에서의 중앙형성 Ras의 불활성화는 종양을 수축시킨다. 따라서, Ras는 예외적으로 중요한 종양학 표적으로 널리 생각된다.

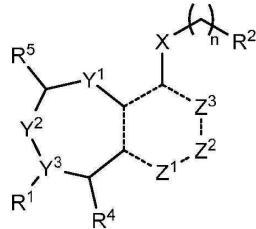
발명의 내용

[0008]

발명의 요약

[0009]

본 발명의 한 양태는 하기 화학식(I)의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하고;



(I)

[0010]

여기서,

[0011]

R¹은 H, C₆₋₁₀ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 5- 내지 10-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, NH(CH₃), -N(CH₃)₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 옥소, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, -OC(=O)CH=CH₂, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0012]

[0013]

R²는 K-Ras G12C 돌연변이 단백질의 12번 위치의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티이고;

[0014]

Y¹은 C(H)(R⁶)이거나; 또는 Y¹은 존재하지 않고;

[0015]

Y²는 N(R⁷) 및 C(H)(R⁸)으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0016]

Y³는 C(R³) 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0017]

Z¹은 N, N(R⁹), O, S, S(O), 및 S(O)₂으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0018]

Z²는 C(R¹⁰), C(-L-R^{10a})이거나, 또는, Z²는 존재하지 않고;

[0019]

Z³는 N, N(R¹¹), 및 C(R¹²)로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0020]

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, 및 R¹²는 각각 독립적으로 H, C₂₋₆ 알케닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴 치환체로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬술포닐, C₁₋₆ 알킬술포닐, C₁₋₆ 알킬티오, C₂₋₆ 알킬닐, C₁₋₆ 알킬아미노, 아미노, 아릴, C₁₋₆ 알킬로 치환된 아릴, C₁₋₆ 아미노알킬, 카르바모일, C₁₋₆ 카르바모일알킬, C₁₋₆ 카르복시알킬, 시아노, C₁₋₆ 시아노알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, 할로, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 히드록시, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;

[0021]

또는 R¹ 및 R³는 그들이 결합된 탄소와 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원 시클로알킬을 형성할 수 있거나;

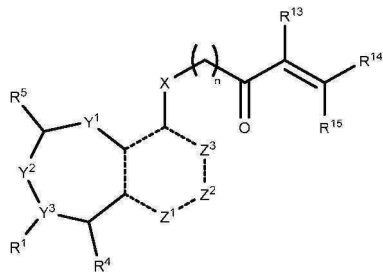
[0022]

또는 R³ 및 R⁴, R³ 및 R⁸, R⁵ 및 R⁶, 또는 R⁵ 및 R⁸은 그들이 각각 결합된 원자와 함께 3- 내지 6-원 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

[0023]

L은 결합, O, S, 또는 N(L^a)이고;

- [0024] R^{10a} 는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, 알킬아미닐알킬, 디알킬아미닐알킬, $-L^b-NL^aL^c$, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 L^b , 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬 각각은 1 개 이상의 L^d 로 임의로 치환될 수 있고;
- [0025] 각 L^a 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0026] L^b 는 C_{1-4} 알킬렌이고;
- [0027] 각 L^c 는 독립적으로 수소, 아실, C_{1-3} 알킬, 헤테로알킬, 또는 히드록시알킬이고;
- [0028] 각 L^d 는 독립적으로 수소, 옥소, 아실, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 아랄킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 알콕시, 디알킬아미닐, 디알킬아미도알킬, 또는 디알킬아미닐알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 시클로알킬로 임의로 치환될 수 있고;
- [0029] X는 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술폰과닐, C_{1-6} 알킬술폰, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 시클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로시클릴, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 이들 각각은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 아미노알킬, 카르바모일, C_{1-6} 카르바모일알킬, 카르복시, C_{1-6} 카르복시알킬, 시아노, C_{1-6} 시아노알킬, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 히드록시, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 2개의 같은 자리(geminal) 치환체는 합쳐져서 C_{3-7} 스피로시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 스피로헤테로시클릴을 형성할 수 있고;
- [0030] n은 0, 1, 및 2로부터 선택되고;
- [0031] -----는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.
- [0032] 본 발명의 또 다른 양태는 하기 화학식(II)의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하고;



- [0033]
- [0034] 여기서,
- [0035] R^1 은 H, C_{6-10} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 5- 내지 10-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $-OC(=O)CH=CH_2$, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0036] Y^1 은 $C(H)(R^6)$ 이거나; 또는 Y^1 은 존재하지 않고;
- [0037] Y^2 는 $N(R^7)$ 및 $C(H)(R^8)$ 으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0038] Y^3 는 $C(R^3)$ 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

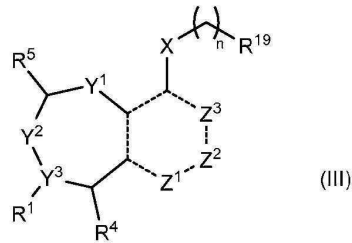
- [0039] Z^1 은 N, $N(R^9)$, O, S, S(O), 및 $S(O)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0040] Z^2 는 $C(R^{10})$, $C(-L-R^{10a})$ 이거나, 또는 Z^2 는 존재하지 않고;
- [0041] Z^3 는 N, $N(R^{11})$, 및 $C(R^{12})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0042] R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴 치환체로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬술폰닐, C_{1-6} 알킬술폰닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알킬닐, C_{1-6} 알킬아미노, 아미노, 아릴, C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, 카르바모일, C_{1-6} 카르바모일알킬, C_{1-6} 카르복시알킬, 시아노, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 할로, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 히드록시, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;
- [0043] 또는 R^1 및 R^3 는 그들이 결합된 탄소와 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원 시클로알킬을 형성할 수 있거나;
- [0044] 또는 R^3 및 R^4 , R^3 및 R^8 , R^5 및 R^6 , 또는 R^5 및 R^8 은 그들이 각각 결합된 원자와 함께 3- 내지 6-원 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;
- [0045] R^{13} 은 H, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R^{14} 및 R^{15} 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 메탄술폰닐(메실), p-톨루엔술폰닐(토실), 알킬 또는 아릴 술포네이트 이탈기, C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 시클로알킬아미노, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노, 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개의 치환체로 임의로 치환되거나;
- [0046] 또는
- [0047] R^{13} 및 R^{14} 은 함께 그들이 부착된 탄소 사이에 삼중 결합을 형성하거나, 또는 R^{13} 및 R^{14} 은 그들이 각각 결합된 탄소와 함께 1 또는 2 개의 할로 치환체로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알케닐을 형성하고; R^{15} 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노, 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개의 치환체로 임의로 치환되고;
- [0048] L은 결합, O, S, 또는 $N(L^a)$ 이고;
- [0049] R^{10a} 는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, 알킬아미닐알킬, 디알킬아미닐알킬, $-L^b-NL^aL^c$, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 L^b , 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬 각각은 1개 이상의 L^d 로 임의로 치환될 수 있고;
- [0050] 각 L^a 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0051] L^b 는 C_{1-4} 알킬렌이고;
- [0052] 각 L^c 는 독립적으로 수소, 아실, C_{1-3} 알킬, 헤테로알킬, 또는 히드록시알킬이고;
- [0053] 각 L^d 는 독립적으로 수소, 옥소, 아실, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 아랄킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 알콕시, 디알킬아미닐, 디알킬아미도알킬, 또는 디알킬아미닐알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 시클로알킬로 임의로 치환될 수 있고;
- [0054] X는 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술폰닐, C_{1-6} 알킬술폰닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 시클

로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로시클릴, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 이들 각각은 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 아미노알킬, 카르바모일, C₁₋₆ 카르바모일알킬, 카르복시, C₁₋₆ 카르복시알킬, 시아노, C₁₋₆ 시아노알킬, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 히드록시, C₁₋₆ 히드록시알킬, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 2개의 같은 자리 치환체는 합쳐져서 C₃₋₇ 스피로시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 스피로헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

[0055] n은 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

[0056] -----은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

[0057] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기 화학식(III)의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하고;



[0058]

[0059] 여기서,

[0060] R¹은 H, C₆₋₁₀ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 5- 내지 10-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 옥소, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, -OC(=O)CH=CH₂, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0061] Y¹은 C(H)(R⁶)이거나; 또는 Y¹은 존재하지 않고;

[0062] Y²는 N(R⁷) 및 C(H)(R⁸)로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0063] Y³는 C(R³) 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0064] Z¹은 N, N(R⁹), O, S, S(O), 및 S(O)₂로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0065] Z²는 C(R¹⁰), C(-L-R^{10a})이거나, 또는 Z²는 존재하지 않고;

[0066] Z³는 N, N(R¹¹), 및 C(R¹²)로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0067] R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, 및 R¹²는 각각 독립적으로 H, C₂₋₆ 알케닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴 치환체로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬술포닐, C₁₋₆ 알킬티오, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알킬아미노, 아미노, 아릴, C₁₋₆ 알킬로 치환된 아릴, C₁₋₆ 아미노알킬, 카르바모일, C₁₋₆ 카르바모일알킬, C₁₋₆ 카르복시알킬, 시아노, C₁₋₆ 시아노알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, 할로, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 히드록시, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;

[0068] 또는 R¹ 및 R³는 그들이 결합된 탄소와 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원 시클로알킬을 형성할 수 있거나;

[0069] 또는 R³ 및 R⁴, R³ 및 R⁸, R⁵ 및 R⁶, 또는 R⁵ 및 R⁸은 그들이 각각 결합된 원자와 함께 3- 내지 6-원 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

[0070] R¹⁹은 옥시라닐, 아지리디닐, 및 시클로프로필로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 시클로프로필은 적어

도 1 개의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0071] L은 결합, O, S, 또는 N(L^a)이고;

[0072] R^{10a}는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, 알킬아미닐알킬, 디알킬아미닐알킬, -L^b-NL^aL^c, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 L^b, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬 각각은 1 개 이상의 L^d로 임의로 치환될 수 있고;

[0073] 각 L^a는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0074] L^b는 C₁₋₄ 알킬렌이고;

[0075] 각 L^c는 독립적으로 수소, 아실, C₁₋₃ 알킬, 헤테로알킬, 또는 히드록시알킬이고;

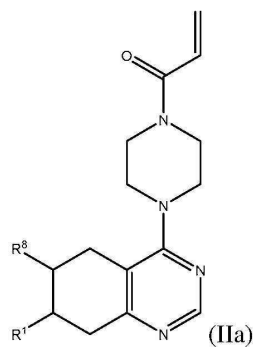
[0076] 각 L^d는 독립적으로 수소, 옥소, 아실, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 아랄킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 알콕시, 디알킬아미닐, 디알킬아미도알킬, 또는 디알킬아미닐알킬이고, 여기서 C₁₋₆ 알킬은 시클로알킬로 임의로 치환될 수 있고;

[0077] X는 C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알킬술폰닐, C₁₋₆ 알킬술폰, C₁₋₆ 알킬티오, C₃₋₇ 시클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로시클릴, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 이들 각각은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 아미노알킬, 카르바모일, C₁₋₆ 카르바모일알킬, 카르복시, C₁₋₆ 카르복시알킬, 시아노, C₁₋₆ 시아노알킬, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 히드록시, C₁₋₆ 히드록시알킬, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 2 개의 같은 자리 치환체는 합쳐져서 C₃₋₇ 스피로시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 스피로헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

[0078] n은 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

[0079] -----은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

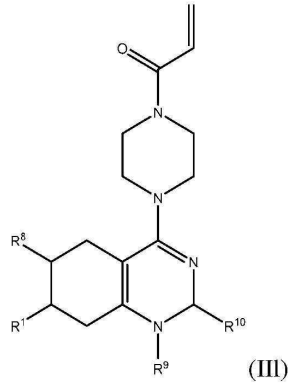
[0080] 본 발명의 또 다른 양태는 하기 화학식(IIa)의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하고;



[0081]

[0082] 여기서 R¹ 및 R⁸은 각각 독립적으로 위에서 화학식(I) 또는 화학식(II)에 대해 정의된 바와 같다.

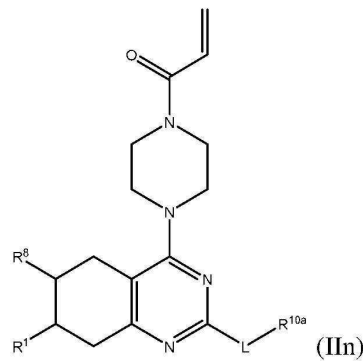
[0083] 본 발명의 또 다른 양태는 하기 화학식(III)의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하고;



[0084]

[0085] 여기서 R^1 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 위에서 화학식(I) 또는 화학식(II)에 대해 정의된 바와 같다.

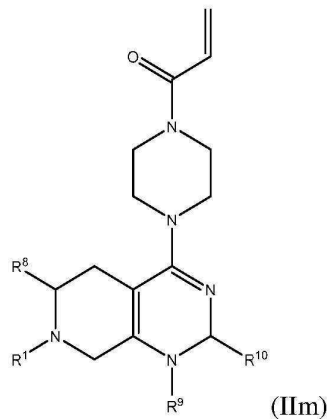
[0086] 본 발명의 또 다른 양태는 하기 화학식(IIIn)의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하고;



[0087]

[0088] 여기서 R^1 , R^8 , L, 및 R^{10a} 는 각각 독립적으로 위에서 화학식(I) 또는 화학식(II)에 대해 정의된 바와 같다.

[0089] 본 발명의 또 다른 양태는 하기 화학식(IIIm)의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하고;



[0090]

[0091] 여기서 R^1 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 위에서 화학식(I) 또는 화학식(II)에 대해 정의된 바와 같다.

[0092] 또한 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 및 제약학상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0093] 또 다른 양태는 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법을 포함한다.

[0094] 또 다른 양태는 돌연변이 K-Ras G12C 단백질과 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 반응시키는 것을 포함하는 돌연변이 K-Ras G12C 단백질의 활성 조절 방법을 포함한다.

- [0095] 또 다른 양태는 개체가 K-Ras G12C 돌연변이를 가지는지 결정하고; 개체가 K-Ras G12C 돌연변이를 가지는 것으로 결정되면, 개체에게 치료적 유효량의 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 필요로 하는 개체에 게서 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개되는 장애 처치 방법을 포함한다.
- [0096] 또 다른 양태는 K-Ras G12C 돌연변이 단백질과 표지된 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 반응시켜서 그 결과로 표지된 K-Ras G12C 돌연변이 단백질을 얻는 것을 포함하는 표지된 K-Ras G12C 돌연변이 단백질 제조 방법을 포함한다.
- [0097] 또 다른 양태는 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 종양 전이 억제 방법을 포함한다.
- [0098] 또 다른 양태는 개체가 종양에서의 K-Ras, H-Ras, 또는 N-Ras 단백질에 G12C 돌연변이를 갖는 종양을 가지는지 결정하고; 개체가 그 돌연변이를 갖는 종양을 가지면, 개체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 필요로 하는 개체에게서 종양-불문(tumor-agnostic) 암 처치 방법을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0099] 정의
- [0100] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다. 추가적으로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하도록 의도된다.
- [0101] 용어 "알킬"은 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 일 예에서, 알킬 라디칼은 1개 내지 18개의 탄소 원자(C₁₋₁₈)이다. 다른 예에서, 알킬 라디칼은 C₁₋₁₂, C₁₋₁₀, C₁₋₈, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, 또는 C₁₋₃이다. 알킬기의 예는 메틸(Me, -CH₃), 에틸(Et, -CH₂CH₃), 1-프로필(n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필(i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸(n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필(i-Bu, i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸(s-Bu, s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필(t-Bu, t-부틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸(n-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸(-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸(-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-디메틸-2-부틸(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-디메틸-2-부틸(-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-헵틸 및 1-옥틸을 포함한다.
- [0102] 용어 "아미노"는 -NH₂를 지칭한다.
- [0103] 용어 "알킬아미노"는 -NH-알킬을 지칭한다.
- [0104] 용어 "사이클로알킬아미노"는 -NH-사이클로알킬을 지칭한다.
- [0105] 용어 "디알킬아미노"는 -N(알킬)₂를 지칭한다.
- [0106] 용어 "옥소"는 =O를 지칭한다.
- [0107] 용어 "카복시"는 -C(=O)OH를 지칭한다.
- [0108] 용어 "카바모일"은 -C(=O)NH₂를 지칭한다.
- [0109] 용어 "알카노일"은 -C(=O)-알킬을 지칭한다.
- [0110] 용어 "알카노일아미노"는 -NH-C(=O)-알킬을 지칭한다.
- [0111] 용어 "알콕시"는 -O-알킬을 지칭한다.
- [0112] 용어 "알킬설파닐"은 -S(=O)-알킬을 지칭한다.

- [0113] 용어 "알킬설포닐"은 $-S(=O)_2$ -알킬을 지칭한다.
- [0114] 용어 "알킬설포닐아미노"는 $-NH-S(=O)_2$ -알킬을 지칭한다.
- [0115] 용어 "알킬티오"는 $-S$ -알킬을 지칭한다.
- [0116] 용어 "아미노알킬"은 1개의 아미노 치환기로 치환된 알킬을 지칭한다.
- [0117] 용어 "카바모일알킬"은 1개의 카바모일 치환기로 치환된 알킬을 지칭한다.
- [0118] 용어 "카복시알킬"은 1개의 카복시 치환기로 치환된 알킬을 지칭한다.
- [0119] 용어 "시아노" 또는 "니트릴"은 $-C\equiv N$ 또는 $-CN$ 을 지칭한다.
- [0120] 용어 "시아노알킬"은 1개의 시아노 치환기로 치환된 알킬을 지칭한다.
- [0121] 용어 "할로알콕시"는 $-O$ -할로알킬을 지칭한다.
- [0122] 용어 "헤테로사이클릴아미노"는 $-NH$ -헤테로사이클릴을 지칭한다.
- [0123] 용어 "하이드록시"는 $-OH$ 를 지칭한다.
- [0124] 용어 "하이드록시알킬"은 1개의 하이드록시 치환기로 치환된 알킬을 지칭한다.
- [0125] 용어 "알켄일"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 대안적으로, "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 일 예에서, 알켄일 라디칼은 2개 내지 18개의 탄소 원자(C_{2-18})이다. 다른 예에서, 알켄일 라디칼은 C_{2-12} , C_{2-10} , C_{2-8} , C_{2-6} , 또는 C_{2-3} 이다. 예는 에틸렌 또는 비닐($-CH=CH_2$), 프로프-1-엔일($-CH=CHCH_3$), 프로프-2-엔일($-CH_2CH=CH_2$), 2-메틸프로프-1-엔일, 부트-1-엔일, 부트-2-엔일, 부트-3-엔일, 부타-1,3-디엔일, 2-메틸부타-1,3-디엔, 헥스-1-엔일, 헥스-2-엔일, 헥스-3-엔일, 헥스-4-엔일 및 헥사-1,3-디엔일을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0126] 용어 "알킨일"은 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 일 예에서, 알킨일 라디칼은 2개 내지 18개의 탄소 원자(C_{2-18})이다. 다른 예에서, 알킨일 라디칼은 C_{2-12} , C_{2-10} , C_{2-8} , C_{2-6} , 또는 C_{2-3} 이다. 예는 에틸렌($-C\equiv CH$), 프로프-1-인일($-C\equiv CCH_3$), 프로프-2-인일(프로파길, $-CH_2C\equiv CH$), 부트-1-인일, 부트-2-인일 및 부트-3-인일을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0127] 용어 "알킬렌"은 모 알칸의 동일한 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터의 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유래된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 포화, 분지쇄 또는 직쇄 탄화수소를 지칭한다. 일 예에서, 2가 알킬렌기는 1개 내지 18개의 탄소 원자(C_{1-18})이다. 다른 예에서, 2가 알킬렌기는 C_{1-12} , C_{1-10} , C_{1-8} , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , 또는 C_{1-3} 이다. 알킬렌기의 예는 메틸렌($-CH_2-$), 1,1-에틸($-CH(CH_3)-$), (1,2-에틸($-CH_2CH_2-$), 1,1-프로필($-CH(CH_2CH_3)-$), 2,2-프로필($-C(CH_3)_2-$), 1,2-프로필($-CH(CH_3)CH_2-$), 1,3-프로필($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,1-디메틸에티-1,2-일($-C(CH_3)_2CH_2-$), 1,4-부틸($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 등을 포함한다.
- [0128] 용어 "아릴"은, 하나 이상의 기에 융합 되든지 또는 아니든지, 지정된 탄소 원자의 수 또는 수가 지정되지 않으면 14개 이하의 탄소 원자를 갖는 탄소환식 방향족 기를 지칭한다. 일 예는 6개 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴기를 포함한다. 다른 예는 6개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴기를 포함한다. 아릴기의 예는 페닐, 나프틸, 바이페닐, 페난트레닐, 나프타세닐, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈레닐, 1H-인덴일, 2,3-디하이드로-1H-인덴일 등을 포함한다(예를 들어, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed.) 13th ed. Table 7-2 [1985] 참조). 특정 아릴은 페닐이다.
- [0129] 용어 "사이클로알킬"은 포화 탄화수소 고리 기를 지칭한다. 사이클로알킬은 단환식, 이환식, 삼환식, 스피로 및 브리징된 포화 고리 시스템을 포괄한다. 일 예에서, 사이클로알킬기는 3개 내지 12개의 탄소 원자(C_{3-12})이다. 다른 예에서, 사이클로알킬은 C_{3-7} , C_{3-8} , C_{3-10} , 또는 C_{5-10} 이다. 다른 예에서, 단환으로서의 사이클로알킬기는 C_{3-8} , C_{3-6} , 또는 C_{5-6} 이다. 다른 예에서, 이환으로서의 사이클로알킬기는 C_7-C_{12} 이다. 다른 예에서, 스피로 시스템으로서의 사이클로알킬기는 C_{5-12} 이다. 단환식 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실 및 사이클로도데실을

포함한다. 7개 내지 12개의 고리 원자를 갖는 이환식 사이클로알킬의 예시적인 배열은 [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 고리 시스템을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예시적인 브리징된 이환식 사이클로알킬은 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄 및 바이사이클로[3.2.2]노난을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 스피로사이클로알킬의 예는 스피로[2.2]펜텐, 스피로[2.3]헥산, 스피로[2.4]헵탄, 스피로[2.5]옥탄 및 스피로[4.5]데칸을 포함한다.


[0130] 용어 "사이클로알켄일"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 비방향족, 탄화수소 고리 기를 지칭한다. 사이클로알켄일은 단환식, 이환식, 삼환식, 스피로 또는 브리징된 포화 고리 시스템을 포괄한다. 단환식 사이클로알켄일의 예는 1-사이클로펜트-1-엔일, 1-사이클로펜트-2-엔일, 1-사이클로펜트-3-엔일, 1-사이클로헥스-1-엔일, 1-사이클로헥스-2-엔일, 1-사이클로헥스-3-엔일 및 사이클로헥사디에닐을 포함한다. 7개 내지 12개의 고리 원자를 갖는 이환식 사이클로알켄일의 예시적인 배열은 [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 고리 시스템을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예시적인 브리징된 이환식 사이클로알켄일은 바이사이클로[2.2.1]헵텐, 바이사이클로[2.2.2]옥텐 및 바이사이클로[3.2.2]노넨을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 스피로 사이클로알킬의 예는 스피로[2.2]펜텐, 스피로[2.3]헥센, 스피로[2.4]헵텐, 스피로[2.5]옥텐 및 스피로[4.5]데센을 포함한다.

[0131] 용어 "헤테로사이클릭 기", "헤테로사이클릭", "헤테로사이클", "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클로"는 상호 교환되어 사용되고, 3개 내지 20개의 고리 원자를 갖는 임의의 단환식, 이환식, 삼환식, 스피로 또는 브리징된, 포화, 부분 포화 또는 불포화, 비방향족 고리 시스템을 지칭하고, 여기서 고리 원자는 탄소이고, 고리 또는 고리 시스템에서의 적어도 1개의 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 이종원자이다. 사이클릭 시스템의 임의의 고리 원자가 이종원자이면, 그 시스템은 분자의 나머지에 대한 사이클릭 시스템의 부착 점과 무관하게 헤테로사이클이다. 일 예에서, 헤테로사이클릴은 3개 내지 11개의 고리 원자("구성원")를 포함하고, 단환, 이환, 삼환, 스피로 및 브리징된 고리 시스템을 포함하고, 여기서 고리 원자는 탄소이고, 고리 또는 고리 시스템에서의 적어도 1개의 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 이종원자이다. 다른 예에서, 헤테로사이클릴은 4개 내지 10개 또는 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함한다. 일 예에서, 헤테로사이클릴은 1개 내지 4개의 이종원자를 포함한다. 일 예에서, 헤테로사이클릴은 1개 내지 3개의 이종원자를 포함한다. 다른 예에서, 헤테로사이클릴은 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 1개 내지 2개, 1개 내지 3개 또는 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 3원 내지 7원 단환을 포함한다. 다른 예에서, 헤테로사이클릴은 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 1개 내지 2개, 1개 내지 3개 또는 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 4원 내지 6원 단환을 포함한다. 다른 예에서, 헤테로사이클릴은 3원 단환을 포함한다. 다른 예에서, 헤테로사이클릴은 4원 단환을 포함한다. 다른 예에서, 헤테로사이클릴은 5원 내지 6원 단환을 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 적어도 1개의 질소를 포함한다. 일 예에서, 헤테로사이클릴기는 0개 내지 3개의 이중 결합을 포함한다. 임의의 질소 또는 황 이종원자는 선택적으로 산화될 수 있고(예를 들어, NO, SO, SO₂), 임의의 질소 이종원자는 선택적으로 4급화될 수 있다(예를 들어, [NR₄]⁺Cl⁻, [NR₄]⁺OH⁻). 헤테로사이클의 예는 옥시라닐, 아지리디닐, 티이라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 1,2-디티에타닐, 1,3-디티에타닐, 피롤리디닐, 디하이드로-1H-피롤릴, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로티에닐, 테트라하이드로티에닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 헥사하이드로티오피라닐, 헥사하이드로피리미디닐, 옥사지나닐, 티아지나닐, 티오자닐, 호모피페라지닐, 호모피페리디닐, 아제파닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 옥사제파닐, 디아제파닐, 1,4-디아제파닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 티아제파닐, 테트라하이드로티오피라닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 1,1-디옥소이소티아졸리디노닐, 1,1-디옥소이소티아졸릴, 옥사졸리디노닐, 이미다졸리디노닐, 4,5,6,7-테트라하이드로[2H]인다졸릴, 테트라하이드로벤조이미다졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]이미다졸릴, 티아지닐, 옥사지닐, 티아디아지닐, 옥사디아지닐, 디티아지닐, 디옥사지닐, 옥사티아지닐, 티아트리아지닐, 옥사트리아지닐, 디티아디아지닐, 이미다졸리닐, 디하이드로피리미딜, 테트라하이드로피리미딜, 1-피롤리닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 티아피라닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 디티아닐, 디티올라닐, 피리미디노닐, 피리미딘디오닐, 피리미딘-2,4-디오닐, 피페라지노닐, 피페라진디오닐, 피라졸리디닐이미다졸리닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3,6-디아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 6-아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵타닐, 아자바이사이클로[2.2.2]헥사닐, 2-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐, 8-아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐, 7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄, 아자스피로[3.5]노나닐, 아자스피로[2.5]옥타닐, 아자스피로[4.5]데카닐, 1-아자스피로[4.5]데칸-2-온일,

아자스피로[5.5]운데카닐, 테트라하이드로인돌릴, 옥타하이드로인돌릴, 테트라하이드로이소인돌릴, 테트라하이드로인다졸릴, 1,1-디옥소헥사하이드로티오피라닐이다.

- [0132] 용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 함유하는 임의의 단환식, 이환식, 삼환식 방향족 고리 시스템을 지칭하고, 예시적인 실시형태에서, 적어도 1개의 이종원자는 질소이다. 예를 들어, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed.) 13th ed. 표 7-2 [1985]를 참조한다. 임의의 상기 헤테로아릴 고리가 아릴 고리에 융합된 임의의 이환식 기가 정의에 포함되고, 여기서 아릴 고리 또는 헤테로아릴 고리는 분자의 나머지에 연결된다. 일 실시형태에서, 헤테로아릴은 하나 이상의 고리 원자가 질소, 황 또는 산소인 5원 내지 6원 단환식 방향족 기를 포함한다. 헤테로아릴기의 예는 티에닐, 푸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 티아트리아졸릴, 옥사트리아졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 테트라졸로[1,5-b]피리다지닐, 이미다졸[1,2-a]피리미디닐 및 푸리닐 및 벤조-융합된 유도체, 예를 들어 벤조옥사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조이미다졸릴, 인다졸릴 및 인돌릴을 포함한다.
- [0133] 특정 실시형태에서, 헤테로사이클릴기 또는 헤테로아릴기는 헤테로사이클릴기 또는 헤테로아릴기의 탄소 원자에서 부착된다. 예로서, 탄소 결합된 헤테로사이클릴기는 피리딘 고리의 2번, 3번, 4번, 5번 또는 6번 위치, 피리다진 고리의 3번, 4번, 5번 또는 6번 위치, 피리미딘 고리의 2번, 4번, 5번 또는 6번 위치, 피라진 고리의 2번, 3번, 5번 또는 6번 위치, 푸란, 테트라하이드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤 고리의 2번, 3번, 4번 또는 5번 위치, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸 고리의 2번, 4번 또는 5번 위치, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸 고리의 3번, 4번 또는 5번 위치, 아지리딘 고리의 2번 또는 3번 위치, 아제티딘 고리의 2번, 3번 또는 4번 위치, 퀴놀린 고리의 2번, 3번, 4번, 5번, 6번, 7번 또는 8번 위치 또는 이소퀴놀린 고리의 1번, 3번, 4번, 5번, 6번, 7번 또는 8번 위치에서의 결합 배열을 포함한다.
- [0134] 소정의 실시형태에서, 헤테로사이클릴기 또는 헤테로아릴기는 N-부착된다. 예로서, 질소 결합된 헤테로사이클릴기 또는 헤테로아릴기는 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 1번 위치, 이소인돌 또는 이소인돌린의 2번 위치, 모르폴린의 4번 위치 및 카바졸 또는 β-카볼린의 9번 위치에서의 결합 배열을 포함한다.
- [0135] "융합된"은 본 발명의 화합물에서 기존의 고리 구조와 하나 이상의 원자(예를 들어, 탄소 또는 질소 원자)를 공유하는 본원에 기재된 임의의 고리 구조를 지칭한다.
- [0136] 용어 "아실"은 화학식 -C(=O)-R로 표시된 카보닐 함유 치환기를 지칭하고, 여기서 R은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴과 같은 치환기이고, 알킬, 사이클로알킬, 아릴 및 헤테로사이클릴은 본원에 정의된 바와 같다. 아실기는 알카노일(예를 들어, 아세틸), 아로일(예를 들어, 벤조일) 및 헤테로아로일(예를 들어, 피리디노일)을 포함한다.
- [0137] 용어 "알킬아미닐알킬"은 -알킬-NR^x-알킬을 지칭하며, 여기서 R^x는 수소이다.
- [0138] "아르알킬" 기는 알킬 기에 공유적으로 연결된 아릴 기를 포함하며, 이들 기는 독립적으로 임의로 치환되거나 비치환 될 수 있다. 아르알킬 기의 예는 벤질, 펜에틸 및 나프틸메틸을 포함하나 이에 제한되지 않는 (C₁₋₆)알킬 (C₆₋₁₀)아릴이다. 치환된 아르알킬의 예는 알킬기가 히드록시알킬로 치환된 경우이다.
- [0139] 용어 "디알킬아미닐"은 각각의 R^y가 C₁₋₃ 알킬인 -N(R^y)₂를 지칭한다.
- [0140] 용어 "디알킬아미닐 알킬"은 -알킬-N(R^y)₂를 지칭하며, 여기서 각각의 R^y는 C₁₋₄알킬이고, 여기서 -알킬-N(R^y)₂의 알킬은 히드록시 또는 히드록시알킬로 임의로 치환될 수 있다.
- [0141] 용어 "디히드록시알킬"은 2 개의 탄소 원자가 각각 히드록시 기로 각각 치환 된 본원에서 정의된 n 알킬 기를 지칭한다.
- [0142] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 수소가 할로겐에 의해 대체된 알킬 사슬을 지칭한다. 할로알킬의 예는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸 및 플루오로메틸이다.
- [0143] 용어 "헤테로알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭하며, 여기서 사슬 내의 하나 이상의 탄소 원자

는 0, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자로 대체된다.

- [0144] 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 알킬 링커를 통해 분자의 나머지 부분에 연결된 본원에 정의된 헤테로 사이클릴기를 지칭하며, 여기서 헤테로사이클릴알킬의 알킬 링커는 히드록시 또는 히드록시알킬로 임의로 치환될 수 있다.
- [0145] "헤테로아릴알킬" 기는 알킬 기에 공유적으로 연결된 헤테로아릴 기를 포함하며, 여기서 라디칼은 알킬 기에 존재하며, 이들 중 어느 하나는 독립적으로 임의로 치환되거나 비치환된다. 헤테로아릴알킬 기의 예는 C₁₋₆ 알킬기에 결합된 5, 6, 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴기를 포함한다. 헤테로아릴알킬 기의 예는 피리딜메틸, 피리디에틸, 피롤릴메틸, 피롤리에틸, 이미다졸릴메틸, 이미다졸리에틸, 티아졸릴메틸, 티아졸리에틸, 벤즈이미다졸릴메틸, 벤즈이미다졸리에틸, 퀴나졸린일메틸, 퀴놀리닐메틸, 퀴놀리닐에틸, 벤조퓨라닐메틸, 인도리닐에틸, 이소퀴놀리닐메틸, 이소이노딜메틸, 시놀리닐메틸 및 벤조티오페닐에틸을 포함한다. 인접한 환형 0 및/또는 S 원자를 갖는 화합물은 이 용어의 범위에서 구체적으로 배제된다.
- [0146] 용어 "본 발명의 화합물(들)" 및 "본 발명 화합물(들)" 등은, 달리 표시되지 않는 한, 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III)의 화합물, 및 본원에서 표에 기재된 화합물, 및 이의 입체이성질체(회전장애이성질체 포함), 기하 이성질체, 호변이성질체, 동위원소, 및 염(예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 염)을 포함한다.
- [0147] 용어 "선택적으로 치환된"은, 달리 기재되지 않은 한, 상기 치환기가 동일하거나 상이할 수 있는 기에 대해 기재된 치환기들 중 1개 이상(예를 들어, 0개, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상, 또는 이것 내에 추론 가능한 임의의 범위)에 의해 기가 치환되거나 비치환된다는 것을 의미한다. 실시형태에서, 선택적으로 치환된 기는 1개의 치환기를 갖는다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 기는 2개의 치환기를 갖는다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 기는 3개의 치환기를 갖는다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 기는 4개의 치환기를 갖는다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 기는 5개의 치환기를 갖는다.
- [0148] 화학 구조에서 결합을 가로지르는 본원에 사용된 바와 같은 물결선 " "은 물결 결합이 화학 구조에서 분자의 나머지 또는 분자의 단편의 나머지에 연결된 원자의 부점점을 나타낸다. 화학 구조가 결합을 교차하는 2 개의 물결 선을 함유하는 경우, 구조는 분자의 나머지 부분 또는 분자의 단편의 나머지 부분에 어느 방향으로든 연결될 수 있다.
- [0149] 소정의 실시형태에서, 2가 기는 일반적으로 특정 결합 입체형태 없이 기재된다. 일반 설명이 달리 기재되지 않는 한 결합 입체형태 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다고 이해된다. 예를 들어, 기 R¹-R²-R³에서, 기 R²가 -CH₂C(O)-로 기재되면, 이 기가 달리 기재되지 않는 한 R¹-CH₂C(O)-R³ 및 R¹-C(O)CH₂-R³ 둘 다를 결합될 수 있다고 이해된다.
- [0150] 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 적절한 바대로 예를 들어 인간을 포함하는 동물에게 투여될 때 불리한, 알레르기 또는 다른 뜻밖의 반응을 생성하지 않는 분자 집합체 및 조성물을 지칭한다.
- [0151] 본 발명의 화합물은 염, 예컨대 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. "약학적으로 허용 가능한 염"은 산 및 염기 부가염 둘 다를 포함한다. "약학적으로 허용 가능한 산 부가염"은 유리 염기의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 원해지고, 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 탄산, 인산 등과 형성되는 염을 지칭하고, 유기 산은 지방족, 지환족, 방향족, 아르지방족, 헤테로사이클릭, 카복실릭 및 설포닉 종류의 유기 산, 예컨대 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 아스파르트산, 아스코르브산, 글루탐산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 만델산, 엠본산, 페닐아세트산, 메탄설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산, p-톨루엔설포산, 살리실산 등으로부터 선택될 수 있다.
- [0152] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염기 부가염"은 무기 염기, 예컨대 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등에서 유래된 것을 포함한다. 특정 염기 부가염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 약학적으로 허용 가능한 유기 비독성 염기로부터 유래된 염은 1차, 2차 및 3차 아민, 치환된 아민, 예를 들어 천연 발생 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디에틸아미노에탄올, 트로메타민, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라미노, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리리아민 수지 등의 염을 포함한다. 특정 유기 비독성 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트로메타

민, 디사이클로헥실아민, 폴린 및 카페인을 포함한다.

- [0153] 일부 실시형태에서, 염은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 트리플루오로아세테이트, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 푸마레이트, 말레이트, 타르트레이트, 락테이트, 시트레이트, 피루베이트, 숙시네이트, 옥살레이트, 메탄설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 바이설페이트, 벤젠설포네이트, 에탄설포네이트, 말로네이트, 지나포에이트, 아스코르베이트, 올레이트, 니코티네이트, 사카리네이트, 아디페이트, 포르메이트, 글리콜레이트, 팔미테이트, L-락테이트, D-락테이트, 아스파르테이트, 말레이트, L-타르트레이트, D-타르트레이트, 스테아레이트, 푸로에이트(예를 들어, 2-푸로에이트 또는 3-푸로에이트), 나프디실레이트(나프탈렌-1,5-디설포네이트 또는 나프탈렌-1-(설포산)-5-설포네이트), 에디실레이트(에탄-1,2-디설포네이트 또는 에탄-1-(설포산)-2-설포네이트), 이소티오네이트(2-하이드록시에틸설포네이트), 2-메시틸렌설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 2,5-디클로로벤젠설포네이트, D-만델레이트, L-만델레이트, 신나메이트, 벤조에이트, 아디페이트, 에실레이트, 말로네이트, 메시틸레이트(2-메시틸렌설포네이트), 납실레이트(2-나프탈렌설포네이트), 캄실레이트(캄퍼-10-설포네이트, 예를 들어 (1S)-(+)-10-캄퍼설포산 염), 글루타메이트, 글루타레이트, 히푸레이트(2-(벤조일아미노)아세테이트), 오로테이트, 자일레이트(p-자일렌-2-설포네이트) 및 파모익(2,2'-디하이드록시-1,1'-디나프틸메탄-3,3'-디카복실레이트)로부터 선택된다.
- [0154] "무균" 제형은 무균성이거나 모든 살아 있는 미생물 및 이의 포자가 없다.
- [0155] 용어 "입체이성질체"는 동일한 화학 구성을 갖지만, 공간에서 원자 또는 그룹의 배열과 관련하여 다른 화합물을 지칭한다. 입체이성질체는 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 형태이성질체 등을 포함한다.
- [0156] 용어 "키랄"은 거울상 파트너의 비중첩성의 특성을 갖는 분자를 지칭하지만, 용어 "비키랄"은 이의 거울상 파트너와 중첩 가능한 분자를 지칭한다.
- [0157] 용어 "부분입체이성질체"는 2개 이상의 키랄 중심을 갖고 분자가 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 특성, 예를 들어 용점, 비점, 스펙트럼 특성 또는 생물학적 활성을 갖는다. 부분입체이성질체의 혼합물은 고해상 분석 절차, 예컨대 전기영동 및 크로마토그래피, 예컨대 HPLC 하에 분리할 수 있다.
- [0158] 용어 "거울상이성질체"는 서로의 중첩 불가능한 거울상인 화합물의 2개의 입체이성질체를 지칭한다.
- [0159] 본원에 사용된 입체화학 정의 및 관례는 일반적으로 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 및 Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994를 따른다. 많은 유기 화합물은 광학 활성 형태로 존재하고, 즉 이것은 평면 편광의 면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학 활성 화합물을 기재하는 데에서, 접두사 D 및 L, 또는 R 및 S는 이의 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 입체형태를 나타내도록 사용된다. 접두사 d 및 l 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면 편광의 회전의 표시를 지칭하도록 사용되고, (-) 또는 l은 화합물이 좌선성이라는 것을 의미한다. (+) 또는 d가 접두사인 화합물은 우선성이다. 주어진 화학 구조에 대해, 이 입체이성질체는 이것이 서로의 거울상임을 제외하고는 동일하다. 특정 입체이성질체는 또한 거울상이성질체라고 칭해질 수 있고, 이러한 이성질체의 혼합물은 대개 거울상이성질체 혼합물이라 불린다. 거울상이성질체의 50:50 혼합물은 화학 반응 또는 공정에서 입체전자 또는 입체특이성이 없는 경우 발생할 수 있는 라세미 혼합물 또는 라세미체라고 칭해진다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 없는 2개의 거울상이성질체 종의 등물의 혼합물을 지칭한다.
- [0160] 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호 변환 가능한 상이한 에너지의 구조 이성질체를 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체(프로토티로픽 호변이성질체라고도 공지됨)는 양성자의 이동, 예컨대 케토-엔올 및 이민-엔아민 이성질체화를 통한 상호변환을 포함한다. 원자가 호변이성질체는 결합 전자의 일부의 재구성에 의한 상호변환을 포함한다.
- [0161] "회전장애이성질체"는 단일 결합 주위의 장애 회전 때문에 생긴 입체이성질체이고, 여기서 입체 변형으로 인한 에너지 차이 또는 다른 기여자는 개별 형태이성질체의 단리를 허용하기에 충분히 높은 회전에 대한 장벽을 생성시킨다.
- [0162] 본 발명의 소정의 화합물은 수화 형태를 포함하는 비용매화 형태, 및 용매화 형태로 존재할 수 있다. "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자 및 본 발명의 화합물의 회합 또는 착체를 지칭한다. 용매화물을 형성하는 용매의 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민을 포함한다. 본 발명의 소정의 화합물은 다수의 결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태

는 본 발명의 범위 내에 있도록 의도된다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 착체를 지칭한다.

[0163] "대사물질"은 이의 기재된 화합물 또는 염의 신체에서의 대사를 통해 생성된 생성물을 지칭한다. 이 생성물은 예를 들어 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미노화, 탈아미노화, 에스테르화, 탈에스테르화, 효소 절단 등으로부터 생길 수 있다.

[0164] 대사물질 생성물은 통상적으로 본 발명의 화합물의 방사선 표지된(예를 들어, ¹⁴C 또는 ³H) 동위원소를 제조하고, 이것을 검출 가능한 용량(예를 들어, 약 0.5 mg/kg 초과)으로 동물, 예컨대 래트, 마우스, 기니 피그, 원숭이 또는 인간에게 투여하고, 대사가 일어나기에 충분한 시간(통상적으로 약 30초 내지 30시간)을 허용하고, 뇨, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플로부터 이의 전환 생성물을 단리시킴으로써 확인된다. 이 생성물은 표지되므로 쉽게 단리된다(다른 것은 대사물질에서 생존한 에피토프를 결합시킬 수 있는 항체의 사용에 의해 단리됨). 대사물질 구조는 종래의 방식으로, 예를 들어, MS, LC/MS 또는 NMR 분석에 의해 결정된다. 일반적으로, 대사물질의 분석은 당업자에게 널리 공지된 종래의 약물 대사 연구와 동일한 방식으로 수행된다. 대사물질 생성물은 생체내 달리 발견되지 않는 한 본 발명의 화합물의 치료학적 투약에 대한 진단 검정에서 유용하다.

[0165] 본원에 기재된 발명은 또한 하나 이상의 원자가 자연에서 보통 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다는 사실을 제외하고는 본원에 인용된 것과 동일한 동위원소로 표지된 본 발명의 화합물을 포괄한다. 기재된 바와 같은 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소는 본 발명의 화합물 및 이의 용도의 범위 내에 고려된다. 본 발명의 화합물로 도입될 수 있는 예시적인 동위원소는 ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I 및 ¹²⁵I와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소를 포함한다. 소정의 동위원소로 표지된 본 발명의 화합물(예를 들어, ³H 및 ¹⁴C로 표지된 것)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에서 유용하다. 삼중수소(³H) 및 탄소-14(¹⁴C) 동위원소는 이의 제조 용이성 및 검출가능성을 위해 유용하다. 추가로, 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소(즉, ²H)에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 생긴 소정의 치료 이점(예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투약량 요건)을 제공할 수 있고, 그러므로 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C 및 ¹⁸F는 기질 수용체 점유를 조사하기 위해 양전자 방출 단층촬영(PET: positron emission tomography) 연구에 유용하다. 동위원소로 표지된 본 발명의 화합물은 비동위원소로 표지된 시약에 대해 동위원소로 표지된 시약을 치환하여 일반적으로 본원에서 하기 실시예에 기재된 것과 유사한 하기 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0166] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "아미노-보호기"는 아미노기를 차단하거나 보호하도록 흔히 사용되는 기의 유도체를 지칭하는 반면, 반응은 화합물에서 다른 작용기에서 수행된다. 이러한 보호기의 예는 카바메이트, 아미드, 알킬 및 아릴기 및 이민, 및 원하는 아민기를 재성성시키도록 제거될 수 있는 많은 N-이종원자 유도체를 포함한다. 특정 아미노 보호기는 Pmb(p-메톡시벤질), Boc(tert-부틸옥시카보닐), Fmoc(9-플루오레닐메틸옥시카보닐) 및 Cbz(카보벤질옥시)이다. 이 기의 추가의 예는 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999에서 발견된다. 용어 "보호된 아미노"는 상기 아미노-보호기 중 하나로 치환된 아미노기를 지칭한다.

[0167] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "카복시-보호기"는 비보호된 카복시기를 생성시키도록 분자의 나머지를 파괴하지 않으면서 적절한 지점에서 제거될 수 있는 분자의 다른 위치에서의 후속하는 반응(들)의 조건에 안정한 기를 지칭한다. 카복시 보호기의 예는 에스테르기 및 헤테로사이클릴기를 포함한다. 카복실산기의 에스테르 유도체는 카복실산기를 차단하거나 보호하도록 사용될 수 있지만, 반응은 화합물에서 다른 작용기에서 수행된다. 이러한 에스테르기의 예는 치환된 아릴알킬, 예를 들어 치환된 벤질, 예컨대 4-니트로벤질, 4-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 2,4-디메톡시벤질, 2,4,6-트리메톡시벤질, 2,4,6-트리메틸벤질, 펜타메틸벤질, 3,4-메틸렌디옥시벤질, 벤즈하이드릴, 4,4'-디메톡시벤즈하이드릴, 2,2',4,4'-테트라메톡시벤즈하이드릴, 알킬 또는 치환된 알킬 에스테르, 예컨대 메틸, 에틸, t-부틸 알릴 또는 t-아릴, 트리페닐메틸(트리틸), 4-메톡시트리틸, 4,4'-디메톡시트리틸, 4,4',4"-트리메톡시트리틸, 2-페닐프로프-2-일, 티오에스테르, 예컨대 t-부틸 티오에스테르, 실릴 에스테르, 예컨대 트리메틸실릴, t-부틸디메틸실릴 에스테르, 펜아실, 2,2,2-트리클로로에틸, 베타-(트리메틸실릴)에틸, 베타-(디(n-부틸)메틸실릴)에틸, p-톨루엔설포닐에틸, 4-니트로벤질설포닐에틸, 알릴, 신나밀, 1-(트리메틸실릴메틸)프로프-1-엔-3-일, 및 유사한 모이어티를 포함한다. 카복시-보호기의 다른 예는 헤테로사이클릴기, 예

컨대 1,3-옥사졸리닐이다. 이 그룹의 추가의 예는 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999에서 발견된다. 용어 "보호된 카복시"는 상기 카복시-보호기의 하나로 치환된 카복시기를 지칭한다.

[0168] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있다. 따라서, 화합물은 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 화합물의 합성은 출발 재료로서 또는 중간체로서 라세미체, 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체를 사용할 수 있다. 특정 부분입체이성질체 화합물의 혼합물은 크로마토그래피 또는 결정화 방법에 의해 분리되거나 하나 이상의 특정 부분입체이성질체에서 농후화될 수 있다. 유사하게, 거울상이성질체 혼합물은 동일한 기법 또는 당해 분야에 공지된 다른 것을 사용하여 분리되거나 거울상이성질체로 농후화될 수 있다. 각각의 비대칭 탄소 또는 질소 원자는 R 또는 S 구성에 있을 수 있고, 이들 구성의 둘 다는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0169] 임의의 특정 키랄 원자의 입체화학이 기술되지 않은 본원에서 도시된 구조에서, 모든 입체이성질체가 본 발명의 화합물로서 고려되고 포함된다. 입체화학이 특정 입체형태를 나타내는 실선 쉼표 또는 파선으로 기재될 때, 입체이성질체는 그렇게 기재되고 정의된다. 달리 기술되지 않는 한, 실선 쉼표 또는 파선이 사용되면, 상대 입체화학이 의도된다.

[0170] 다른 양태는 생리학적 조건 하에 본 발명의 화합물을 생성시키도록 방출되는, 예를 들어 가수분해되는 공지된 아미노-보호기 및 카복시-보호기를 포함하는 본 발명의 화합물의 전구약물을 포함한다.

[0171] 용어 "전구약물"은 모 약물과 비교하여 환자에게 덜 효육적이고, 효소로 또는 가수분해적으로 활성화되거나 더 활성인 모 형태로 전환될 수 있는 약학적 활성 물질의 전구체 또는 유도체 형태를 지칭한다. 예를 들어, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) 및 Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985)를 참조한다. 전구약물은 포스페이트-함유 전구약물, 티오포스페이트-함유 전구약물, 설페이트-함유 전구약물, 펩타이드-함유 전구약물, D-아미노산-변형된 전구약물, 글라이코실화 전구약물, β-락탐-함유 전구약물, 선택적으로 치환된 페녹시아세트아미드-함유 전구약물 또는 선택적으로 치환된 페닐아세트아미드-함유 전구약물, 및 5-플루오로사이토신 및 5-플루오로우리딘 전구약물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0172] 특정 종류의 전구약물은 아미노, 아미디노, 아미노알킬렌아미노, 이미노알킬렌아미노 또는 구아니디노기에서의 질소 원자가 하이드록시기, -CO-R, -CO-OR 또는 -CO-O-R-O-CO-R(여기서, R은 1가 또는 2가 기, 예를 들어 알킬, 알킬렌 또는 아릴임)로 치환된 화합물, 또는 화학식 -C(O)-O-CP1P2-할로알킬을 갖는 기(여기서, P1 및 P2는 동일하거나 상이하고, 수소, 알킬, 알콕시, 시아노, 할로젠, 알킬 또는 아릴임)이다. 특정 실시형태에서, 질소 원자는 본 발명의 화합물의 아미디노기의 질소 원자 중 하나이다. 전구약물은 예를 들어 화합물에서의 질소 원자를 활성화된 아실기의 예시적인 카보닐에 결합시키도록 본 발명의 화합물을 활성화 기, 예컨대 아실기와 반응시켜 제조될 수 있다. 활성화된 카보닐 화합물의 예는 카보닐기에 결합된 이탈기를 함유하는 것이고, 예를 들어, 아실 할라이드, 아실 아민, 아실 피리디늄염, 아실 알콕사이드, 아실 페녹사이드, 예컨대 p-니트로페녹시아실, 디니트로페녹시아실, 플루오로페녹시아실, 및 디플루오로페녹시아실을 포함한다. 반응은 일반적으로 불활성 용매 중에 약 -78 내지 약 50°C와 같은 온도에 수행된다. 반응은 또한 무기 염기, 예를 들어 탄산칼륨 또는 중탄산나트륨, 또는 유기 염기, 예컨대 피리딘, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리에탄올아민 등을 포함하는 아민의 존재 하에 수행될 수 있다.

[0173] 추가 유형의 전구약물이 또한 포함된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 유리 카복실기는 아미드 또는 알킬 에스테르로서 유도체화될 수 있다. 다른 예로서, 유리 하이드록시기를 포함하는 본 발명의 화합물은 Fleisher, D. et al., (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115에 개략된 바대로 하이드록시기를 비제한적인 예로서 포스페이트 에스테르, 헤미숙시네이트, 디메틸아미노아세테이트 또는 포스포릴옥시메틸옥시카보닐기와 같은 기로 전환시켜 전구약물로서 유도체화될 수 있다. 하이드록시기 및 아미노기의 카바메이트 전구약물은 하이드록시기의 카보네이트 전구약물, 설포네이트 에스테르 및 설페이트 에스테르로서 또한 포함된다. 아실기가 비제한적인 예로서 에테르, 아민 및 카복실산 작용기를 포함하는 기로 선택적으로 치환된 알킬 에스테르일 수 있거나, 아실기가 상기 기재된 바대로 아미노산 에스테르인, (아실옥시)메틸 및 (아실옥시)에틸 에테르로서의 하이드록시기의 유도체화가 또한 포함된다. 이 유형의 전구약물은 J. Med. Chem., (1996), 39:10에 기재되어 있다. 더 구체적인 예는 (C₁₋₆)알카노일옥시메틸, 1-((C₁₋₆)알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C₁₋₆)알카노일옥시)에틸, (C₁₋₆)알콕시카보닐옥

시메틸, N-(C₁₋₆)알콕시카보닐아미노메틸, 숙시노일, (C₁₋₆)알카노일, 알파-아미노(C₁₋₄)알카노일, 아릴아실 및 알파-아미노아실 또는 알파-아미노아실-알파-아미노아실과 같은 기에 의한 알코올기의 수소 원자의 대체를 포함하고, 여기서 각각의 알파-아미노아실기는 천연 발생 L-아미노산, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁₋₆)알킬)₂ 또는 글라이코실 (탄수화물의 헤미아세탈 형태의 하이드록실기의 제거로부터 생긴 라디칼)로부터 독립적으로 선택된다.

[0174] 용어 "이탈기"는 화학 반응에서의 제1 반응물로부터 제거된 화학 반응에서의 제1 반응물의 일부를 지칭한다. 이탈기의 예는 할로겐 원자, 알콕시 및 설포닐옥시기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 설포닐옥시기의 예는 알킬설포닐옥시기(예를 들어, 메틸 설포닐옥시(메실레이트기) 및 트리플루오로메틸설포닐옥시(트리플레이트기)) 및 아릴설포닐옥시기(예를 들어, p-톨루엔설포닐옥시(토실레이트기) 및 p-니트로설포닐옥시(노실레이트기))를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0175] "대상체", "개체" 또는 "환자"는 척추동물이다. 소정의 실시형태에서, 척추동물은 포유류이다. 포유류는 농장 동물(예컨대, 소), 스포츠 동물, 애완동물(예컨대, 기니 피그, 고양이, 개, 토끼 및 말), 영장류, 마우스 및 래트를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 소정의 실시형태에서, 포유류는 인간이다. 환자에 대한 화합물의 투여를 포함하는 실시형태에서, 환자는 통상적으로 이를 필요로 한다.

[0176] 용어 "억제하는" 및 "감소시키는" 또는 임의의 이들 용어 변형어는 원하는 결과를 달성하기 위한 임의의 측정 가능한 감소 또는 완전한 억제를 포함한다. 예를 들어, 이것은 정상과 비교하여 약, 기껏해야 약, 또는 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 이상의 감소, 또는 여기서 추론 가능한 임의의 범위의 활성 감소일 수 있다.

[0177] "치료학적 유효량"은, (i) 특정 질병, 질환 또는 장애를 처치하거나 예방하거나, (ii) 특정 질병, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 악화시키거나 경감시키거나 제거하고, 선택적으로 (iii) 본원에 기재된 특정 질병, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발병을 예방하거나 지연시키는, 본 발명의 화합물, 예컨대 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물을 의미한다. 암의 경우에, 약물의 치료학적 유효량은 암 세포의 수를 감소시키거나; 종양 크기를 감소시키거나; 말초 장기로의 암 세포 침윤을 억제하거나(즉, 어느 정도로 느리게 하고 바람직하게는 중단시키거나); 종양 전이를 억제하거나(즉, 어느 정도로 느리게 하고 바람직하게는 중단시키거나); 어느 정도로 종양 성장을 억제하거나; 암과 연관된 증상의 하나 이상을 어느 정도로 경감시킬 수 있다. 약물이 성장을 방지하거나 존재하는 암 세포를 사멸할 수 있는 정도로, 이것은 세포증식억제제 또는 세포독성일 수 있다. 암 치료를 위해, 효능은 예를 들어 질병 진행 시간(TTP: time to disease progression)을 평가하여 또는 반응 속도(RR: response rate)를 결정하여 측정될 수 있다.

[0178] "처치"(및 변형어, 예컨대 "처치한다" 또는 "처치하는")는 처치되는 개체 또는 세포의 자연 과정을 변경하려는 시도에서의 임상 중재를 지칭하고, 임상 병리학의 예방(예방적 처치)을 위해 또는 이의 과정 동안(치료적 처치) 수행될 수 있다. 바람직한 치료 효과는 질병의 발생 또는 재발의 예방, 증상의 경감, 질병의 임의의 직접적인 또는 간접적인 병리학적 결과의 감소, 안정화된(즉, 악화하지 않는) 질병 상태, 질병 진행의 속도의 감소, 질병 상태의 경감 또는 완화, 치료를 받지 않는 경우의 기대 수명과 비교하여 생존 연장, 및 관해 또는 개선된 예후를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 질병 또는 장애의 발생을 지연시키거나 질병 또는 장애의 진행을 느리게 하도록 사용된다. 치료를 필요로 하는 사람은 이미 질환 또는 장애를 갖는 사람, 및 (예를 들어, 유전자 돌연변이를 통해) 질환 또는 장애를 갖기 쉬운 사람 또는 질환 또는 장애가 예방되어야 하는 사람을 포함한다.

[0179] "치료 효과"는, 그 용어가 본원에 사용되면서, 상기 기재된 바와 같은 치료 이익 및/또는 예방 이익을 포괄한다. 예방 효과는 질병 또는 질환의 출현을 지연시키거나 제거하는 것, 질병 또는 질환의 증상의 발병을 지연시키거나 제거하는 것, 질병 또는 질환의 진행을 느리게 하거나 중단시키거나 역전시키는 것, 또는 임의의 이들의 조합을 포함한다.

[0180] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "동시투여"는 "병용되어 투여되는" 및 이의 문법적 균등물은 물질 및/또는 이의 대사물질 둘 다가 대상체에 동시에 존재하도록 인간을 포함하는 동물에 대한 2개 이상의 물질의 투여를 포괄한다. 동시투여는 별개의 조성물에서의 동시의 투여, 별개의 조성물에서의 상이한 시간에서의 투여, 또는 물질 둘 다가 존재하는 조성물에서의 투여를 포함한다.

[0181] 용어 "길항체" 및 "억제제"는 상호 교환되어 사용되고, 이들은 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C와 같은 단백질의 활성 또는 발현을 억제하여 그러든 표적 단백질의 생물학적 기능을 억제하는 능력을 갖는 화합물을 지칭한다. 따라서, 용어 "길항체" 및 "억제제"는 표적 단백질의 생물학적 역할의 맥락에서 정의된다. 본원에서 바람직한

길항체가 표적과 특이적으로 상호작용하지만(예를 들어, 이에 결합하지만), 표적 단백질이 구성원인 신호 전달 경로의 다른 구성원과 상호작용함으로써 표적 단백질의 생물학적 활성을 억제하는 화합물은 이 정의 내에 구체적으로 포함된다. 길항체에 의해 억제되는 바람직한 생물학적 활성은 종양의 발생, 성장 또는 분산과 연관된다.

[0182] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "작용제"는, 표적 단백질의 활성 또는 발현을 억제하여 그러든, 표적 단백질의 생물학적 기능을 개시시키거나 향상시키는 능력을 갖는 화합물을 지칭한다. 따라서, 용어 "작용제"는 표적 폴리펩타이드의 생물학적 역할의 맥락에서 정의된다. 본원에서 바람직한 작용제가 표적과 특이적으로 상호작용하지만(예를 들어, 이에 결합하지만), 표적 폴리펩타이드가 구성원인 신호 전달 경로의 다른 구성원과 상호작용함으로써 표적 폴리펩타이드의 생물학적 활성을 개시시키거나 향상시키는 화합물이 이 정의 내에 또한 구체적으로 포함된다.

[0183] 용어 "암" 및 "암성", "신생물" 및 "종양" 및 관련 용어는 통상적으로 비조절된 세포 성장을 특징으로 하는 포유류에서의 생리학적 질환을 지칭하거나 이를 기술한다. "종양"은 하나 이상의 암성 세포를 포함한다. 암의 예는 암종, 아세포종, 육종, 정상피종, 교모세포종, 흑색종, 백혈병, 및 골수성 또는 림프구성 악성종양을 포함한다. 이러한 암의 더 구체적인 예는 편평 세포암(예를 들어, 상피조직 편평 세포암) 및 소세포 폐암, 비소세포 폐암("NSCLC"), 폐의 선암 및 폐의 편평 암종을 포함하는 폐암을 포함한다. 다른 암은 피부, 각질가시세포종, 소포 암종, 모발 세포 백혈병, 구강, 인두(경구), 입술, 혀, 입, 침샘, 식도, 후두, 간세포, 위, 복부, 위장, 소장, 대장 췌장, 자궁경부, 난소, 간, 방광, 간세포, 유방, 결장, 직장, 결장직장, 비노생식기, 담즙 통로, 갑상선, 유두상, 간, 자궁내막, 자궁, 침샘, 콩팥 또는 신장, 전립선, 고환, 외음, 배막, 항문, 음경, 골, 다발성 골수종, B-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL: diffuse large B-Cell lymphoma), 중추 신경계, 뇌, 두경부, 호지킨 및 연관된 전이를 포함한다. 신생물 장애의 예는 골수증식성 장애, 예컨대 진성 다혈구증, 본태성 고혈소판증, 골수섬유증, 예컨대 원발성 골수섬유증 및 만성 골수성 백혈병(CML)을 포함한다.

[0184] "화학치료제"는 주어진 장애, 예를 들어, 암 또는 염증성 장애의 치료에 유용한 물질이다. 화학치료제의 예는 당해 분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 미국 공개 출원 제2010/0048557호에 개시된 것과 같은 예를 포함한다. 추가적으로, 화학치료제는 임의의 화학치료제의 약학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체, 및 이들의 2개 이상의 조합을 포함한다.

[0185] 본원에서 치환기가 고리의 중심에 부착하는 것으로 도시될 때, 치환기는 고리상의 임의의 위치에 부착될 수 있음을 이해해야 한다. 고리가 이환식 융합된 고리 시스템인 경우, 치환기는 이환식 고리 시스템에서 어느 고리의 임의의 위치에 부착될 수 있다.

[0186] 달리 기술되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소로 농후한 원자의 존재가 오직 다른 화합물을 포함하도록 의도된다. 본 발명의 화합물로 도입될 수 있는 예시적인 동위원소는 각각 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I 및 ^{125}I 와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소를 포함한다. 동위원소로 표지된 화합물(예를 들어, ^3H 및 ^{14}C 로 표지된 것)은 화합물 또는 기질 조직 분포 검정에서 유용할 수 있다. 삼중수소화(즉, ^3H) 및 탄소-14(즉, ^{14}C) 동위원소는 이의 제조 용이성 및 검출가능성을 위해 유용할 수 있다. 추가로, 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소(즉, ^2H)에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 생긴 소정의 치료 이점(예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투약량 요건)을 제공할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물에서, 하나 이상의 탄소 원자는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농후화된 탄소에 의해 대체된다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C 및 ^{18}F 는 기질 수용체 점유도를 조사하도록 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용하다. 동위원소로 표지된 화합물은 화학식에 또는 본원에서 실시예에 개시된 것과 유사한 하기 절차에 의해 동위원소로 비표지된 시약에 대해 동위원소로 표지된 시약을 치환하여 일반적으로 제조될 수 있다.

[0187] 본 발명의 하나의 실시형태와 관련하여 기술된 임의의 제한이 임의의 본 발명의 다른 실시형태에 적용할 수 있다는 것이 구체적으로 고려된다. 더욱이, 본 발명의 임의의 방법에서 본 발명의 임의의 화합물 또는 조성물이 사용될 수 있고, 본 발명의 임의의 방법은 본 발명의 임의의 화합물 또는 조성물을 제조하거나 사용하도록 사용될 수 있다.

[0188] 본 개시내용이 오직 대안 및 "및/또는"을 지칭하는 정의를 지지하지만, 용어 "또는"의 사용은 오직 대안을 지칭하도록 달리 명확히 표시되지 않는 한 "및/또는"을 의미하도록 사용되거나, 대안은 상호 배타적이다.

[0189] 본원에 걸쳐, 용어 "약"은 값을 결정하기 위해 사용되는 장치 또는 방법에 대한 오차의 표준 편차를 값이 포함한다는 것을 나타내도록 사용된다.

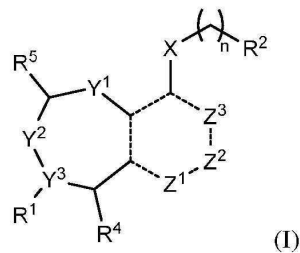
[0190] 본원에 사용된 바와 같은, 단수 표현은 달리 명확히 표시되지 않는 한 하나 이상을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같은, "다른"은 적어도 제2의 것 이상을 의미한다.

[0191] 본원에 사용된 표제는 오직 체계 목적을 위해 의도된다.

[0192] RAS 억제제

[0193] 한 양태에서, 본 발명은 G12C 돌연변이 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 단백질에 선택적으로 결합할 수 있고/거나 G12C 돌연변이 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 단백질을 조절할 수 있는 화합물을 제공한다. 일 양태에서, 본 발명은 G12C 돌연변이 K-Ras 단백질에 선택적으로 결합할 수 있고/거나 이를 조절할 수 있는 화합물을 제공한다.

[0194] 지적인 바와 같이, 본 발명의 한 양태는 하기 화학식(I)의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하고;



[0195]

[0196] 여기서,

[0197] R¹은 H, C₆₋₁₀ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 5- 내지 10-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 옥소, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, -OC(=O)CH=CH₂, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0198] R²는 Ras G12C 돌연변이 단백질의 12번 위치의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티이고;

[0199] Y¹은 C(H)(R⁶)이거나; 또는 Y¹은 존재하지 않고;

[0200] Y²는 N(R⁷) 및 C(H)(R⁸)으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0201] Y³는 C(R³) 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0202] Z¹은 N, N(R⁹), O, S, S(O), 및 S(O)₂로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

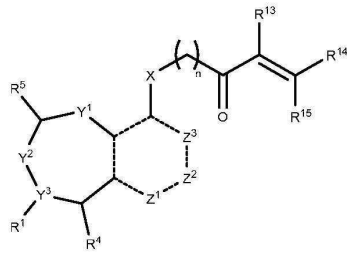
[0203] Z²는 C(R¹⁰), C(-L-R^{10a})이거나, 또는, Z²는 존재하지 않고;

[0204] Z³는 N, N(R¹¹), 및 C(R¹²)로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0205] R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, 및 R¹²는 각각 독립적으로 H, C₂₋₆ 알케닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴 치환체로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬술포닐, C₁₋₆ 알킬술포닐, C₁₋₆ 알킬티오, C₂₋₆ 알킬닐, C₁₋₆ 알킬아미노, 아미노, 아릴, C₁₋₆ 알킬로 치환된 아릴, C₁₋₆ 아미노알킬, 카르바모일, C₁₋₆ 카르바모일알킬, C₁₋₆ 카르복시알킬, 시아노, C₁₋₆ 시아노알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, 할로, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 히드록시, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;

[0206] 또는 R¹ 및 R³는 그들이 결합된 탄소와 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원 시클로알킬을 형성할 수 있거나;

- [0207] 또는 R^3 및 R^4 , R^3 및 R^8 , R^5 및 R^6 , 또는 R^5 및 R^8 은 그들이 각각 결합된 원자와 함께 3- 내지 6-원 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;
- [0208] L은 결합, O, S, 또는 $N(L^a)$ 이고;
- [0209] R^{10a} 는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, 알킬아미닐알킬, 디알킬아미닐알킬, $-L^b-NL^aL^c$, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 L^b , 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬 각각은 1 개 이상의 L^d 로 임의로 치환될 수 있고;
- [0210] 각 L^a 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0211] L^b 는 C_{1-4} 알킬렌이고;
- [0212] 각 L^c 는 독립적으로 수소, 아실, C_{1-3} 알킬, 헤테로알킬, 또는 히드록시알킬이고;
- [0213] 각 L^d 는 독립적으로 수소, 옥소, 아실, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 아랄킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 알콕시, 디알킬아미닐, 디알킬아미도알킬, 또는 디알킬아미닐알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 시클로알킬로 임의로 치환될 수 있고;
- [0214] X는 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술폰닐, C_{1-6} 알킬술폰닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 시클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로시클릴, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 이들 각각은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 아미노알킬, 카르바모일, C_{1-6} 카르바모일알킬, 카르복시, C_{1-6} 카르복시알킬, 시아노, C_{1-6} 시아노알킬, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 히드록시, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 2개의 같은 자리 치환체는 합쳐져서 C_{3-7} 스피로시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 스피로헤테로시클릴을 형성할 수 있고;
- [0215] n은 0, 1, 및 2로부터 선택되고;
- [0216] -----는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.
- [0217] 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R^2 는 K-Ras G12C 돌연변이 단백질의 12번 위치의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티이다.
- [0218] 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R^2 는 H-Ras G12C 돌연변이 단백질의 12번 위치의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티이다.
- [0219] 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R^2 는 N-Ras G12C 돌연변이 단백질의 12번 위치의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티이다.
- [0220] R^2 의 상기 정의에서, 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티는 K-Ras G12C-알킬화 연구 및 균질 시분해 형광(HTRF) 분석을 통해 결정된다. K-Ras 유전자의 G12C 돌연변이는 12번째 아미노산에서 글리신으로부터 시스테인으로의 아미노산의 변화이다. 본 개시물에 따른 화합물은 본원의 이하의 다른 곳에서 추가로 상술되는 바와 같이 HTRF 분석 및 K-Ras G12C-알킬화 분석을 이용해서 발견되었고, 그 다음에 나중에 NMR 분광법을 이용해서 분자가 G12C에 부착하는 특이성을 입증하였다.
- [0221] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기 화학식(II)의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하고;



[0222]

[0223] 여기서,

[0224] R^1 은 H, C_{6-10} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 5- 내지 10-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $-OC(=O)CH=CH_2$, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0225] Y^1 은 $C(H)(R^6)$ 이거나; 또는 Y^1 은 존재하지 않고;

[0226] Y^2 는 $N(R^7)$ 및 $C(H)(R^8)$ 으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0227] Y^3 는 $C(R^3)$ 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0228] Z^1 은 N, $N(R^9)$, O, S, $S(O)$, 및 $S(O)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0229] Z^2 는 $C(R^{10})$, $C(-L-R^{10a})$ 이거나, 또는 Z^2 는 존재하지 않고;

[0230] Z^3 는 N, $N(R^{11})$, 및 $C(R^{12})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0231] R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴 치환체로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬술팜닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬아미노, 아미노, 아릴, C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, 카르바모일, C_{1-6} 카르바모일알킬, C_{1-6} 카르복시알킬, 시아노, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 할로, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 히드록시, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;

[0232] 또는 R^1 및 R^3 는 그들이 결합된 탄소와 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원 시클로알킬을 형성할 수 있거나;

[0233] 또는 R^3 및 R^4 , R^3 및 R^8 , R^5 및 R^6 , 또는 R^5 및 R^8 은 그들이 각각 결합된 원자와 함께 3- 내지 6-원 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

[0234] R^{13} 은 H, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R^{14} 및 R^{15} 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 메탄술포닐(메실), p-톨루엔술포닐(토실), 알킬 또는 아릴 술포네이트 이탈기, C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 시클로알킬아미노, C_{1-6} 알킬술포닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노, 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개의 치환체로 임의로 치환되거나;

[0235] 또는

[0236] R^{13} 및 R^{14} 은 함께 그들이 부착된 탄소 사이에 삼중 결합을 형성하거나, 또는 R^{13} 및 R^{14} 은 그들이 각각 결합된 탄소와 함께 1 또는 2 개의 할로 치환체로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알케닐을 형성하고; R^{15} 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알

록시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노, C₆₋₁₂ 디알킬아미노, 및 C₁₋₆ 할로알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0237] L은 결합, O, S, 또는 N(L^a)이고;

[0238] R^{10a}는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, 알킬아미닐알킬, 디알킬아미닐알킬, -L^b-NL^aL^c, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 L^b, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬 각각은 1개 이상의 L^d로 임의로 치환될 수 있고;

[0239] 각 L^a는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0240] L^b는 C₁₋₄ 알킬렌이고;

[0241] 각 L^c는 독립적으로 수소, 아실, C₁₋₃ 알킬, 헤테로알킬, 또는 히드록시알킬이고;

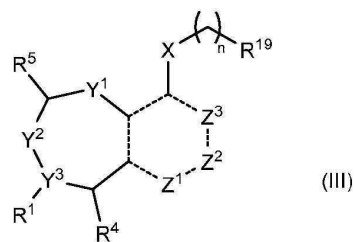
[0242] 각 L^d는 독립적으로 수소, 옥소, 아실, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 아랄킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 알콕시, 디알킬아미닐, 디알킬아미도알킬, 또는 디알킬아미닐알킬이고, 여기서 C₁₋₆ 알킬은 시클로알킬로 임의로 치환될 수 있고;

[0243] X는 C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알킬술폰닐, C₁₋₆ 알킬술폰닐, C₁₋₆ 알킬티오, C₃₋₇ 시클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로시클릴, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 이들 각각은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 아미노알킬, 카르바모일, C₁₋₆ 카르바모일알킬, 카르복시, C₁₋₆ 카르복시알킬, 시아노, C₁₋₆ 시아노알킬, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 히드록시, C₁₋₆ 히드록시알킬, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 2개의 같은 자리 치환체는 합쳐져서 C₃₋₇ 스피로시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 스피로헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

[0244] n은 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

[0245] -----은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

[0246] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기 화학식(III)의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하고;



[0247]

[0248] 여기서,

[0249] R¹은 H, C₆₋₁₀ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 5- 내지 10-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 옥소, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, -OC(=O)CH=CH₂, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0250] Y¹은 C(H)(R⁶)이거나; 또는 Y¹은 존재하지 않고;

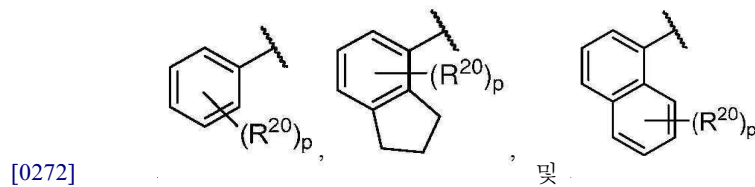
- [0251] Y^2 는 $N(R^7)$ 및 $C(H)(R^8)$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0252] Y^3 는 $C(R^3)$ 및 N 으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0253] Z^1 은 N , $N(R^9)$, 0 , S , $S(O)$, 및 $S(O)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0254] Z^2 는 $C(R^{10})$, $C(-L-R^{10a})$ 이거나, 또는 Z^2 는 존재하지 않고;
- [0255] Z^3 는 N , $N(R^{11})$, 및 $C(R^{12})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0256] R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H , C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴 치환체로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬술파닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬아미노, 아미노, 아릴, C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, 카르바모일, C_{1-6} 카르바모일알킬, C_{1-6} 카르복시알킬, 시아노, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 할로, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 히드록시, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;
- [0257] 또는 R^1 및 R^3 는 그들이 결합된 탄소와 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원 시클로알킬을 형성할 수 있거나;
- [0258] 또는 R^3 및 R^4 , R^3 및 R^8 , R^5 및 R^6 , 또는 R^5 및 R^8 은 그들이 각각 결합된 원자와 함께 3- 내지 6-원 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;
- [0259] R^{19} 은 옥시라닐, 아지리디닐, 및 시클로프로필로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 시클로프로필은 적어도 1개의 할로겐으로 임의로 치환되고;
- [0260] L 은 결합, 0 , S , 또는 $N(L^a)$ 이고;
- [0261] R^{10a} 는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, 알킬아미닐알킬, 디알킬아미닐알킬, $-L^b-NL^aL^c$, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 L^b , 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬 각각은 1개 이상의 L^d 로 임의로 치환될 수 있고;
- [0262] 각 L^a 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0263] L^b 는 C_{1-4} 알킬렌이고;
- [0264] 각 L^c 는 독립적으로 수소, 아실, C_{1-3} 알킬, 헤테로알킬, 또는 히드록시알킬이고;
- [0265] 각 L^d 는 독립적으로 수소, 옥소, 아실, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 아랄킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 알콕시, 디알킬아미닐, 디알킬아미도알킬, 또는 디알킬아미닐알킬 이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 시클로알킬로 임의로 치환될 수 있고;
- [0266] X 는 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술파닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 시클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로시클릴, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 이들 각각은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 아미노알킬, 카르바모일, C_{1-6} 카르바모일알킬, 카르복시, C_{1-6} 카르복시알킬, 시아노, C_{1-6} 시아노알킬, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 히드록시, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 2개의 같은 자리 치환체는 합쳐져서 C_{3-7} 스피로시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 스피로헤테로시클릴을 형성할 수 있고;
- [0267] n 은 0 , 1 , 및 2 로부터 선택되고;

[0268] -----은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.

[0269] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, ----- 결합 중 3 개는 단일 결합이고, ----- 결합 중 2 또는 3 개는 이중 결합이다. 더 구체적으로, 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, ----- 결합은 이 결합을 함유하는 고리가 헤테로방향족이도록 정의된다. 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 또 다른 실시양태에 따르면, ----- 결합 중 4 개는 단일 결합이고, ----- 결합 중 2 개는 이중 결합이다.

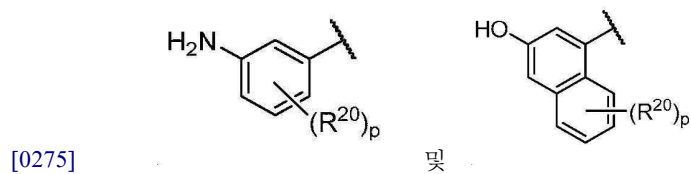
[0270] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴이고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 옥소, C₁₋₆ 히드록시알킬, -OC(=O)CH=CH₂, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0271] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹은



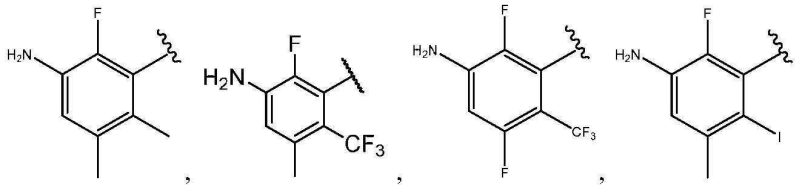
[0273] 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 R²⁰는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 히드록시, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 및 -OC(=O)CH=CH₂로 이루어지는 군으로부터 선택되고, p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 한 실시양태에서, 각 R²⁰는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, -OC(=O)CH=CH₂, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되고, p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0274] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹은

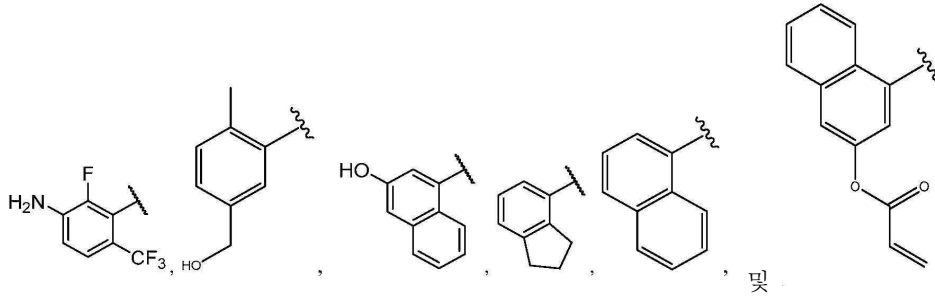


[0276] 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 R²⁰는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 히드록시, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 및 -OC(=O)CH=CH₂로 이루어지는 군으로부터 선택되고, p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 한 실시양태에서, 각 R²⁰는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, -OC(=O)CH=CH₂, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되고, p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0277] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹은



[0278]

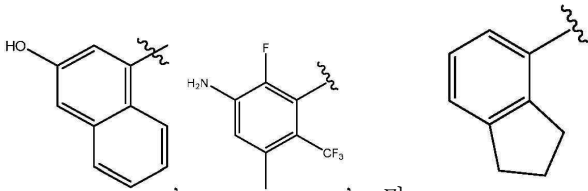


[0279]

로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0280]

화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹은

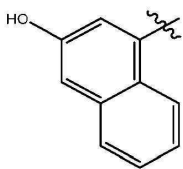


[0281]

로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0283]

화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹은



[0284]

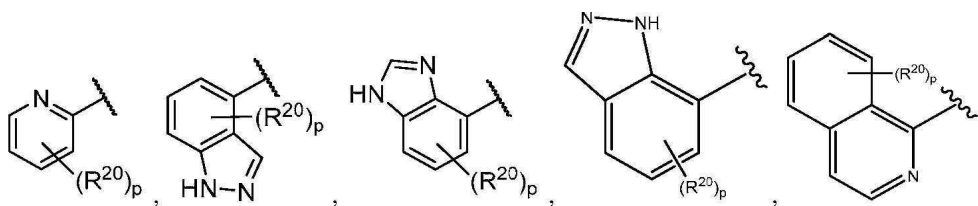
이다.

[0285]

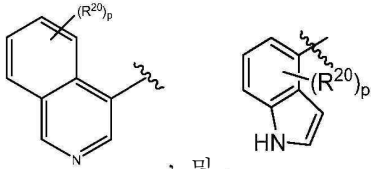
화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, C₃₋₆ 시클로알킬은 시클로프로필이다.

[0286]

화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹은



[0287]



[0288]

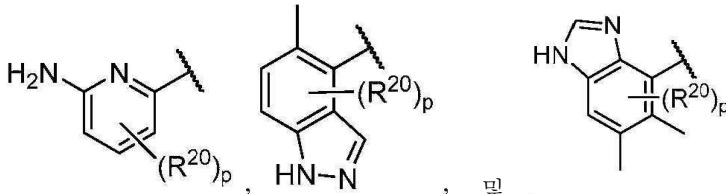
, 및

[0289]

로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 R^{20} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 히드록시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 $-OC(=O)CH=CH_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 한 실시양태에서, 각 R^{20} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 각 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 한 실시양태에서, C_{3-6} 시클로알킬은 시클로프로필이다.

[0290]

화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R^1 은



[0291]

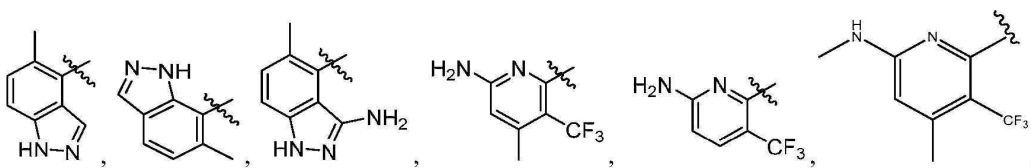
, 및

[0292]

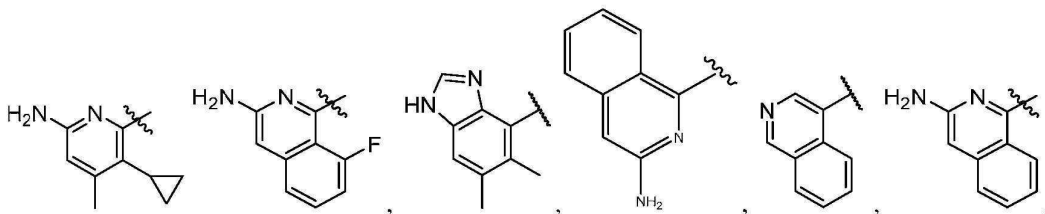
로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 R^{20} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 히드록시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 $-OC(=O)CH=CH_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 한 실시양태에서, 각 R^{20} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 각 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0293]

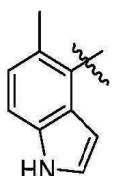
화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R^1 은



[0294]



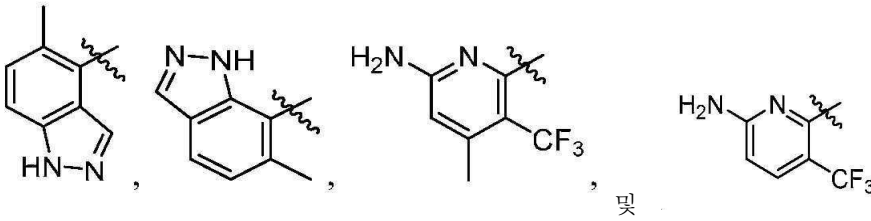
[0295]



[0296]

및 로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0297] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹은



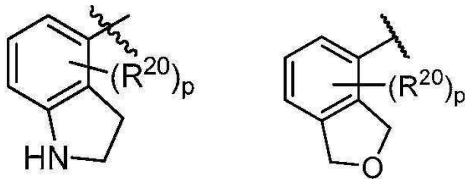
[0298]

[0299] 로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0300] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹은 H이다.

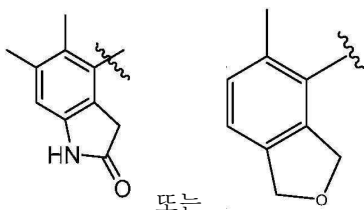
[0301] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로시클틸이고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0302] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹은



[0303] 및 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 R²⁰는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 히드록시, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 및 -OC(=O)CH=CH₂로 이루어지는 군으로부터 선택되고, p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 한 실시양태에서, 각 R²⁰는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬이고; 각 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0304] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹은 하기 구조:



[0305] 또는

[0306] 를 갖는다.

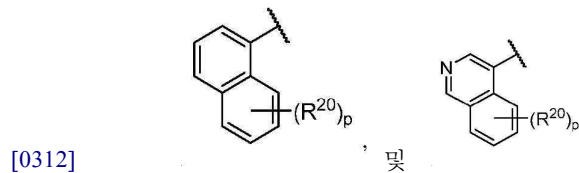
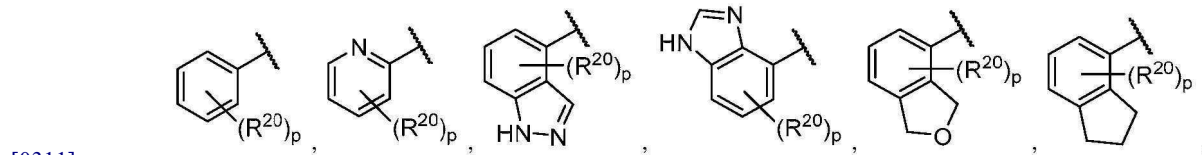
[0307] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹은 C₆₋₁₀ 아릴 또는 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 적어도 1개의 치환체는 아미노이다. 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 한 실시양태에서, R¹은 적어도 1 개의 고리 질소 원자를 포함하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 또 다른 실시양태에서,

R¹은 5- 내지 10-원 헤테로시클릴이다. 한 실시양태에서, R¹이 5- 내지 10-원 헤테로시클릴인 경우, 헤테로시클릴 모이어티는 적어도 1 개의 질소 또는 산소 원자를 포함한다.

[0308] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 추가의 실시양태에서, R¹은 치환된 또는 비치환된 페닐, 피리디닐, 인다졸릴, 이소퀴놀리닐, 디히드로-1H-인데닐, 나프탈레닐, 디히드로이소벤조푸라닐, 또는 벤조이미다졸릴이다. 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 또 다른 실시양태에서, R¹은 치환된 페닐, 피리디닐, 인다졸릴, 이소퀴놀리닐, 나프탈레닐, 디히드로이소벤조푸라닐, 또는 벤조이미다졸릴이다.

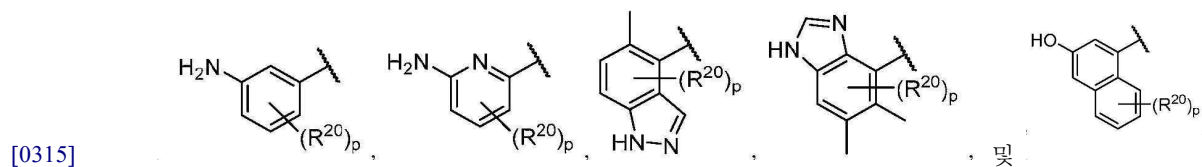
[0309] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 또 다른 실시양태에서, R¹은 치환된 페닐, 또는 피리디닐이다. 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 또 다른 실시양태에서, R¹은 치환된 인다졸릴, 이소퀴놀리닐, 나프탈레닐, 또는 벤조이미다졸릴이다.

[0310] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 한 실시양태에서, R¹은



[0313] 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식을 가지고, 여기서 각 R²⁰는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 히드록시, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 및 -OC(=O)CH=CH₂로 이루어지는 군으로부터 선택되고, p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 한 실시양태에서, C₃₋₆ 시클로알킬은 시클로프로필이다. 한 실시양태에서, p는 1이다. 또 다른 실시양태에서, p는 2이다. 또 다른 실시양태에서, p는 3이다. 한 바람직한 실시양태에서, 적어도 1 개의 R²⁰이 아미노인 경우, p는 3이다.

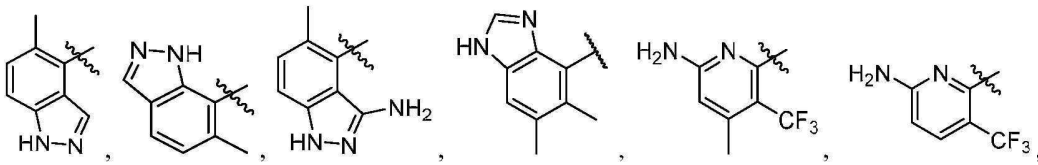
[0314] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 또 다른 실시양태에서, R¹은



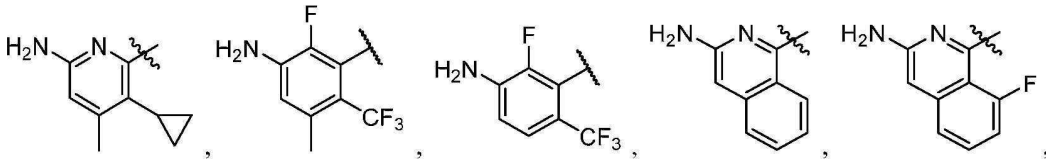
[0316] 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식을 가지고, 여기서 각 R²⁰ 및 p는 위에서 정의된 바와 같다.

[0317] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹은

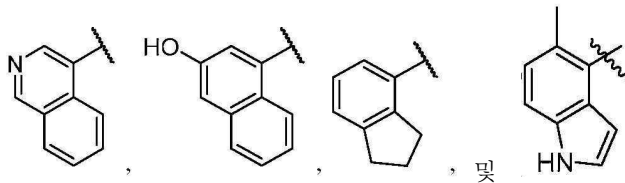
[0318]



[0319]



[0320]



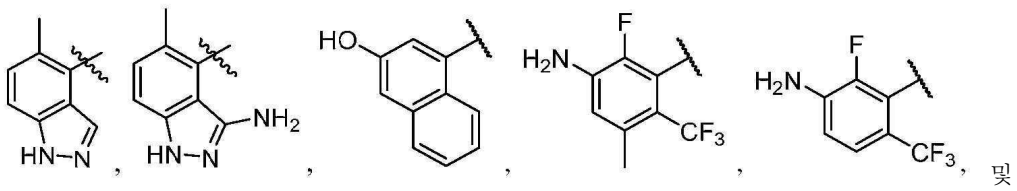
[0321]

로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

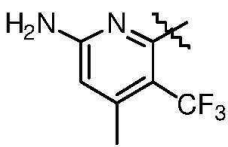
[0322]

화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹은

[0323]



[0324]



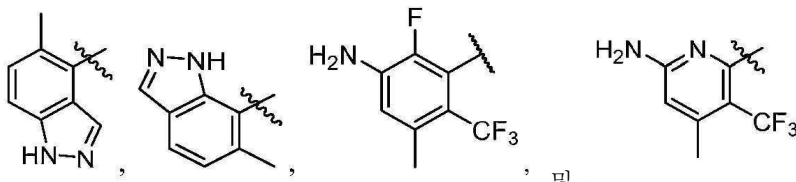
[0325]

로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0326]

화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹은

[0327]

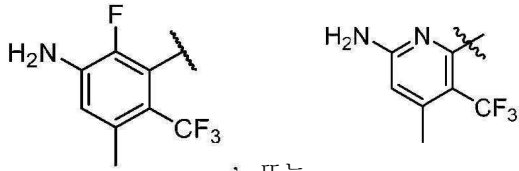


[0328]

로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0329]

화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 또 다른 실시양태에서, R¹은:



[0330] , 또는 이다.

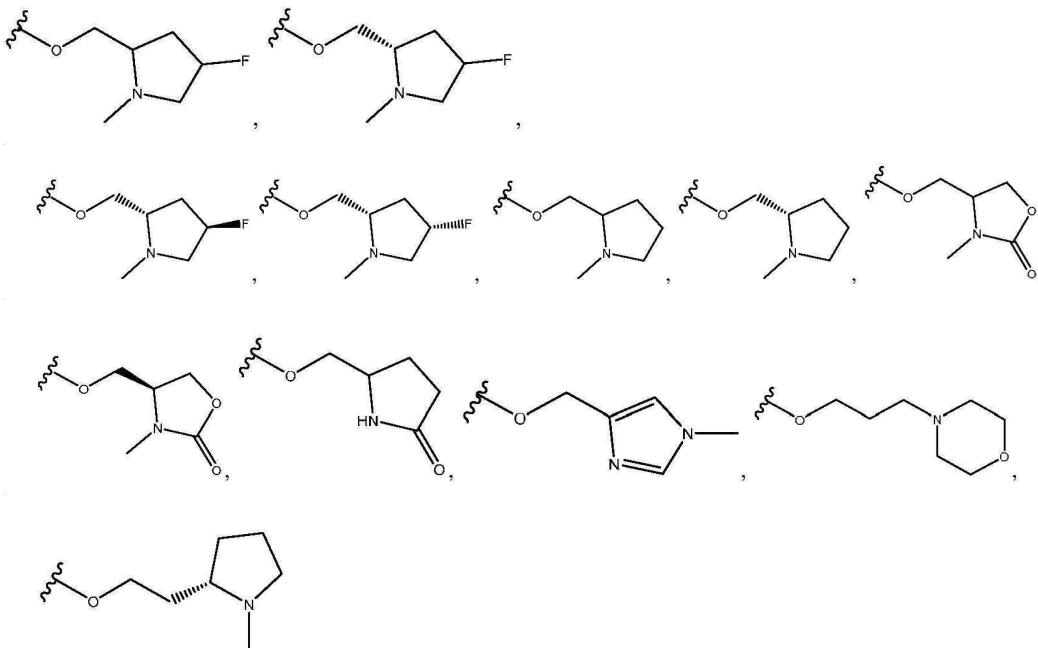
[0331] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R^1 및 R^3 는 그들이 결합된 탄소와 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원 시클로알킬을 형성할 수 있다. 한 실시양태에서, 3- 내지 6-원 시클로알킬은 시클로헥실이다.

[0332] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Z^1 은 N이고; Z^2 는 $C(R^{10})$ 또는 $C(-L-R^{10a})$ 이고; Z^3 는 N이고; R^{10} , $-L$, 및 R^{10a} 는 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0333] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Z^1 은 N이고; Z^2 는 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 는 N이고; R^{10} 은 H이다.

[0334] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Z^1 은 N이고; Z^2 는 $C(-L-R^{10a})$ 이고; Z^3 는 N이고, $-L$ 및 R^{10a} 는 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다. 한 특정 실시양태에서, L 은 O이다. 또 다른 실시양태에서, L 은 O이고, R^{10a} 는 헤테로시클릴알킬 및 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 헤테로시클릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 1 개 이상의 L^d 로 임의로 치환되고, 여기서 L^d 는 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다. 한 특정 실시양태에서, 각 L^d 는 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0335] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Z^2 는 $C(-L-R^{10a})$ 이고; $-L-R^{10a}$ 는



[0336] , , , , 및

[0337] , 및

[0338] ,

[0339] 로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 그러한 한 실시양태에서, Z^1 은 N이고, Z^3 는 N이다.

[0340] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면

면, Z^1 은 N이고; Z^2 는 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 는 $C(R^{12})$ 이고, R^{10} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0341] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Z^1 은 N이고; Z^2 는 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 는 $C(R^{12})$ 이고; R^{10} 은 수소이고; R^{12} 는 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0342] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Z^1 은 $S(O)_2$ 이고; Z^2 는 존재하지 않고; Z^3 는 N이다.

[0343] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Z^1 은 O이고; Z^2 는 존재하지 않고; Z^3 는 N이다.

[0344] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Z^1 은 $N(R^9)$ 이고; Z^2 는 존재하지 않고; Z^3 는 N이고; R^9 는 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0345] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Z^1 은 N이고; Z^2 는 존재하지 않고; Z^3 는 $N(R^{11})$ 이고; R^{11} 은 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0346] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Z^1 은 $S(O)$ 이고; Z^2 는 존재하지 않고; Z^3 는 N이다.

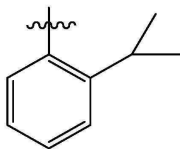
[0347] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Z^1 은 S이고; Z^2 는 존재하지 않고; Z^3 는 N이다.

[0348] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Z^1 은 $N(R^9)$ 이고; Z^2 는 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 는 N이다.

[0349] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Z^1 은 $N(R^9)$ 이고; Z^2 는 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 는 N이고; R^9 는 C_{1-6} 알킬로 치환된 아틸이다.

[0350] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R^9 는 C_3 알킬로 치환된 아틸이다. 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 한 실시양태에서, R^9 는 이소프로필로 치환된 페닐이다.

[0351] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 한 실시양태에서, R^9 는



[0352] 이다.

[0353] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 한 실시양태에서, R^{10} 은 옥소이다.

[0354] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Y^1 은 존재하지 않고; Y^2 는 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 는 $C(R^3)$ 이고; R^3 및 R^8 은 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0355] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면

면, Y^1 은 존재하지 않고; Y^2 는 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 는 $C(R^3)$ 이고; R^3 는 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같고; R^8 은 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0356] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Y^1 은 존재하지 않고; Y^2 는 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 는 $C(R^3)$ 이고; R^3 는 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같고; R^8 은 H, 메틸, 에틸, 및 이소프로필로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0357] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Y^1 은 존재하지 않고; Y^2 는 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 는 $C(R^3)$ 이고; R^3 , R^4 , R^5 , 및 R^8 은 각각 독립적으로 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0358] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Y^1 은 존재하지 않고; Y^2 는 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 는 $C(R^3)$ 이고; R^3 , R^4 , 및 R^5 는 수소이고; R^8 은 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0359] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Y^1 은 존재하지 않고; Y^2 는 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 는 $C(R^3)$ 이고; R^3 , R^4 , 및 R^5 는 수소이고; R^8 은 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 그러한 한 실시양태에 따르면, R^8 은 H 및 메틸로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0360] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Y^1 은 $C(H)(R^6)$ 이고; Y^2 는 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 는 $C(R^3)$ 이고; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 R^8 은 각각 독립적으로 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0361] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Y^1 은 $C(H)(R^6)$ 이고; Y^2 는 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 는 $C(R^3)$ 이고; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 R^8 은 각각 수소이다.

[0362] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Y^1 은 $C(H)(R^6)$ 이고; Y^2 는 $N(R^7)$ 이고; Y^3 는 $C(R^3)$ 이고; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 R^7 은 각각 독립적으로 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0363] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Y^1 은 $C(H)(R^6)$ 이고; Y^2 는 $N(R^7)$ 이고; Y^3 는 $C(R^3)$ 이고; R^3 , R^4 , R^5 , 및 R^6 는 각각 수소이고; R^7 은 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0364] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Y^1 은 존재하지 않고; Y^2 는 $N(R^7)$ 이고; Y^3 는 $C(R^3)$ 이고; R^3 , R^4 , R^5 , 및 R^7 은 각각 독립적으로 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0365] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Y^1 은 존재하지 않고; Y^2 는 $N(R^7)$ 이고; Y^3 는 $C(R^3)$ 이고; R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 수소이고; R^7 은 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0366] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Y^1 은 존재하지 않고; Y^2 는 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 는 N이고; R^8 은 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0367] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, 여기서 Y^1 은 존재하지 않고; Y^2 는 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 는 N이고; R^8 은 수소이다.

[0368] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, X는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이다.

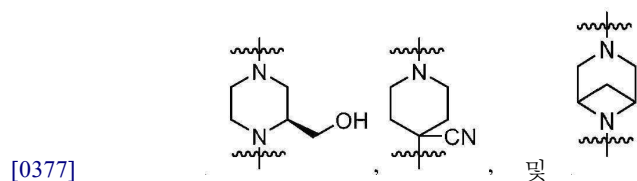
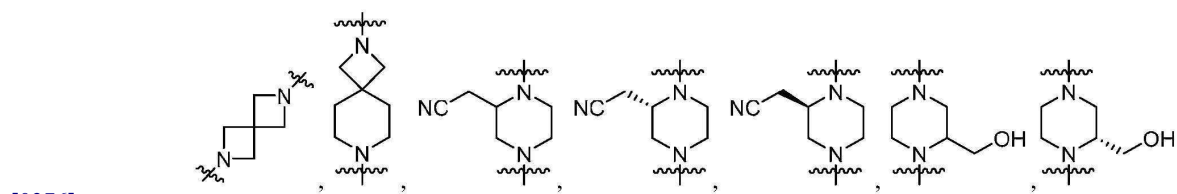
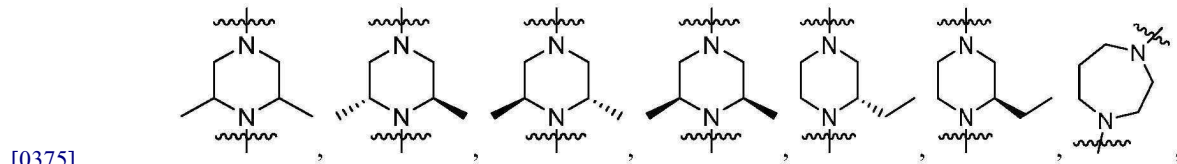
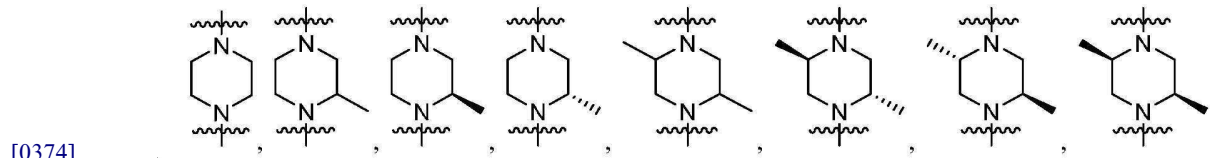
[0369] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, 및 R¹²는 각각 독립적으로 H, 할로, C₃₋₇ 시클로알킬, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬로 치환된 아릴, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0370] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, 및 R¹²는 각각 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₃ 알킬로 치환된 아릴 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0371] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, 및 R¹²는 각각 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소프로필로 치환된 페닐, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

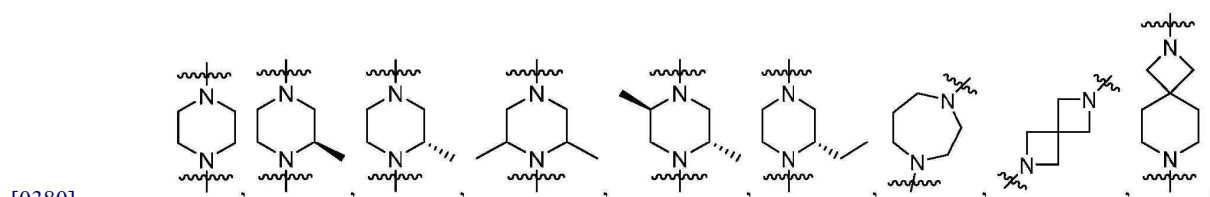
[0372] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, X는 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, 시아노, C₁₋₆ 시아노알킬, 및 C₁₋₆ 히드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 2 개의 같은 자리 치환체는 합쳐져서 4- 내지 7-원 스피로헤테로시클릴을 형성할 수 있다.

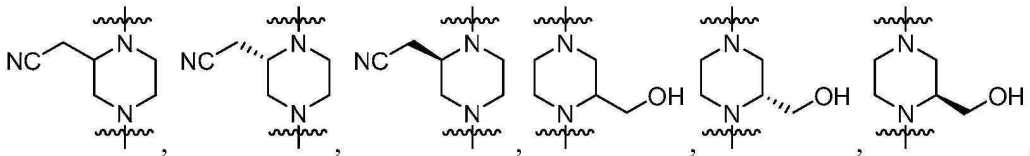
[0373] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, X는



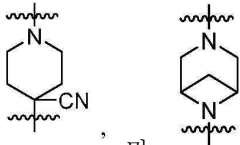
[0378] 로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0379] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, X는





[0381]



[0382]

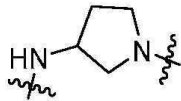
로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0384] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, X는 비치환될 수 있거나 또는 치환될 수 있는 피페라진이다. 일부 실시양태에서, 피페라진은 CH₃, CH₂CN, CH₂OH, CN, CF₃, CH₂CF₃, 및 CHF₂ 중에서 선택되는 1 개 이상의 기로 치환된다.

[0385] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, X는 비치환될 수 있거나 또는 치환될 수 있는 호모피페라진이다. 일부 실시양태에서, 호모피페라진은 CH₃, CH₂CN, CH₂OH, CN, CF₃, CH₂CF₃, 및 CHF₂ 중에서 선택되는 1 개 이상의 기로 치환된다.

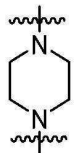
[0386] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, X는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴아미노이다.

[0387] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르



면, X는 이다.

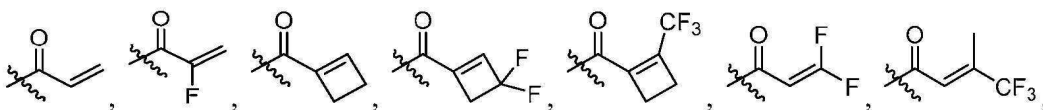
[0388] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르



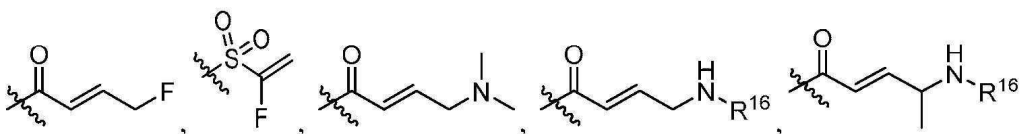
면, X는 이다.

[0389] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, n은 0이다.

[0390] 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R²는

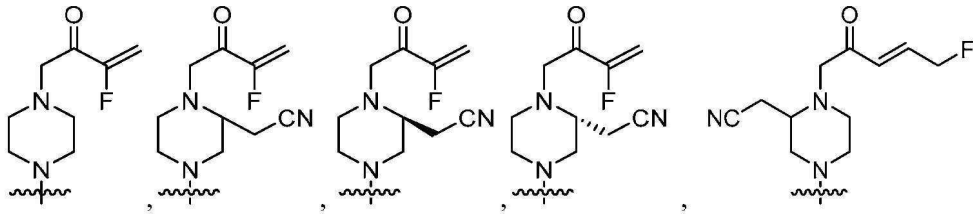


[0391]

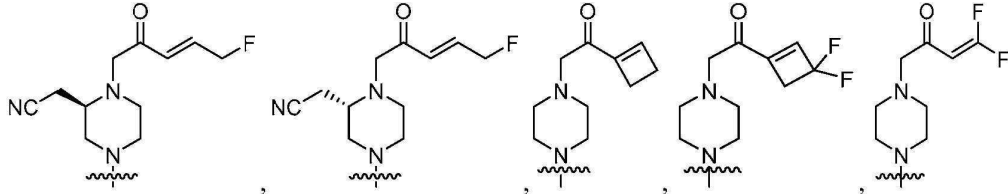


[0392]

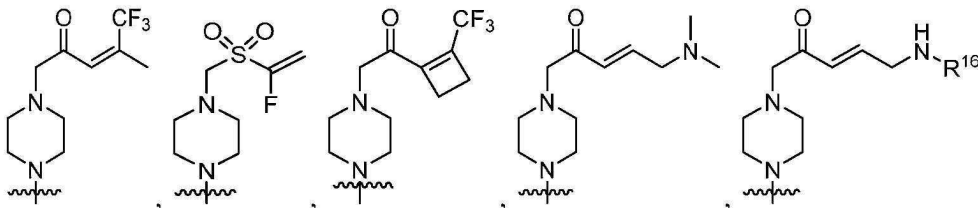
[0408]



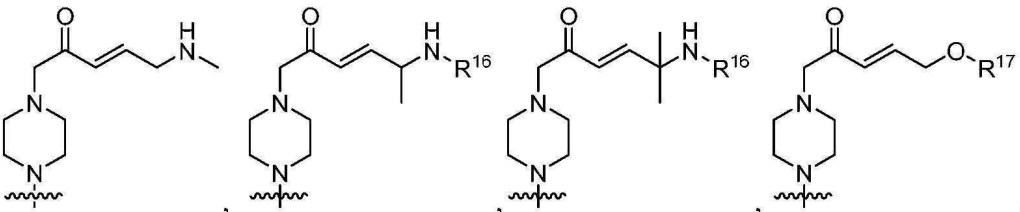
[0409]



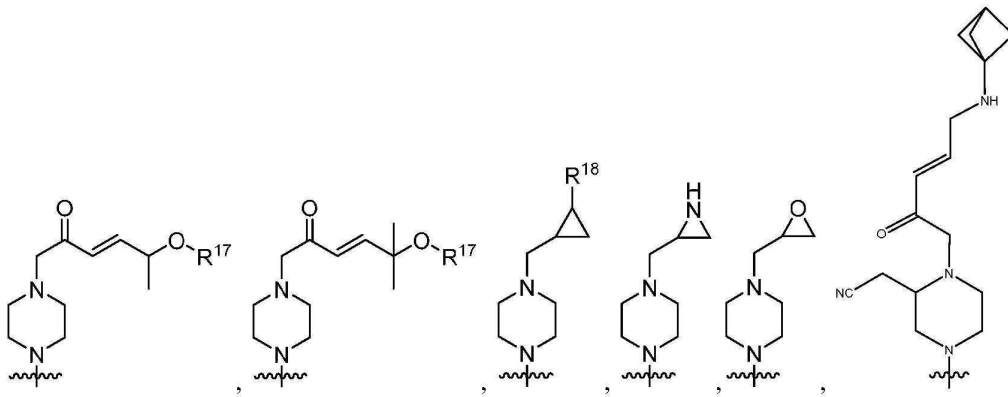
[0410]



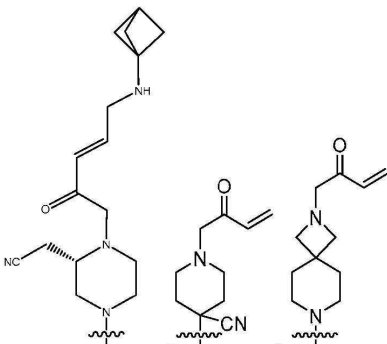
[0411]



[0412]



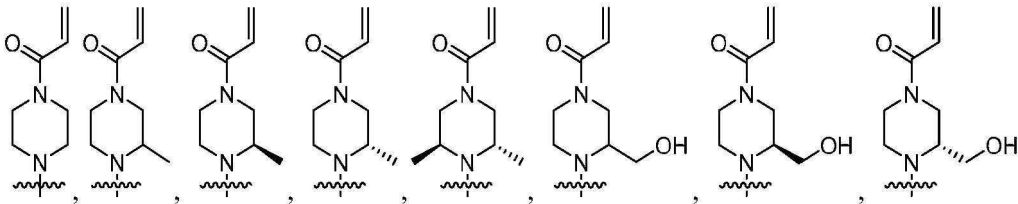
[0413]



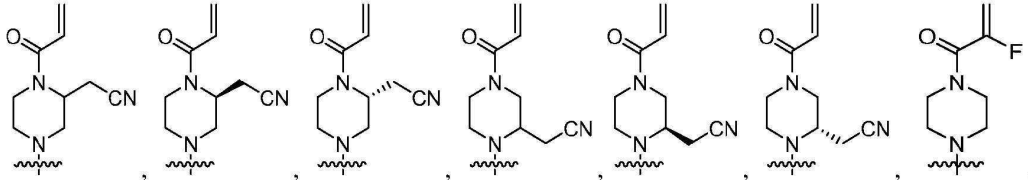
[0414]

로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고, 여기서 R¹⁶, R¹⁷, 및 R¹⁸은 위에서 정의된 바와 같다.

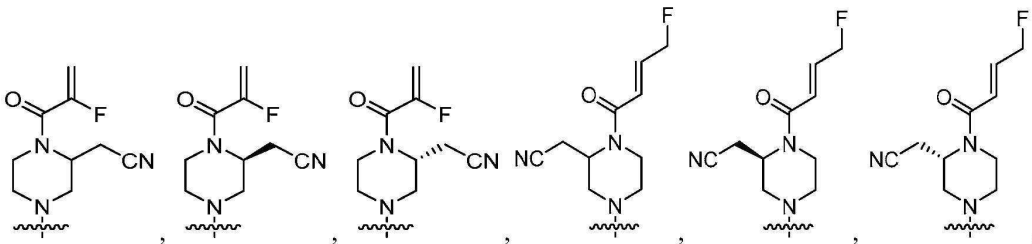
[0415] 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, X 및 R²는 함께



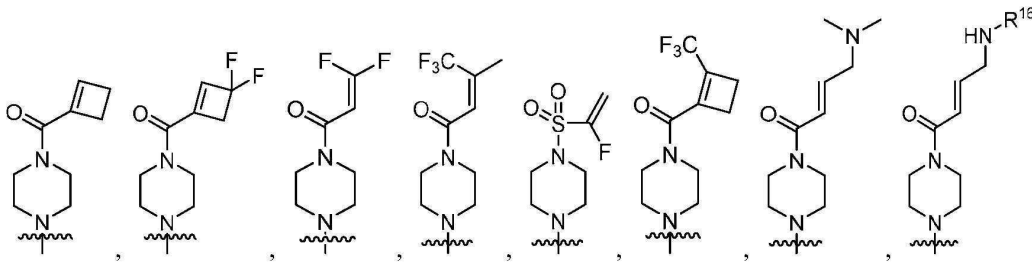
[0416]



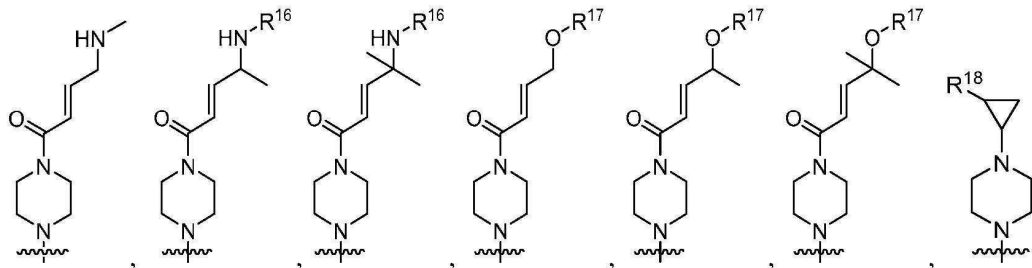
[0417]



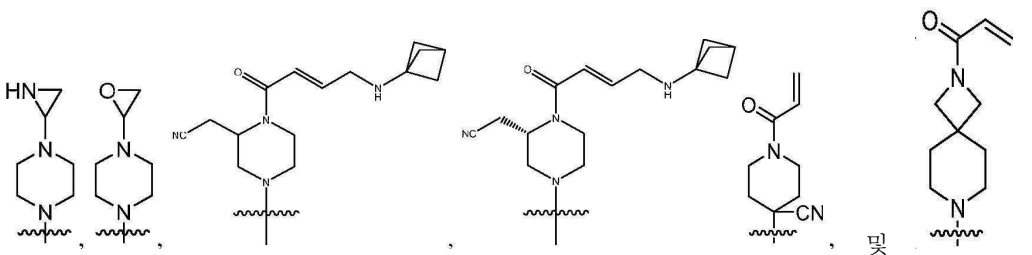
[0418]



[0419]



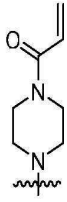
[0420]



[0421]

[0422] 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고, 여기서 R¹⁶, R¹⁷, 및 R¹⁸은 위에서 정의된 바와 같다.

[0423] 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, X 및 R²는 함께



[0424] 일 수 있다.

[0425] 일부 실시양태에 따르면, R^{16} 은 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬술포닐, 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 한 특정 실시양태에서, R^{16} 은 메틸이다.

[0426] 일부 실시양태에 따르면, R^{17} 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0427] 화학식(II)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R^{13} 은 H, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R^{14} 및 R^{15} 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 메탄술포닐(메실), p-톨루엔술포닐(토실), 알킬 또는 아릴 술포네이트 이탈기, C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술포닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노, C_{3-6} 시클로알킬아미노, 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개의 치환체로 임의로 치환된다.

[0428] 화학식(II)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R^{13} 및 R^{14} 은 함께 그들이 부착된 탄소 사이에 삼중 결합을 형성하거나, 또는 R^{13} 및 R^{14} 은 그들이 각각 결합된 탄소와 함께 1 또는 2 개의 할로 치환체로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알케닐을 형성하고; R^{15} 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술포닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노, 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개의 치환체로 임의로 치환된다.

[0429] 화학식(II)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R^{13} , R^{14} , 및 R^{15} 은 각각 H이다.

[0430] 화학식(II)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R^{13} 은 H이고, R^{14} 및 R^{15} 중 하나는 H이고 R^{14} 및 R^{15} 중 다른 하나는 디알킬아미노로 치환된 C_1 이고, 더 특히, 디메틸아미노기로 치환된 C_1 이다.

[0431] 화학식(II)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R^{13} 은 할로이고, 특히 F일 수 있고, R^{14} 및 R^{15} 은 각각 H이다.

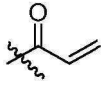
[0432] 화학식(II)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R^{13} 은 H이고, R^{14} 및 R^{15} 중 하나는 H이고 R^{14} 및 R^{15} 중 다른 하나는 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알킬아미노 및 C_{3-6} 시클로알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개의 치환체로 임의로 치환된다. 한 실시양태에서, R^{13} 은 H이고, R^{14} 및 R^{15} 중 하나는 H이고 R^{14} 및 R^{15} 중 다른 하나는 C_{1-6} 알킬아미노 및 C_{3-6} 시클로알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개의 치환체로 치환된 C_1 알킬이다.

[0433] 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R^{19} 은 옥시라닐이다.

[0434] 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R^{19} 은 아지리디닐이다.

- [0435] 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R^{19} 은 적어도 1 개의 할로젠으로 임의로 치환된 시클로프로필이다.
- [0436] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Z^1 은 N이고; Z^2 는 $C(R^{10})$ 또는 $C(-L-R^{10a})$ 이고; Z^3 는 N이고; Y^1 은 존재하지 않고; Y^2 는 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 는 $C(R^3)$ 이고; X는 임의로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n은 0이고; R^3 , R^8 , R^{10} , R^{10a} , 및 L은 각각 독립적으로 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다. 그러한 한 실시양태에서, Z^2 는 $C(R^{10})$ 이고, R^{10} 은 H이다. 또 다른 그러한 실시양태에서, Z^2 는 $C(-L-R^{10a})$ 이고, L은 0이고, R^{10a} 는 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고, 여기서 헤테로시클릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 1 개 이상의 L^d 로 임의로 치환되고, 각 L^d 는 독립적으로 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다. 한 실시양태에서, 각 L^d 는 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0437] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Z^1 은 N이고; Z^2 는 $C(R^{10})$ 또는 $C(-L-R^{10a})$ 이고; Z^3 는 N이고; Y^1 은 존재하지 않고; Y^2 는 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 는 $C(R^3)$ 이고; X는 임의로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n은 0이고; R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{10a} , 및 L은 각각 독립적으로 수소, 할로, C_{3-7} 시클로알킬, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 그러한 한 실시양태에서, Z^2 는 $C(R^{10})$ 이고, R^{10} 은 H이다. 또 다른 그러한 실시양태에서, Z^2 는 $C(-L-R^{10a})$ 이고, L은 0이고, R^{10a} 는 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고, 여기서 헤테로시클릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 독립적으로 1 개 이상의 L^d 로 임의로 치환되고, 각 L^d 는 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다. 한 실시양태에서, 각 L^d 는 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0438] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Z^1 은 $N(R^9)$ 이고; Z^2 는 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 는 N이고; Y^1 은 존재하지 않고; Y^2 는 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 는 $C(R^3)$ 이고; X는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n은 0이고; R^3 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다.
- [0439] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Z^1 은 $N(R^9)$ 이고; Z^2 는 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 는 N이고; Y^1 은 존재하지 않고; Y^2 는 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 는 $C(R^3)$ 이고; X는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n은 0이고; R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 할로, C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0440] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, 여기서 Z^1 은 $N(R^9)$ 이고; Z^2 는 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 는 N이고; Y^1 은 존재하지 않고; Y^2 는 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 는 N이고; X는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n은 0이고; R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같다.
- [0441] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, Z^1 은 $N(R^9)$ 이고; Z^2 는 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 는 N이고; Y^1 은 존재하지 않고; Y^2 는 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 는 N이고; X는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n은 0이고; R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 할로, C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0442] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R^1 , R^2 (존재할 때), R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X, Z^1 , Z^2 , Z^3 , Y^1 , Y^2 , 및 n의 특별한 조합은 다음을 포함한다:

[0443] (i) Z^1 이 N이고; Z^2 가 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 가 N이고; Y^1 이 존재하지 않고; Y^2 가 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 가 $C(R^3)$ 이고; R^3 , R^4 , R^5 , 및 R^{10} 이 각각 수소이고; R^1 및 R^8 이 각각 독립적으로 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같고; X가 임의로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0이고; R^2 가



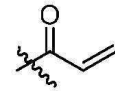
[0444] 인 실시양태;

[0445] (ii) Z^1 이 N이고; Z^2 가 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 가 N이고; Y^1 이 $C(H)(R^6)$ 이고; Y^2 가 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 가 $C(R^3)$ 이고; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , 및 R^{10} 이 각각 수소이고; R^1 이 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같고; X가 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0이고; R^2 가



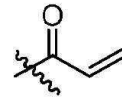
[0446] 인 실시양태;

[0447] (iii) Z^1 이 N이고; Z^2 가 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 가 N이고; Y^1 이 $C(H)(R^6)$ 이고; Y^2 가 $N(R^7)$ 이고; Y^3 가 $C(R^3)$ 이고; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 R^{10} 이 각각 수소이고; R^1 및 R^7 이 각각 독립적으로 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)



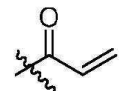
에 대해 정의된 바와 같고; X가 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0이고; R^2 가 인 실시양태;

[0448] (iv) Z^1 이 N이고; Z^2 가 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 가 N이고; Y^1 이 존재하지 않고; Y^2 가 $N(R^7)$ 이고; Y^3 가 $C(R^3)$ 이고; R^3 , R^4 , R^5 , 및 R^{10} 이 각각 수소이고; R^1 및 R^7 이 각각 독립적으로 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대



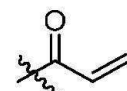
해 정의된 바와 같고; X가 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0이고; R^2 가 인 실시양태;

[0449] (v) Z^1 이 N이고; Z^2 가 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 가 $C(R^{12})$ 이고; Y^1 이 존재하지 않고; Y^2 가 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 가 $C(R^3)$ 이고; R^3 , R^4 , R^5 , 및 R^{10} 이 각각 수소이고; R^1 , R^8 , 및 R^{12} 가 각각 독립적으로 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식



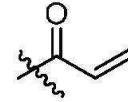
(III)에 대해 정의된 바와 같고; X가 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0이고; R^2 가 인 실시양태;

[0450] (vi) Z^1 이 $S(O)_2$ 이고; Z^2 가 존재하지 않고; Z^3 가 N이고; Y^1 이 존재하지 않고; Y^2 가 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 가 $C(R^3)$ 이고; R^3 , R^4 , 및 R^5 가 각각 수소이고; R^1 및 R^8 이 각각 독립적으로 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)



에 대해 정의된 바와 같고; X가 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0이고; R^2 가 인 실시양태;

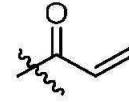
[0451] (vii) Z^1 이 0이고; Z^2 가 존재하지 않고; Z^3 가 N이고; Y^1 이 존재하지 않고; Y^2 가 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 가 $C(R^3)$ 이고; R^3 , R^4 , 및 R^5 가 각각 수소이고; R^1 및 R^8 이 각각 독립적으로 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)



에 대해 정의된 바와 같고; X가 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0이고; R²가 인 실시양태;

[0452]

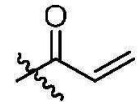
(viii) Z¹이 N(R⁹)이고; Z²가 존재하지 않고; Z³가 N이고; Y¹이 존재하지 않고; Y²가 C(H)(R⁸)이고; Y³가 C(R³)이고; R³, R⁴, 및 R⁵가 각각 수소이고; R¹, R⁸, 및 R⁹이 각각 독립적으로 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학



식(III)에 대해 정의된 바와 같고; X가 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0이고; R²가 인 실시양태;

[0453]

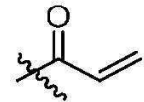
(ix) Z¹이 N이고; Z²가 존재하지 않고; Z³가 N(R¹¹)이고; Y¹이 존재하지 않고; Y²가 C(H)(R⁸)이고; Y³가 C(R³)이고; R³, R⁴, 및 R⁵가 각각 수소이고; R¹, R⁸, 및 R¹¹이 각각 독립적으로 위에서 화학식(I), 화학식(II),



또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같고; X가 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0이고; R²가 인 실시양태;

[0454]

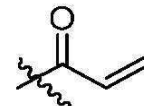
(x) Z¹이 S(O)이고; Z²가 존재하지 않고; Z³가 N이고; Y¹이 존재하지 않고; Y²가 C(H)(R⁸)이고; Y³가 C(R³)이고; R³, R⁴, 및 R⁵가 각각 수소이고; R¹ 및 R⁸이 각각 독립적으로 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)



에 대해 정의된 바와 같고; X가 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0이고; 및 R²가 인 실시양태;

[0455]

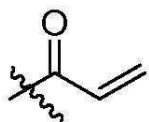
(xi) Z¹이 S이고; Z²가 존재하지 않고; Z³가 N이고; Y¹이 존재하지 않고; Y²가 C(H)(R⁸)이고; Y³가 C(R³)이고; R³, R⁴, 및 R⁵가 각각 수소이고; R¹ 및 R⁸이 각각 독립적으로 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)



에 대해 정의된 바와 같고; X가 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0이고; R²가 인 실시양태;

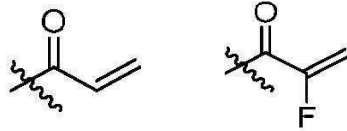
[0456]

(xiii) Z¹이 N(R⁹)이고; Z²가 C(R¹⁰)이고; Z³가 N이고; Y¹이 존재하지 않고; Y²가 C(H)(R⁸)이고; Y³가 N이고; R⁴, R⁵, 및 R⁸이 각각 수소이고; R¹이 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같고; R⁹이 C₁₋₆ 알킬로 치환된 아릴이고; R¹⁰이 옥소이고; X가 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0이고; R²가



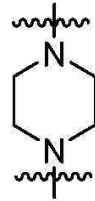
인 실시양태; 및

[0457] (ix) Z^1 이 N이고; Z^2 가 C(-L-R^{10a})이고; Z^3 가 N이고; Y^1 이 존재하지 않고; Y^2 가 C(H)(R⁸)이고; Y^3 가 C(R³)이고; R³, R⁴, R⁵, 및 R⁸이 각각 독립적으로 H 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R¹이 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같고; L이 O이고; R^{10a}가 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고, 여기서 헤테로시클릴알킬 및 헤테로아릴알킬이 독립적으로 1개 이상의 L^d로 임의로 치환되고; L^d가 위에서 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같고; X가 임의로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0이고; R²가



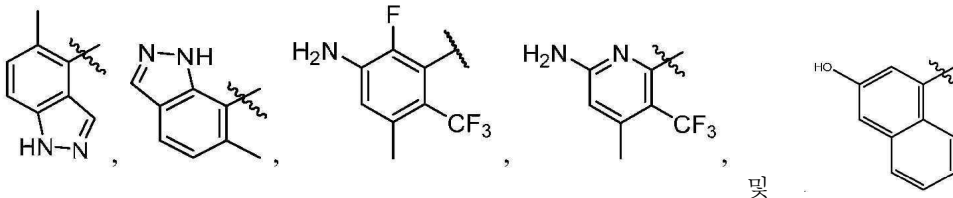
또는 인 실시양태.

[0458] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹, R²(존재할 때), R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², X, Z¹, Z², Z³, Y¹, Y², 및 n의 특별한 조합은



실시양태(i) - (ix) 중 어느 하나를 포함하고, 여기서 X는 이다.

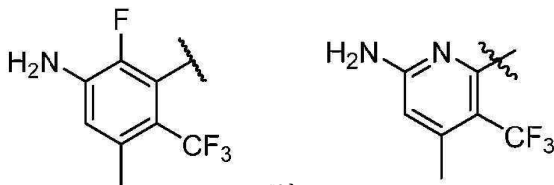
[0459] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, R¹, R²(존재할 때), R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², X, Z¹, Z², Z³, Y¹, Y², 및 n의 특별한 조합은 실시양태(i) - (ix) 중 어느 하나를 포함하고, 여기서 R¹은



[0460] 및

[0461] 로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

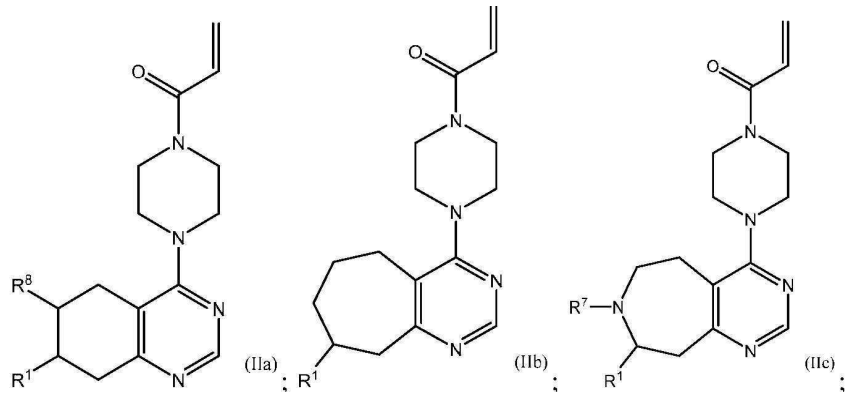
[0462] 화학식(I), 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 또 다른 실시양태에서, R¹은



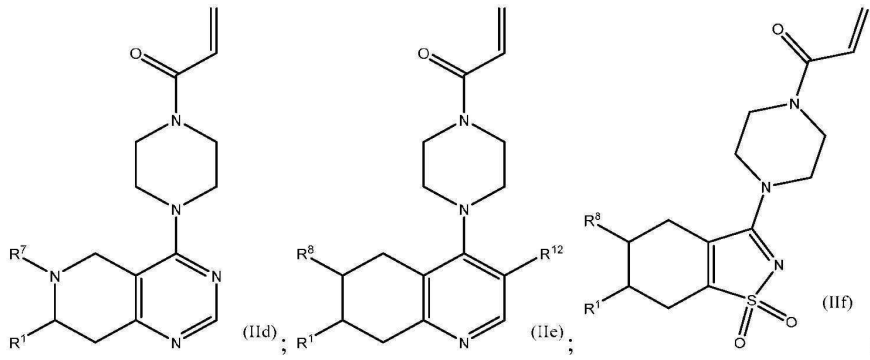
[0463] 또는 이다.

[0464] 화학식(I) 또는 화학식(II)의 일부 실시양태에 따르면, 화합물은

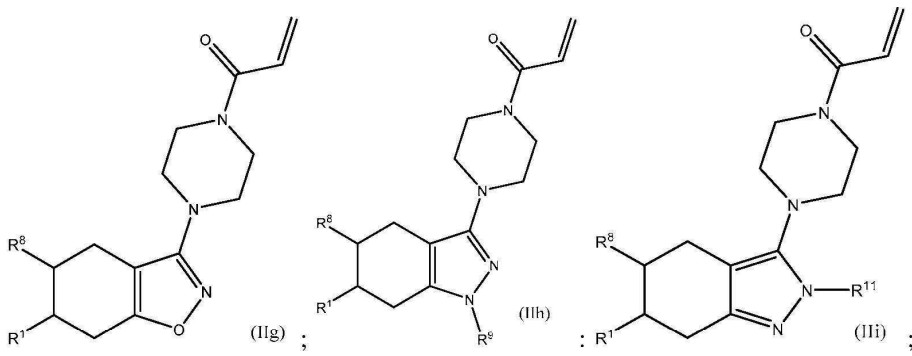
[0465]



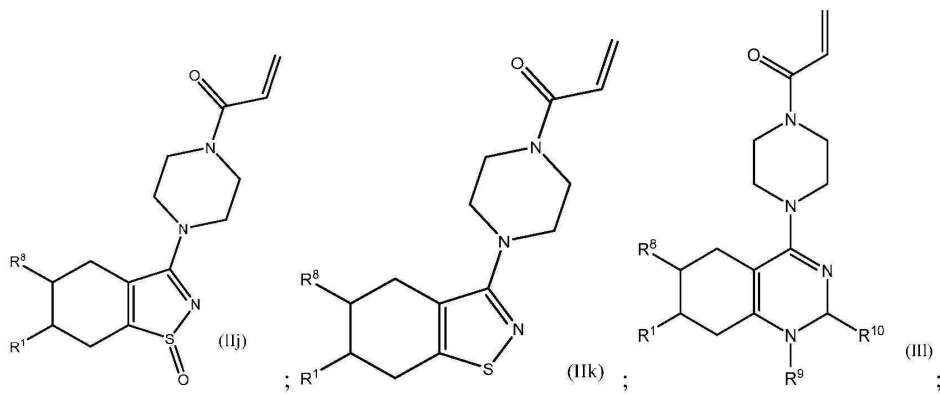
[0466]

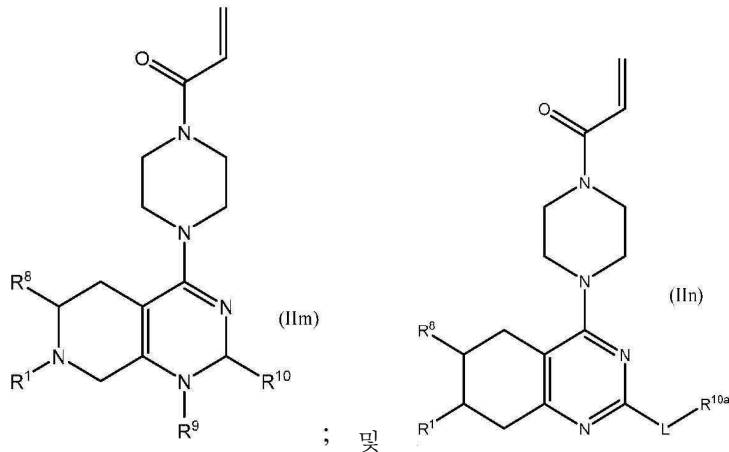


[0467]



[0468]





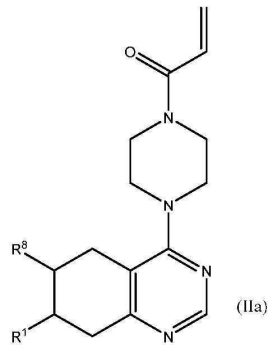
[0469]

[0470]

로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 가지고, 여기서 R^1 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{10a} , R^{11} , R^{12} , 및 L은 각각 독립적으로 위에서 화학식(I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0471]

화학식(I) 또는 화학식(II)의 일부 실시양태에 따르면, 화합물은 화학식(IIa):



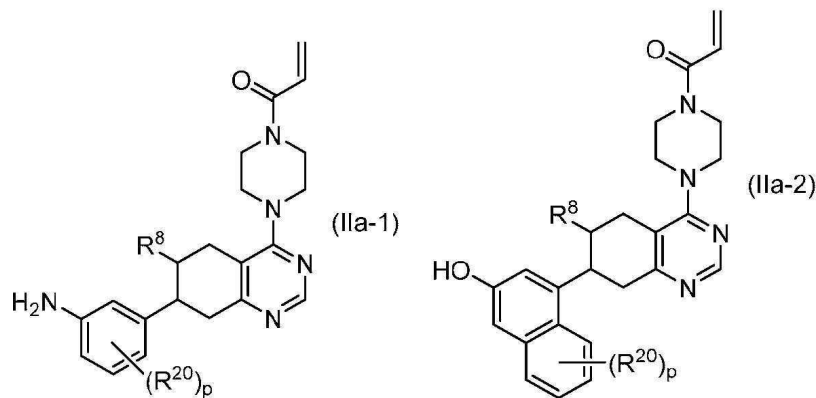
[0472]

[0473]

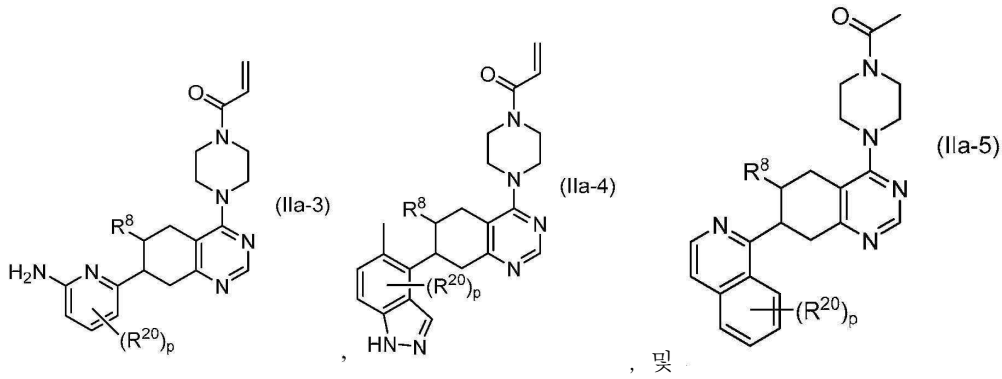
또는 그의 제약학상 허용되는 염을 가지고, 여기서 R^1 및 R^8 는 독립적으로 위에서 화학식(I) 또는 화학식(II)에 대해 정의된 바와 같다.

[0474]

화학식(I) 또는 화학식(II)의 일부 실시양태에 따르면, 화학식(IIa)의 화합물은



[0475]



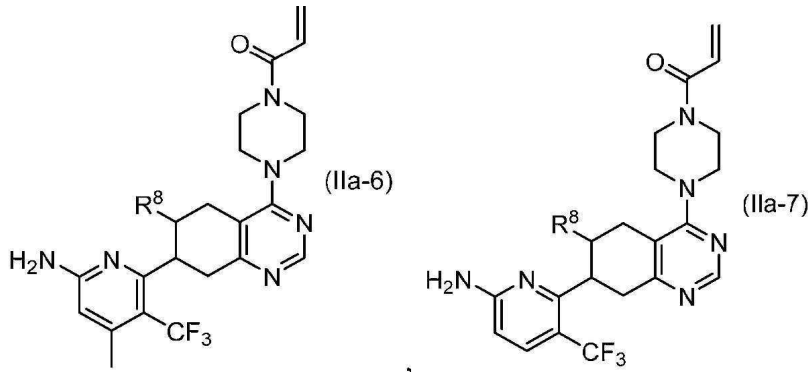
[0476]

[0477]

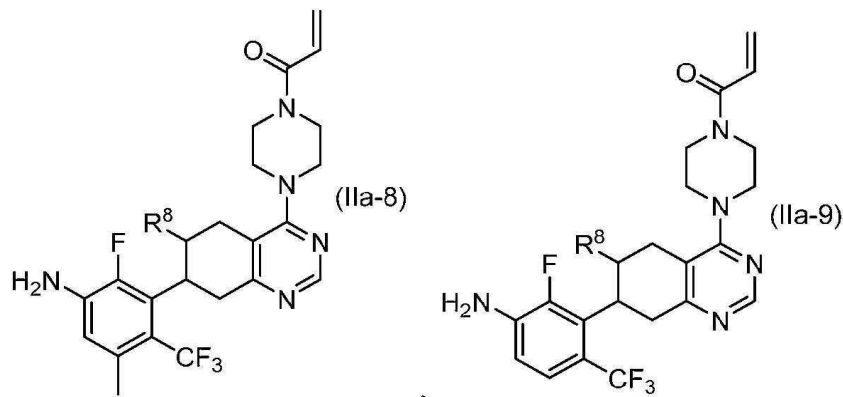
로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 가지고, 여기서 각 R^{20} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 히드록시, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 $-OC(=O)CH=CH_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 각 p 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; R^8 은 위에서 화학식(I) 또는 화학식(II)에 대해 정의된 바와 같다.

[0478]

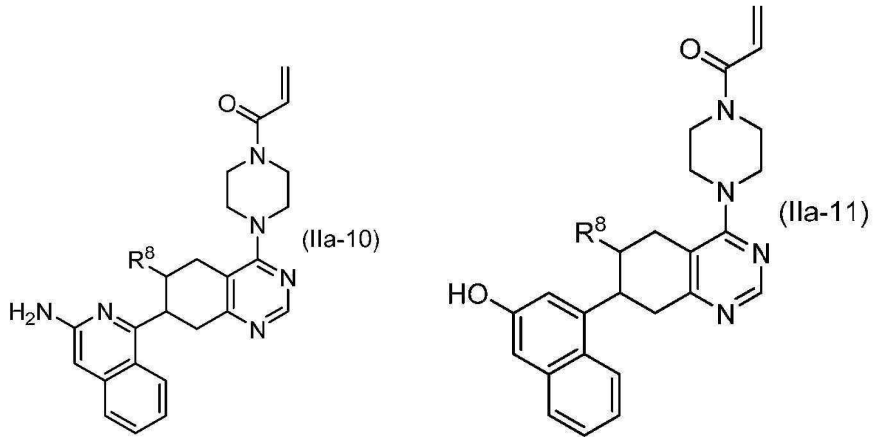
화학식(I) 또는 화학식(II)의 일부 실시양태에 따르면, 화학식(IIa)의 화합물은



[0479]



[0480]

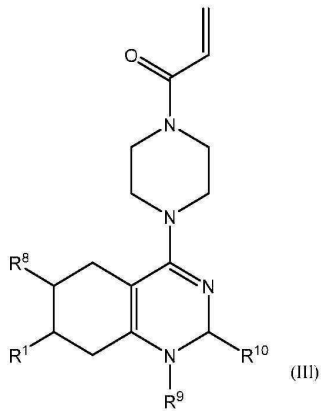


[0481]

및

[0482] 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 가지고, 여기서 R⁸은 위에서 화학식(I) 또는 화학식(II)에 대해 정의된 바와 같다.

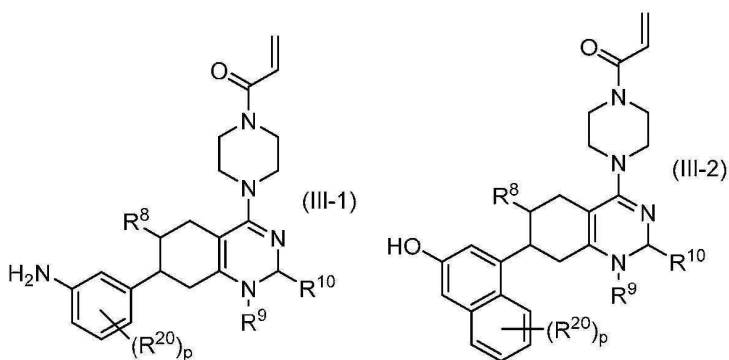
[0483] 화학식(I) 또는 화학식(II)의 일부 실시양태에 따르면, 화합물은 화학식(III):



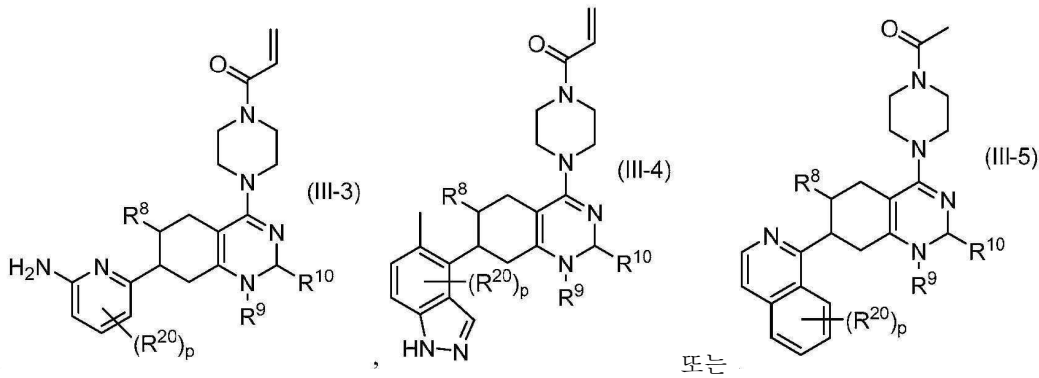
[0484]

[0485] 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 가지고, 여기서 R¹, R⁸, R⁹, 및 R¹⁰은 독립적으로 위에서 화학식(I) 또는 화학식(II)에 대해 정의된 바와 같다.

[0486] 화학식(I) 또는 화학식(II)의 일부 실시양태에 따르면, 화학식(III)의 화합물은



[0487]



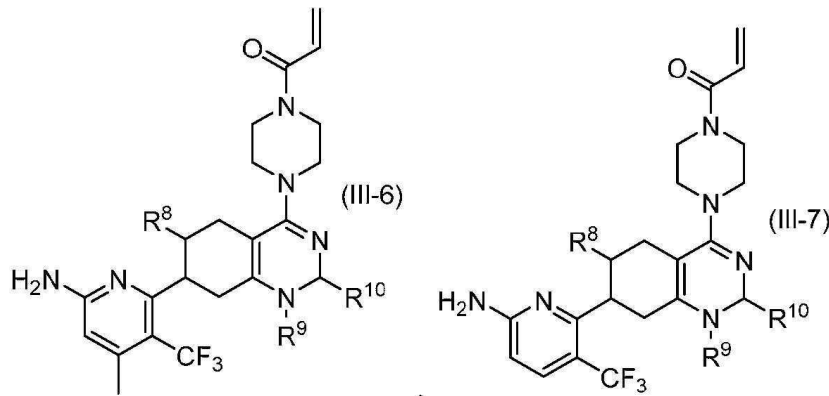
[0488]

[0489]

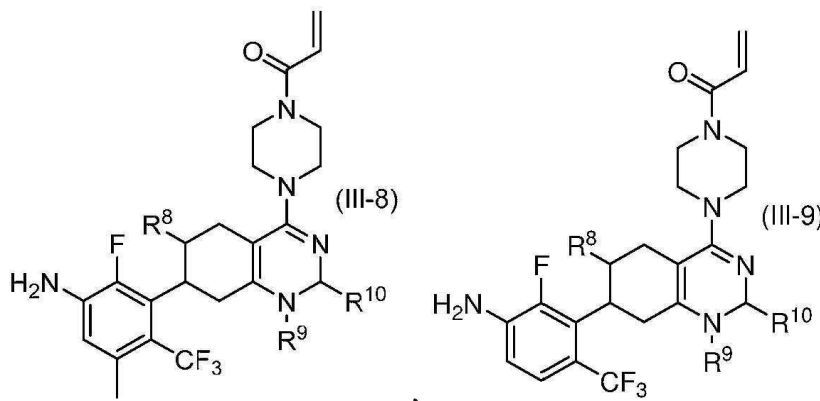
로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 가지고, 여기서 R^{20} 는 C_{1-6} 알킬, NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 히드록시, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 $-OC(=O)CH=CH_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고; p는 0, 1, 2, 3, 또는 4 이고; R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 위에서 화학식(I) 또는 화학식(II)에 대해 정의된 바와 같다.

[0490]

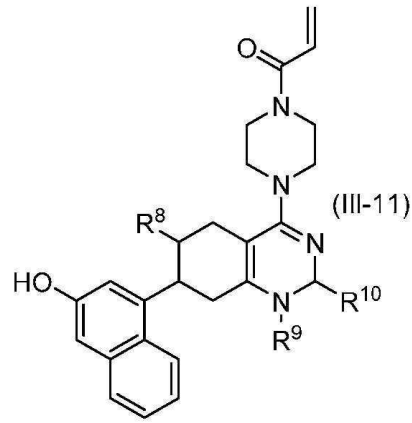
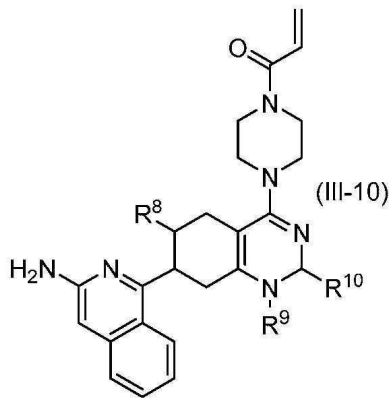
화학식(I) 또는 화학식(II)의 일부 실시양태에 따르면, 화학식(III)의 화합물은



[0491]



[0492]

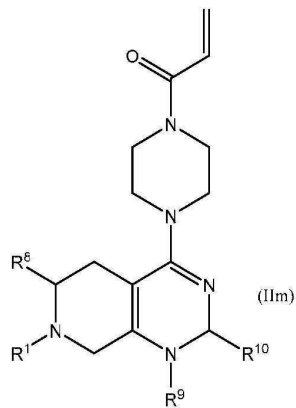


[0493]

및

[0494] 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 가지고, 여기서 R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 위에서 화학식(I) 또는 화학식(II)에 대해 정의된 바와 같다.

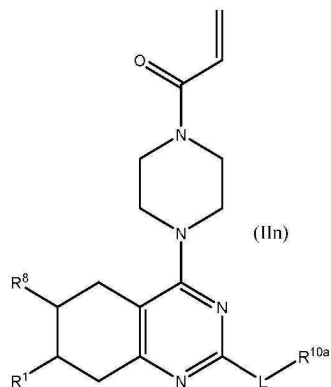
[0495] 화학식(I) 또는 화학식(II)의 일부 실시양태에 따르면, 화합물은 화학식(IIm):



[0496]

[0497] 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 가지고, 여기서 R^1 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 위에서 화학식(I) 또는 화학식(II)에 대해 정의된 바와 같다.

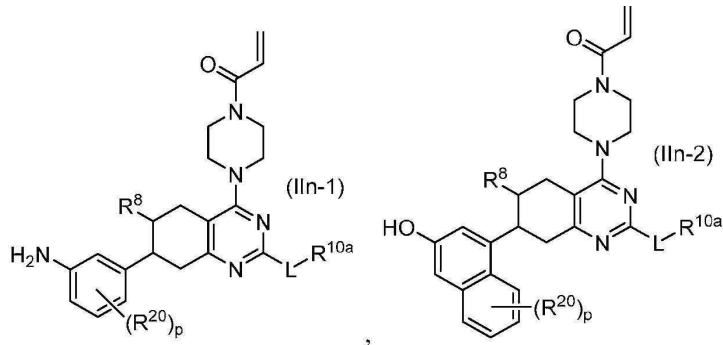
[0498] 화학식(I) 또는 화학식(II)의 일부 실시양태에 따르면, 화합물은 화학식(IIn):



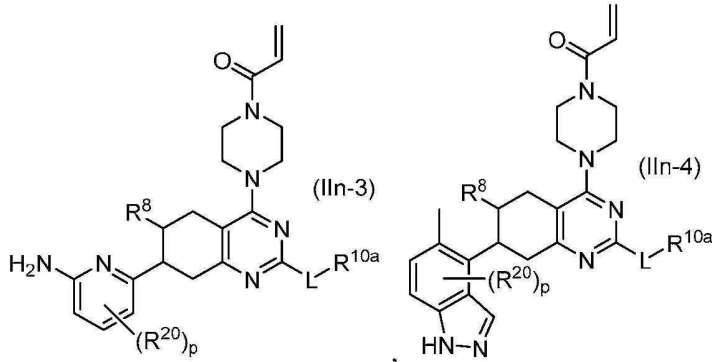
[0499]

[0500] 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 가지고, 여기서 R^1 , R^8 , L, 및 R^{10a} 는 독립적으로 위에서 화학식(I) 또는 화학식(II)에 대해 정의된 바와 같다.

[0501] 화학식(I) 또는 화학식(II)의 일부 실시양태에 따르면, 화학식(IIn)의 화합물은

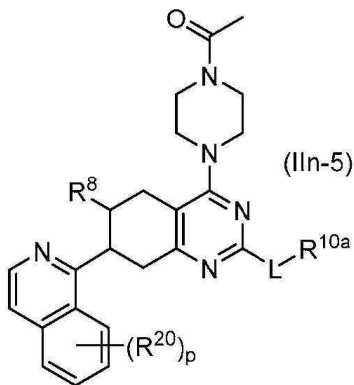


[0502]



[0503]

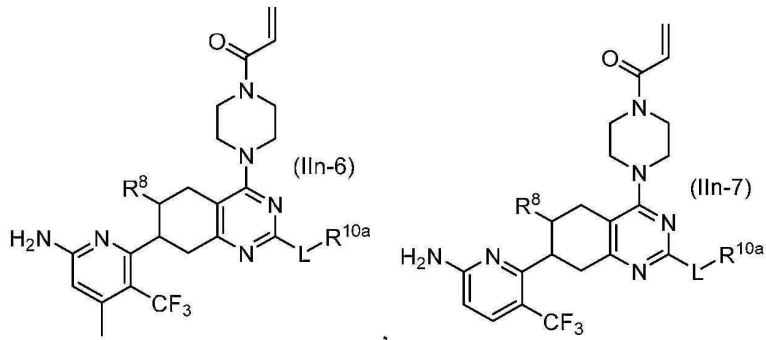
및



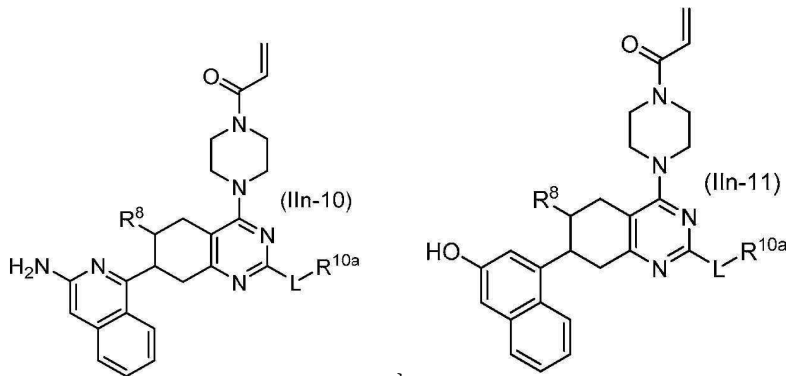
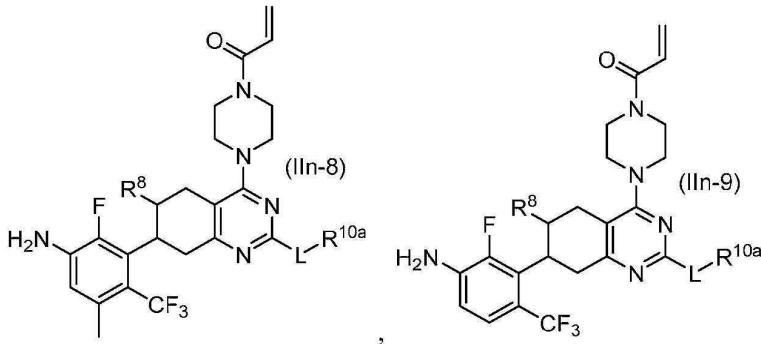
[0504]

[0505] 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 또는 그의 제약화상 허용되는 염을 가지고, 여기서 각 R^{20} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 히드록시, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 $-OC(=O)CH=CH_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 각 p 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; R^8 , L , 및 R^{10a} 는 독립적으로 위에서 화학식(I) 또는 화학식(II)에 대해 정의된 바와 같다.

[0506] 화학식(I) 또는 화학식(II)의 일부 실시양태에 따르면, 화학식(IIIn)의 화합물은



[0507]



[0508]

및

[0509] 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 가지고, 여기서 R^8 , L, 및 R^{10a} 는 독립적으로 위에서 화학식(I) 또는 화학식(II)에 대해 정의된 바와 같다.

[0510] 화학식(I) 또는 화학식(II), 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, 화합물은 화학식(II a)를 가지고, 여기서 R^8 은 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0511] 화학식(I) 또는 화학식(II), 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, 화합물은 화학식(II a)를 가지고, 여기서 R^8 은 H, 메틸, 및 이소프로필로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0512] 화학식(I) 또는 화학식(II), 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, 화합물은 화학식(II l)을 가지고, 여기서 R^8 은 H 및 메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R^9 은 C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴이고; R^{10} 은 옥소이다.

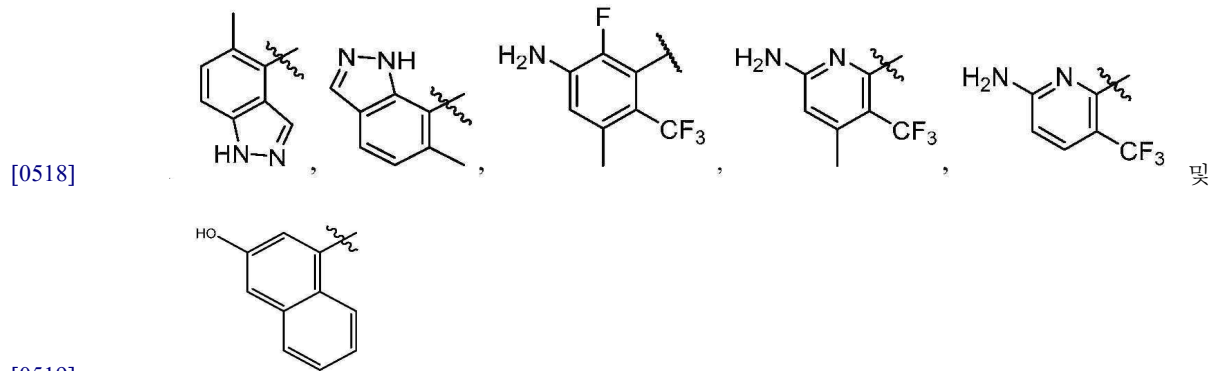
[0513] 화학식(I) 또는 화학식(II), 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, 화합물은 화학식(II l)을 가지고, 여기서 R^8 은 수소이고; R^9 은 C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴이고; R^{10} 은 옥소이다.

[0514] 화학식(I) 또는 화학식(II), 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, 화합물은 화학식(II m)을 가지고, 여기서 R^8 은 H 및 메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R^9 은 C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴이고; R^{10} 은 옥소이다.

[0515] 화학식(I) 또는 화학식(II), 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, 화합물은 화학식(II m)을 가지고, 여기서 R⁸은 수소이고; R⁹은 C₁₋₆ 알킬로 치환된 아릴이고; R¹⁰은 옥소이다.

[0516] 화학식(I) 또는 화학식(II), 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, 화합물은 화학식(II n)을 가지고, 여기서 R⁸은 수소 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고; L은 O이고; R^{10a}는 헤테로시클릴 알킬 및 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴알킬은 1 개 이상의 L^d로 임의로 치환되고, 각 L^d는 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0517] 화학식(I) 또는 화학식(II)의 일부 실시양태에 따르면, 화합물은 화학식(IIa), (IIl), (IIm), 또는 (IIn)을 가지고, 여기서 R¹은



[0519]

[0520] 로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

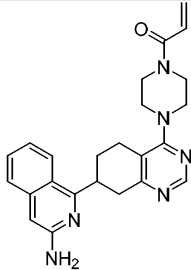
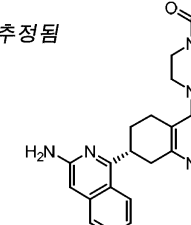
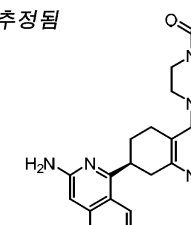
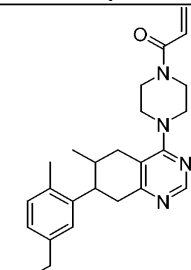
[0521] 화학식(I) 또는 화학식(II), 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 일부 실시양태에 따르면, 화합물은 아래에 나타난 표 1의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0522] [표 1]

[0523] 본 개시물의 전형적인 화합물. 그러한 화합물의 염도 또한 고려된다. 그러한 화합물의 제조에 관해서는 실시예 부분을 참조한다. 실시예에서 명료하게 기술되는 제조 세부사항을 가지지 않는 화합물은 관련 분야에 일반적으로 알려진 방법을 이용해서 본원에 제공된 다른 화합물에 관한 제조 세부사항을 변경함으로써 제조될 수 있다.

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
1		1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	>50 >50	461.2
1a		1-(4-((6R,7S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
1b		1-(4-((6R,7R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
2	<i>라세미</i> 	1-(4-(7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	0.84	403.2

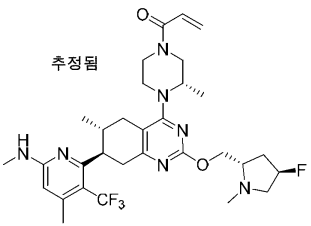
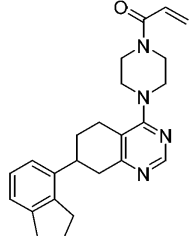
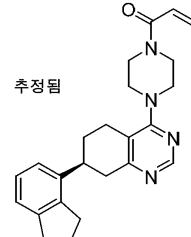
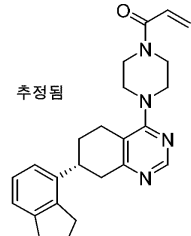
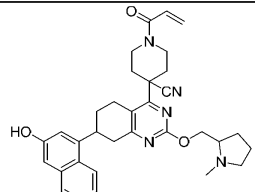
[0524]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
3		1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	>50 0.71	415.0
3a	추정됨 	(R)-1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
3b	추정됨 	(S)-1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
4		1-(4-(7-(5-(히드록시메틸)-2-메틸페닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	>50 0.39	407.2

[0525]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
4a	<p>추정됨</p>	<p>1-(4-((6S,7S)-7-(5-(히드록시메틸)-2-메틸페닐)- 6-메틸-5,6,7,8- 테트라하드로퀴나졸린-4- 일)피페라진-1-일)프로프-2- 엔-1-온</p>		
4b	<p>추정됨</p>	<p>1-[4-[(6R,7R)-7-[5-- (히드록시메틸)-2-메틸페닐]- 6-메틸-5,6,7,8- 테트라하드로퀴나졸린-4- 일]피페라진-1-일]프로프-2- 엔-1-온</p>		
5		<p>1-(4-(2-((4-플루오로-1- 메틸피롤리딘-2-일)메톡시)- 6-메틸-7-(4-메틸-6- (메틸아미노)-3- (트리플루오로메틸)피리딘-2- 일)-5,6,7,8- 테트라하드로퀴나졸린-4-일)- 3-메틸피페라진-1-일)프로프- 2-엔-1-온</p>	<p>>20 0.045</p>	<p>620.3</p>
5a	<p>추정됨</p>	<p>1-[(3S)-4-[(6S,7S)-2- [[(2S,4R)-4-플루오로-1- 메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]- 6-메틸-7-[4-메틸-6- (메틸아미노)-3- (트리플루오로메틸)-2- 피리딘]-5,6,7,8- 테트라하드로퀴나졸린-4-일]- 3-메틸-피페라진-1- 일]프로프-2-엔-1-온</p>		

[0526]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
5b	추정됨 	1-[(3S)-4-[(6R,7R)-2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-7-[4-메틸-6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		
6		1-(4-(7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	2.3 >50	389.2
6a	추정됨 	1-[4-[(7S)-7-인단-4-일-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		
6b	추정됨 	1-[4-[(7R)-7-인단-4-일-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		
7		1-아크릴로일-4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일)피페라진-4-카르보닐	0.087	552.3

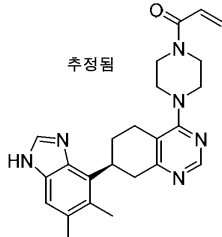
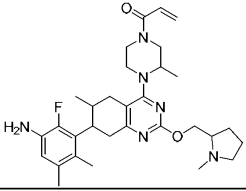
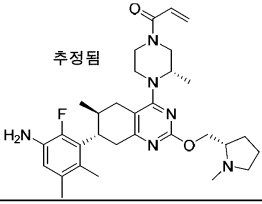
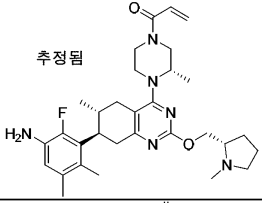
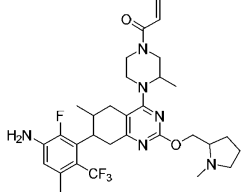
[0527]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
7a		4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-1-프로프-2-에노일-피페리딘-4-카르보닐트릴		
8		1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	3.5 0.045	461.2
8a	추정됨 	1-[4-[(6S,7S)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딘]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		
8b	추정됨 	1-[4-[(6R,7R)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딘]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		
9		1-(4-(7-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	4.2 >50	405.2

[0528]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
9a	추정됨 	(S)-1-(4-(7-(5-메틸-1,3- 디히드로이소벤조푸란-4-일)- 5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일)피페라진-1-일)프로프-2- 엔-1-온		
9b	추정됨 	(R)-1-(4-(7-(5-메틸-1,3- 디히드로이소벤조푸란-4-일)- 5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일)피페라진-1-일)프로프-2- 엔-1-온		
10		1-(4-(7-(5,6-디메틸-1H- 벤조[d]이미다졸-4-일)- 5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일)피페라진-1-일)프로프-2- 엔-1-온	19 0.27	417.3
10a	추정됨 	1-[4-[(7R)-7-(5,6-디메틸- 1H-벤즈이미다졸-4-일)- 5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일]피페라진-1-일]프로프-2- 엔-1-온		

[0529]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
10b	<p>추정됨</p> 	1-[4-[(7S)-7-(5,6-디메틸-1H-벤즈이미다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		
11		1-(4-(7-(3-아미노-2-플루오로-5,6-디메틸페닐)-6-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	1.3 <0.01	551.4
11a	<p>추정됨</p> 	1-[(3S)-4-[(6S,7S)-7-(3-아미노-2-플루오로-5,6-디메틸페닐)-6-메틸-2-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		
11b	<p>추정됨</p> 	1-[(3S)-4-[(6R,7R)-7-(3-아미노-2-플루오로-5,6-디메틸페닐)-6-메틸-2-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		
12		1-(4-(7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	0.61 <0.01	605.4

[0530]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
12a	<p>추정됨</p>	1-((S)-4-((6S,7S)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
12b	<p>추정됨</p>	1-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
13		1-(4-(7-(3-아미노-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	2 0.084	468.2
13a	<p>추정됨</p>	(R)-1-(4-(7-(3-아미노-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
13b	<p>추정됨</p>	(S)-1-(4-(7-(3-아미노-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		

[0531]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
14		tert-부틸 4-(7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-6-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트	>50 >50	949.4
14a	추정됨 	tert-부틸(S)-4-((6R,7R)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트		
14b	추정됨 	tert-부틸(S)-4-((6S,7S)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트		
15		1-(4-(6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	0.068 8.6	417.2
15a	추정됨 	1-[4-[(6R,7R)-6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		

[0532]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
18a		1-(4-(6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
19		(E)-1-(4-(6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-4-(메틸아미노)부트-2-엔-1-온	0.93 >30	460.2
19a		(E)-1-(4-((6R,7R)-6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-4-(메틸아미노)부트-2-엔-1-온		
19b		(E)-1-(4-((6S,7S)-6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-4-(메틸아미노)부트-2-엔-1-온		

[0534]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
20		1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	<0.01 1.4	574.3
20a		1-(4-((6R,7R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
20b		1-(4-((6S,7S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
21		1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	1.1 <0.01	588.4
21a		1-((S)-4-((6S,7S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		

[0535]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
21b	<p>추정됨</p>	1-((S)-4-((6R,7R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)에톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸페페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
22		1-(4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-6-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)에톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸페페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	0.02 <0.01	556.3
22a	<p>추정됨</p>	1-((S)-4-((6S,7S)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)에톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸페페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
22b	<p>추정됨</p>	1-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)에톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸페페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
23		1-(4-(7-(3-아미노-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)에톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸페페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	0.72 <0.01	591.2

[0536]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
23a	<p>추정됨</p>	1-((S)-4-((6S,7S)-7-(3-아미노-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
23b	<p>추정됨</p>	1-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-아미노-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
24		1-(4-(7-(6-아미노-3-시클로프로필-4-메틸피리딘-2-일)-2-((4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	>50 0.021	578.4
24a	<p>추정됨</p>	1-((S)-4-((6S,7S)-7-(6-아미노-3-시클로프로필-4-메틸피리딘-2-일)-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
24b	<p>추정됨</p>	1-((S)-4-((6R,7R)-7-(6-아미노-3-시클로프로필-4-메틸피리딘-2-일)-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		

[0537]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
25		1-(4-(2'-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,7'-퀴나졸린]-4'-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	5.4	454.6
25a		(S)-1-(4-(2'-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,7'-퀴나졸린]-4'-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
26		1-[4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온	0.27 0.18 4.8	447.2
26a		(S)-1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		

[0538]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
26b		(R)-1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
27		1-(4-(7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	0.089 3	464.2
27a	추정됨 	1-[4-[(7S)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		
27b	추정됨 	1-[4-[(7R)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		

[0539]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
28		1-(4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	0.13 <0.01	542.3
28a	추정됨 	1-[(3S)-4-[(7R)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		
28b	추정됨 	1-[(3S)-4-[(7S)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		
29		1-(3-(히드록시메틸)-4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	0.53 <0.01	558.3
29a	추정됨 	1-[(3R)-3-(히드록시메틸)-4-[(7R)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		
29b	추정됨 	1-[(3R)-3-(히드록시메틸)-4-[(7S)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		

[0540]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
30		1-(4-(2-((4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	0.011 1.2	560.3
30a		1-[(3S)-4-[(7S)-2-[[[(2S,4S)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		
30b		1-[(3S)-4-[(7R)-2-[[[(2S,4S)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		
31		1-(4-(2-((4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	<0.01 0.25	560.3
31a		1-[(3S)-4-[(7S)-2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		

[0541]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
31b		1-[(3S)-4-[(7R)-2- [[[(2S,4R)-4-플루오로-1- 메틸-피롤리딘-2- 일]메톡시]-7-(3-히드록시- 1-나프틸)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일]-3-메틸-피페라진-1- 일]프로프-2-엔-1-온		
32		1-(4-(7-(3- 히드록시나프탈렌-1-일)-6- 메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2- 일)메톡시)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일)-3,5-디메틸피페라진-1- 일)프로프-2-엔-1-온	<0.01 0.056	570.3
32a	추정됨 	1-[(3S,5S)-4-[(6R,7R)-7-(3- 히드록시-1-나프틸)-6-메틸- 2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2- 일]메톡시]-5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일]-3,5-디메틸-피페라진-1- 일]프로프-2-엔-1-온		
32b	추정됨 	1-[(3S,5S)-4-[(6S,7S)-7-(3- 히드록시-1-나프틸)-6-메틸- 2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2- 일]메톡시]-5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일]-3,5-디메틸-피페라진-1- 일]프로프-2-엔-1-온		
33		1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3- (트리플루오로메틸)피리딘- 2-일)-6-이소프로필-2-((1- 메틸피롤리딘-2-일)메톡시)- 5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일)-3-메틸피페라진-1- 일)프로프-2-엔-1-온	<0.01 0.3	616.4

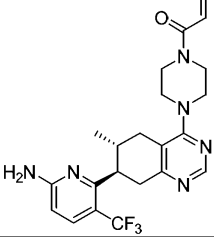
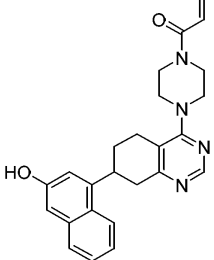
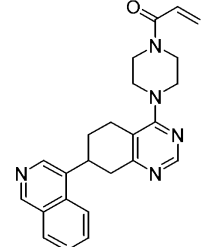
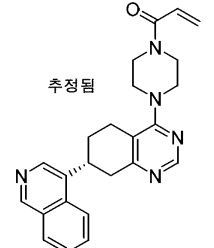
[0542]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
35a	<p>추정됨</p>	<p>2-((R)-1-아크릴로일-4-((6S,7S)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴</p>		
35b	<p>추정됨</p>	<p>2-((R)-1-아크릴로일-4-((6R,7R)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴</p>		
35c	<p>추정됨</p>	<p>2-((S)-1-아크릴로일-4-((6S,7S)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴</p>		
35d	<p>추정됨</p>	<p>2-((S)-1-아크릴로일-4-((6R,7R)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴</p>		

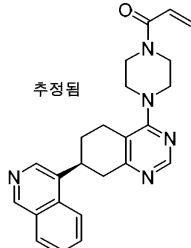
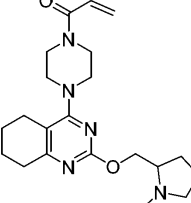
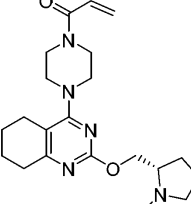
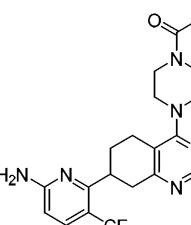
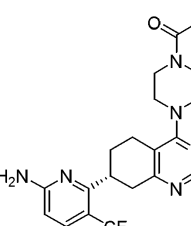
[0545]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
41		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	0.5 <0.01	574.3
41a		1-((S)-4-((6S,7S)-7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
41b		1-((S)-4-((6R,7R)-7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
42		1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	2.7 0.067	447.2
42a		1-(4-((6S,7S)-7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		

[0550]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
42b		1-(4-((6R, 7R)-7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
43		1-[4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온	0.2	415.2
44		1-(4-(7-(이소퀴놀린-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	>50 8.7	400.3
44a	추정됨 	1-[4-[(7R)-7-(4-이소퀴놀린)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		

[0551]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
44b	추정됨 	1-[4-[(7S)-7-(4- 이소퀴놀릴)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일]피페라진-1-일]프로프-2- 엔-1-온		
45		1-(4-(2-((1-메틸피롤리딘-2- 일)메톡시)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일)피페라진-1-일)프로프-2- 엔-1-온	>50	386.3
45a		1-[4-[2-[[2S)-1- 메틸피롤리딘-2-일]메톡시]- 5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일]피페라진-1-일]프로프-2- 엔-1-온		
46		1-(4-(7-(6-아미노-3- (트리플루오로메틸)피리딘-2- 일)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일)피페라진-1-일)프로프-2- 엔-1-온	2 0.23	433.2
46a		(R)-1-(4-(7-(6-아미노-3- (트리플루오로메틸)피리딘-2- 일)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일)피페라진-1-일)프로프-2- 엔-1-온		

[0552]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
46b		(S)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온		
47		2-(1-(2-플루오로아크릴로일)-4-(2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(1-나프틸)-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴	0.15 1.5 0.13 <0.01	569.2
47a	피크 1 	2-[1-(2-플루오로프로프-2-에노일)-4-[2-[[2S]-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(1-나프틸)-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일]피페라진-2-일]아세트니트릴		
47b	피크 2 	2-[1-(2-플루오로프로프-2-에노일)-4-[2-[[2S]-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(1-나프틸)-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일]피페라진-2-일]아세트니트릴		

[0553]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
47c	<p>피크 3</p>	2-[1-(2-플루오로프로프-2-에노일)-4-[2-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-2-일]아세트니트릴		
47d	<p>피크 4</p>	2-((2S)-1-(2-플루오로아크릴로일)-4-(2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일]아세트니트릴		
48		(E)-2-(1-(4-(비시클로[1.1.1]헵탄-1-일아미노)부트-2-에노일)-4-(2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴	0.011	646.4
48a		2-((2S)-1-((E)-4-(비시클로[1.1.1]헵탄-1-일아미노)부트-2-에노일)-4-(2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴		

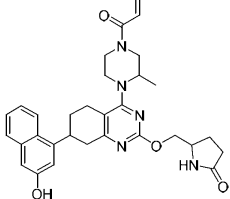
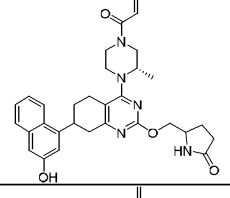
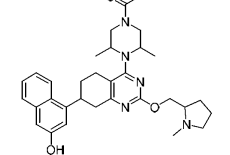
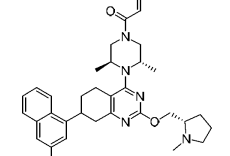
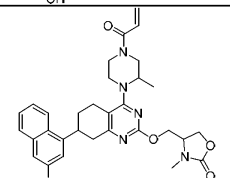
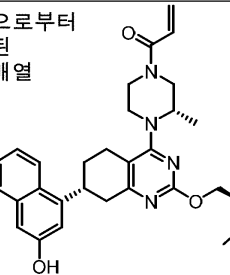
[0554]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
49		1-(4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	0.023	528.3
49a		1-[4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온		
50		4-(4-(4-아크릴로일피페라진-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-일 아크릴레이트	0.16	582.3
50a		4-(4-(4-아크릴로일피페라진-1-일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-일 아크릴레이트		
51		1-[7-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[(1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]프로프-2-엔-1-온	0.046	568.3

[0555]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
52		1-(4-(7-(3- 히드록시나프탈렌-1-일)-2- (2-(1-메틸피롤리딘-2- 일)에톡시)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일)피페라진-1-일)프로프-2- 엔-1-온	0.051	542.3
52a		1-(4-(7-(3- 히드록시나프탈렌-1-일)-2- (2-((S)-1-메틸피롤리딘-2- 일)에톡시)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일)피페라진-1-일)프로프-2- 엔-1-온		
53		1-(4-(7-(3- 히드록시나프탈렌-1-일)-2- (3-모르폴리노프로폭시)- 5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4-일)- 3-메틸피페라진-1-일)프로프- 2-엔-1-온	0.022	572.3
53a		1-((3S)-4-(7-(3- 히드록시나프탈렌-1-일)-2- (3-모르폴리노프로폭시)- 5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4-일)- 3-메틸피페라진-1-일)프로프- 2-엔-1-온		
54		1-(4-(7-(3- 히드록시나프탈렌-1-일)-2- (1-메틸-1H-이미다졸-4- 일)에톡시)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4-일)- 3-메틸피페라진-1-일)프로프- 2-엔-1-온	0.47	539.3
54a		1-((1S)-4-(7-(3- 히드록시나프탈렌-1-일)-2- (1-메틸-1H-이미다졸-4- 일)에톡시)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4-일)- 3-메틸피페라진-1-일)프로프- 2-엔-1-온		

[0556]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
55		5-(((4-(4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-2-일)옥시)메틸)피롤리딘-2-온	1.4	542.3
55a		5-(((4-((S)-4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-2-일)옥시)메틸)피롤리딘-2-온		
56		1-(4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-올	0.073	556.4
56a		1-(4-(3S,5S)-4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-올		
57		4-(((4-(4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-2-일)옥시)메틸)-3-메틸옥사졸리딘-2-온	20 14 0.053 0.045	558.3
57a	효력으로부터 추정된 위치배열 	(S)-4-(((R)-4-((S)-4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-2-일)옥시)메틸)-3-메틸옥사졸리딘-2-온		

[0557]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
57b	<p>효력으로부터 추정된 위치배열</p>	<p>(R)-4-(((R)-4-((S)-4- 아크릴로일-2-메틸피페라진- 1-일)-7-(3- 히드록시나프탈렌-1-일)- 5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-2- 일)옥시)메틸-3- 메틸옥사졸리딘-2-온</p>		
57c	<p>효력으로부터 추정된 위치배열</p>	<p>(R)-4-(((S)-4-((S)-4- 아크릴로일-2-메틸피페라진- 1-일)-7-(3- 히드록시나프탈렌-1-일)- 5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-2- 일)옥시)메틸-3- 메틸옥사졸리딘-2-온</p>		
57d	<p>효력으로부터 추정된 위치배열</p>	<p>(S)-4-(((S)-4-((S)-4- 아크릴로일-2-메틸피페라진- 1-일)-7-(3- 히드록시나프탈렌-1-일)- 5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-2- 일)옥시)메틸-3- 메틸옥사졸리딘-2-온</p>		
58		<p>2-(1-아크릴로일-4-(7-(3- 히드록시나프탈렌-1-일)-2- ((1-메틸피롤리딘-2- 일)메톡시)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일)피페라진-2- 일)아세토니트릴</p>	<p>0.028 0.13 0.029 0.024 0.029</p>	567.3

[0558]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
58a		2-(1-아크릴로일-4-(7-(3- 히드록시나프탈렌-1-일)-2- ((S)-1-메틸피롤리딘-2- 일)메톡시)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일)피페라진-2- 일)아세트니트릴		
58b		2-((S)-1-아크릴로일-4-((S)- 7-(3-히드록시나프탈렌-1- 일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘- 2-일)메톡시)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일)피페라진-2- 일)아세트니트릴		
58c		2-((R)-1-아크릴로일-4-((S)- 7-(3-히드록시나프탈렌-1- 일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘- 2-일)메톡시)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일)피페라진-2- 일)아세트니트릴		
58d		2-((S)-1-아크릴로일-4-((R)- 7-(3-히드록시나프탈렌-1- 일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘- 2-일)메톡시)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일)피페라진-2- 일)아세트니트릴		
58e		2-((R)-1-아크릴로일-4-((R)- 7-(3-히드록시나프탈렌-1- 일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘- 2-일)메톡시)-5,6,7,8- 테트라히드로퀴나졸린-4- 일)피페라진-2- 일)아세트니트릴		

[0559]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
59		4-(4-(4-아크릴로일-3-(시아노메틸)피페라진-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-일 아크릴레이트	0.25	621.3
59a		4-(4-(4-아크릴로일-3-(시아노메틸)피페라진-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-일 아크릴레이트		
60		2-(4-아크릴로일-1-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴	0.026	567.3
61		2-(1-(2-플루오로아크릴로일)-4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴	0.038 0.64 0.083 0.028 0.09	585.3
61a		2-(1-(2-플루오로아크릴로일)-4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴		

[0560]

화합물 번호	구조	명칭	IC50	LCMS (M+H) ⁺
61b		2-((R)-1-(2-플루오로아크릴로일)-4-((S)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴		
61c		2-((S)-1-(2-플루오로아크릴로일)-4-((S)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴		
61d		2-((R)-1-(2-플루오로아크릴로일)-4-((R)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴		
61e		2-((S)-1-(2-플루오로아크릴로일)-4-((R)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴		
62		(E)-2-(1-(4-플루오로부트-2-에노일)-4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴	0.018 0.18 0.073 <0.01 0.66	599.3

[0561]

코.(Aldrich Chemical Co.)로부터 입수가가능하거나, 또는 참고문헌, 예컨대 [Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, vol. 1-21]; [R. C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd edition Wiley-VCH, New York 1999]; [*Comprehensive Organic Synthesis*, B. Trost and I. Fleming(Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991]; [*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky 및 C. W. Rees(Eds.) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9]; [*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky and C. W. Rees(Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11]; 및 [*Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, vol. 1-40]에 제시된 절차를 따라서 관련 분야의 숙련된 자에게 알려진 방법으로 제조된다. 다음 합성 반응식은 본 발명의 화합물이 합성될 수 있는 일부 방법을 예시하는 것일 뿐이고, 이 합성 반응식에 다양한 변경이 행해질 수 있고 본원에 함유된 개시물에 관련된 분야의 숙련된 자에게 제안될 것이다.

- [0566] 예시 목적으로, 하기 반응식은 본 발명의 화합물 뿐만 아니라 핵심적인 중간체를 합성하기 위한 경로를 제공한다. 개개의 반응 단계의 더 상세한 설명을 위해서는, 하기 실시예 부분을 참조한다. 관련 분야의 숙련된 자는 다른 합성 경로가 이용될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일부 특정 출발 물질 및 시약이 반응식에 묘사되고 아래에서 논의되긴 하지만, 다른 출발 물질 및 시약으로 대체해서 다양한 유도체 또는 반응 조건을 제공할 수 있다. 추가로, 아래에 기술되는 방법에 의해 제조되는 화합물 중 많은 것이 관련 분야의 숙련된 자에게 잘 알려진 통상적인 화학을 이용해서 본 개시물에 비추어 추가로 변경될 수 있다.
- [0567] 합성 반응식의 출발 물질 및 중간체는 요망되는 경우 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 통상적인 기술을 이용해서 분리되고 정제될 수 있다. 그러한 물질은 물리 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함해서 통상적인 수단을 이용하여 특징화될 수 있다.
- [0568] 반대로 명시되지 않는다면, 본원에 기술된 반응은 바람직하게는 불활성 분위기 하에 대기압에서 약 -78 °C 내지 약 150 °C, 더 바람직하게는 약 0 °C 내지 약 125 °C의 반응 온도 범위에서, 가장 바람직하게는 및 편리하게는 약 실온(또는 주위 온도), 또는 약 20 °C에서 수행된다.
- [0569] 하기 반응식에서 일부 화합물이 일반화된 치환체로 묘사되지만; 관련 분야의 숙련된 자는 치환체의 성질을 변화시켜서 본 발명에서 고려되는 다양한 화합물을 제공할 수 있다는 것을 즉시 이해할 것이다. 게다가, 반응 조건은 전형적인 것이고, 대안적인 조건이 잘 알려져 있다. 하기 예에서의 반응 순서가 청구범위에 제시된 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0570] RAS 억제제를 이용한 처치 방법 및 RAS 억제제의 용도
- [0571] 본 개시물의 화합물은 Ras 억제제로서 유용하다. 한 양태에서, 본 개시물의 화합물은 K-Ras 억제제로서 유용하다. 또 다른 양태에서, 본 개시물의 화합물은 N-Ras 억제제로서 유용하다. 또 다른 양태에서, 본 개시물의 화합물은 H-Ras 억제제로서 유용하다. 따라서, 한 실시양태에서는 세포, 예컨대 생체의 세포와 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학적 허용되는 염을 접촉시켜서 세포에서 Ras 활성화(예를 들어, K-Ras, H-Ras 및/또는 N-Ras 활성화)를 억제하는 방법이 제공된다.
- [0572] 추가로, 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학적 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 환자에게서 Ras(예를 들어, K-Ras, H-Ras, 및/또는 N-Ras)의 억제에 반응하는 질환 또는 병태를 예방하거나, 처치하거나, 또는 그의 심도를 완화시키는 방법이 제공된다.
- [0573] 한 양태에서, 본 개시물은 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학적 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 환자에게서 K-Ras의 억제에 반응하는 질환 또는 병태를 예방하거나, 처치하거나, 또는 그의 심도를 완화시키는 방법에 관한 것이다.
- [0574] 한 양태에서, 본 개시물은 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학적 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 환자에게서 H-Ras의 억제에 반응하는 질환 또는 병태를 예방하거나, 처치하거나, 또는 그의 심도를 완화시키는 방법에 관한 것이다.
- [0575] 한 양태에서, 본 개시물은 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학적 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 환자에게서 N-Ras의 억제에 반응하는 질환 또는 병태를 예방하거나, 처치하거나, 또는 그의 심도를 완화시키는 방법에 관한 것이다.
- [0576] 또한, 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학적 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 환자에게서 암을 처치하는 방법이 제공된다.

- [0577] 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 치료를 필요로 하는 환자에게서 Ras(예를 들어, K-Ras, H-Ras, 및/또는 N-Ras)를 억제하는 방법이 제공된다.
- [0578] 한 양태에서, 본 개시물은 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 치료를 필요로 하는 환자에게서 K-Ras를 억제하는 방법에 관한 것이다.
- [0579] 한 양태에서, 본 개시물은 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 치료를 필요로 하는 환자에게서 H-Ras를 억제하는 방법에 관한 것이다.
- [0580] 한 양태에서, 본 개시물은 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 치료를 필요로 하는 환자에게서 N-Ras를 억제하는 방법에 관한 것이다.
- [0581] 또한, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 및 제약학상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 포함해서 본 발명의 화합물은 본원에 기술된 방법에 이용될 수 있다.
- [0582] 본 개시물의 실시양태는 세포와 치료적 유효량의 하나 이상의 본원에 개시된 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 접촉시키는 것을 포함하는 Ras-매개 세포 신호전달을 억제하는 방법을 제공한다. Ras-매개 신호 전달의 억제는 관련 분야에 알려진 폭넓은 다양한 방법에 의해 평가되고 입증될 수 있다. 비제한적인 예는 (a) Ras의 GTP아제 활성의 감소; (b) GTP 결합 친화도의 감소 또는 GDP 결합 친화도의 증가; (c) GTP의 K 오프(off)의 증가 또는 GDP의 K 오프의 감소; (d) Ras 경로의 하류에서 신호 전달 분자 수준의 감소, 예컨대 pMEK 수준의 감소; 및/또는 (e) Raf를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하류 신호전달 분자와 Ras 복합체의 결합의 감소를 나타내는 것을 포함한다. 키트 및 상업적으로 입수가 가능한 분석이 상기한 것 중 하나 이상을 결정하는 데 이용될 수 있다.
- [0583] 또한 실시양태는 G12C K-Ras 돌연변이, G12C H-Ras 돌연변이 및/또는 G12C N-Ras 돌연변이가 연루된 병태(예를 들어, 암)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 질환 병태를 치료하는 데 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물을 이용하는 방법을 제공한다.
- [0584] 일부 실시양태에서, 본 발명은 대상체가 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 돌연변이를 가지는지 결정하고, 대상체가 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 돌연변이를 가지는 것으로 결정되면, 대상체에게 치료적 유효량의 적어도 하나의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 필요로 하는 대상체에게서 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0585] K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 돌연변이는 또한 혈액 악성종양(예를 들어, 혈액, 골수, 및/또는 림프절에 발생하는 암)에서 확인되었다. 따라서, 일부 실시양태는 혈액 악성종양의 치료를 필요로 하는 환자에게 개시된 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 (예를 들어, 제약 조성물 형태로) 투여하는 것에 관한 것이다. 그러한 악성종양은 백혈병 및 림프종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물은 급성 림프모구 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 단핵구성 백혈병(AMoL) 및/또는 다른 백혈병 같은 질환의 치료에 이용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염은 림프종, 예컨대 호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종의 아형의 치료에 유용하다.
- [0586] 종양 또는 암이 G12C K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 돌연변이를 포함하는지 결정하는 것은 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 평가함으로써, K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 단백질의 아미노산 서열을 평가함으로써, 또는 추정 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 돌연변이 단백질의 특징을 평가함으로써 착수될 수 있다. 야생형 사람 K-Ras(예를 들어, 수탁 번호 NP203524), H-Ras(예를 들어, 수탁 번호 NP001123914) 및 N-Ras(예를 들어, 수탁 번호 NP002515)의 서열은 관련 분야에 알려져 있다.
- [0587] K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 뉴클레오티드 서열에서의 돌연변이를 검출하는 방법은 관련 분야의 숙련된 자에게 알려져 있다. 이 방법은 중합효소 연쇄 반응 - 제한효소 절편 길이 다형성(PCR-RFLP) 분석, 중합효소 연쇄 반응 - 단일가닥 입체형태 다형성(PCR-SSCP) 분석, 실시간 PCR 분석, PCR 시퀀싱, 돌연변이 대립유전자-특이적 PCR 증폭(MASA) 분석, 직접 시퀀싱, 프라이머 연장 반응, 전기영동, 올리고뉴클레오티드 리게이션(ligation) 분석, 혼성화 분석, TaqMan 분석, SNP 유전형 분석, 고해상도 용융 분석 및 마이크로어레이 분석을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서는, 시료가 실시간 PCR에 의해 G12C K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 돌연변이에 관해 평가된다. 실시간 PCR에서는, K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 돌연변이에 특이적인 형광 프로브가 이용된

다. 돌연변이가 존재할 때는, 프로브가 결합하여 형광이 검출된다. 일부 실시양태에서는, K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 돌연변이가 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 유전자에서 특이적 영역(예를 들어, 엑손 2 및/또는 엑손 3)의 직접 시퀀싱 방법을 이용해서 확인된다. 이 기술은 시퀀싱되는 영역에서 모든 가능한 돌연변이를 확인할 것이다.

[0588] K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 단백질에서의 돌연변이를 검출하는 방법은 관련 분야의 숙련된 자에게 알려져 있다. 이 방법은 돌연변이 단백질에 특이적인 결합제(예를 들어, 항체)를 이용한 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 돌연변이 검출, 단백질 전기영동 및 웨스턴 블롯팅, 및 직접 펩티드 시퀀싱을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 종양 또는 암이 G12C K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras 돌연변이를 포함하는지 결정하는 방법은 다양한 시료를 이용할 수 있다. 일부 실시양태에서는, 시료가 종양 또는 암을 가지는 대상체로부터 채취된다. 일부 실시양태에서는, 시료가 신선한 종양/암 시료이다. 일부 실시양태에서는, 시료가 냉동된 종양/암 시료이다. 일부 실시양태에서는, 시료가 포르말린-고정 파라핀-포매 시료이다. 일부 실시양태에서는, 시료가 세포 용해물로 가공된다. 일부 실시양태에서는, 시료가 DNA 또는 RNA로 가공된다.

[0589] 또한 실시양태는 포유동물에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 포유동물에게서 과증식성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 암, 예컨대 급성 골수성 백혈병, 청소년 암, 소아 부신피질 암종, AIDS-관련 암(예를 들어, 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 비전형성 기형 횡문근양 종양, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌관 교종, 뇌 종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 배아 종양, 생식세포 종양, 원발성 림프종, 자궁경부암, 소아암, 척삭종, 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 장애, 결장암, 대장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 간외 관상피내암종(DCIS), 배아 종양, CNS 암, 자궁내막암, 뇌실막세포종, 식도암, 비강신경세포종, 유인 육종, 두개의 생식세포 종양, 생식샘의 생식세포 종양, 안암, 골의 섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 간질 종양(GIST), 생식세포 종양, 임신성 영양막 종양, 모상 세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안구내 흑색종, 도세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장암, 후두암, 순 및 구강암, 소엽상피내암종(LCIS), 폐암, 림프종, 잠복 원발 전이성 편평 경부암, 정중선 관 암종, 입암(mouth cancer), 다발성 내분비 선종 증후군, 다발성 골수종/형질세포 신생물, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 다발성 골수종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 골 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암(NSCLC), 구강암, 구인두암, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐 모세포종, 원발 중추신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 이행 세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행 세포암, 영양막 종양, 소아 회귀암, 요도암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 또는 바이러스에 의해 유발된 암의 치료에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 비암 과증식성 장애, 예컨대 피부의 양성 과다형성(예를 들어, 건선), 재협착, 또는 양성 전립선 비대증(BPH)의 치료에 관한 것이다.

[0590] 일부 특정 실시양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염(또는 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물)을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 폐암 치료 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 폐암은 비소세포 폐 암종(NSCLC), 예를 들어 선암종, 편평세포 폐 암종 또는 대세포 폐 암종이다. 다른 실시양태에서, 폐암은 소세포 폐 암종이다. 개시된 화합물로 치료될 수 있는 다른 폐암은 샘 종양, 카르시노이드 종양 및 미분화된 암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0591] 한 실시양태에서, 본 발명은 개체가 종양에서의 K-Ras, H-Ras, 또는 N-Ras 단백질에서 G12C 돌연변이를 갖는 종양을 가지는지 결정하고, 개체가 그 돌연변이를 갖는 종양을 가지면, 치료적 유효량의 본원에 기술된 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 필요로 하는 개체에게서 종양-불문 암 치료 방법을 제공한다. 본원에서 사용되는 바와 같이 "종양-불문"은 종양 유형과 상관없이 본원에 기술된 화합물 또는 제약학상 허용되는 염으로 치료될 수 있는 특이적 유전자 돌연변이 또는 공통 생물학적 표지자를 갖는 암(종양)을 지칭한다. 따라서, 한 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염은 G12C 돌연변이를 포함하는 임의의 암을 갖는 본원에 기술된 개체에게 투여될 수 있다.

[0592] 일부 실시양태에서, 본 발명은 세포와 상기 세포에서의 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 접촉시킴으로써 세포에서의 K-Ras, H-Ras, 또는 N-Ras G12C 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 조직과 상기 조직에서의 K-

Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 접촉시킴으로써 조직에서의 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 유기체와 상기 유기체에서의 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 접촉시킴으로써 유기체에서의 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 동물과 상기 동물에서의 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 접촉시킴으로써 동물에서의 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 포유동물과 상기 포유동물에서의 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 접촉시킴으로써 포유동물에서의 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 사람과 상기 사람에서의 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 접촉시킴으로써 사람에서의 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 그러한 처치를 필요로 하는 대상체에게서 K-Ras, H-Ras 또는 N-Ras G12C 활성에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0593] 일부 실시양태에서, 본 발명은 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체는 사람이다. 일부 실시양태에서, 투여는 경구 경로에 의한다. 일부 실시양태에서, 투여는 주사에 의한다. 일부 실시양태에서, 암은 K-Ras G12C, H-Ras G12C 또는 N-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시양태에서, 암은 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시양태에서, 암은 혈액암, 췌장암, MYH 관련 용종증, 대장암 또는 폐암이다. 일부 실시양태에서, 암은 폐 선암종이다.

[0594] 일부 실시양태에서, 본 발명은 돌연변이 단백질과 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 반응시키는 것을 포함하는 K-Ras G12C, H-Ras G12C 및 N-Ras G12C로 이루어지는 군으로부터 선택되는 돌연변이 단백질의 활성 조절 방법을 제공한다.

[0595] 일부 실시양태에서, 본 발명은 세포 군집과 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 접촉시키는 것을 포함하는 세포 군집의 증식 억제 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 증식 억제는 세포 군집의 세포 생존률 감소로 측정된다.

[0596] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체가 돌연변이를 가지는지 결정하고; 개체가 돌연변이를 가지는 것으로 결정되면, 개체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 필요로 하는 개체에게서 K-Ras G12C, H-Ras G12C 및 N-Ras G12C로 이루어지는 군으로부터 선택되는 돌연변이에 의해 매개되는 장애 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 장애는 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시양태에서, 장애는 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 불문이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 혈액암, 췌장암, MYH 관련 용종증, 대장암 또는 폐암이다. 일부 실시양태에서, 암은 폐 선암종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 대장암이다.

[0597] 일부 실시양태에서, 본 발명은 K-Ras G12C, H-Ras G12C 또는 N-Ras G12C 돌연변이 단백질과 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 반응시켜서 그 결과로 표지된 K-Ras G12C, H-Ras G12C 또는 N-Ras G12C 돌연변이 단백질을 얻는 것을 포함하는 표지된 K-Ras G12C, H-Ras G12C 또는 N-Ras G12C 돌연변이 단백질 제조 방법을 제공한다.

[0598] 일부 실시양태에서, 본 발명은 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 본 발명의 제약 조성물을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 종양 전이 억제 방법을 제공한다.

[0599] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 암 치료용 의약 제조 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 의약은 경구 투여용으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 의약은 주사용으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 암은 K-Ras G12C, H-Ras G12C 또는 N-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시양태에서, 암은 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시양태에서, 암은 H-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시양태에서, 암은 N-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시양태에서, 암은 혈액암, 췌장암, MYH 관련 용종증, 대장암 또는 폐암이다. 일부 실시양태에서, 암은 폐 선암종이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 종양 전이 억제용 의약 제조에서의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

- [0600] 일부 실시양태에서, 본 발명은 치료에 의한 사람 또는 동물 신체의 처치 방법에 이용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 본 발명의 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 암 처치 방법에 이용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 본 발명의 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 암은 K-Ras G12C, H-Ras G12C 또는 N-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시양태에서, 암은 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시양태에서, 암은 H-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시양태에서, 암은 N-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 일부 실시양태에서, 암은 불문이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 혈액암, 췌장암, MYH 관련 용종증, 대장암 또는 폐암이다. 일부 실시양태에서, 암은 폐 선암종이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 종양 전이 억제 방법에 이용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 본 발명의 제약 조성물을 제공한다.
- [0601] 투여량 및 투여
- [0602] 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염 및 적어도 하나의 치료적 불활성 부형제를 함유하는 제약 조성물 또는 의약, 뿐만 아니라 그러한 조성물 및 의약을 제조하는 데 본 발명의 화합물을 이용하는 방법을 제공한다.
- [0603] 따라서, 한 실시양태는 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 추가의 한 실시양태는 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 제약학상 허용되는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물을 포함한다.
- [0604] 한 예에서, 요망되는 정도의 순도를 갖는 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염은 주위 온도에서 및 적정한 pH에서 생리학상 허용되는 부형제, 즉, 이용되는 투여량 및 농도에서 수혜자에게 비독성인 부형제와 혼합함으로써 투여 형태로 제제화될 수 있다. 제제의 pH는 주로 화합물의 특정 용도 및 농도에 의존하지만, 대표적으로 약 3 내지 약 8에서의 어느 범위이다. 한 예에서, 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염은 pH 5의 아세테이트 완충제에서 제제화된다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염은 멸균성이다. 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염은 예를 들어 고체 또는 비정질 조성물로서, 동결건조된 제제로서 또는 수용액으로서 저장될 수 있다.
- [0605] 조성물은 좋은 의학적 관행과 일치하는 양식으로 제제화되고, 적정한 투여량으로 나뉘고, 투여된다. 이와 관련하여 고려할 인자는 처치되는 특정 장애, 장애의 심도, 처치되는 특정 환자, 개별 환자의 임상 병태, 장애의 원인, 작용제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정, 및 의사에게 알려진 다른 인자를 포함한다. 투여되는 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 "치료적 유효량"은 그러한 고려사항에 의해 지배될 것이고, K-Ras, H-Ras, 및/또는 N-Ras 활성을 억제하는 데 필요한 최소량이다. 대표적으로 그러한 양은 정상 세포, 또는 전체로서의 환자에게 독성인 양보다 적을 수 있다.
- [0606] 응용을 위해 제약 조성물(또는 제제)은 약물을 투여하기 위해 이용되는 방법에 의존해서 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 분배를 위한 물품은 적정한 형태로 제약 제제를 안에 넣는 용기를 포함한다. 적당한 용기는 관련 분야의 숙련된 자에게 잘 알려져 있고, 병(플라스틱 및 유리), 샷시, 앰플, 플라스틱 봉지, 금속 실린더 등 같은 물질을 포함한다. 용기는 또한 포장의 내용물로의 무분별한 접근을 방지하는 부정조작-방지(tamper-proof) 조립체를 포함할 수 있다. 추가로, 용기는 용기의 내용물을 기술하는 라벨을 용기 상에 둘 수 있다. 라벨은 또한 적정한 경고를 포함할 수 있다.
- [0607] 지속-방출 조제물이 제조될 수 있다. 지속-방출 조제물의 적당한 예는 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 이 매트릭스는 형상화된 물품, 예를 들어 필름, 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 지속-방출 매트릭스의 예는 폴리에스테르, 히드로겔(예를 들어, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트), 또는 폴리(비닐알콜)), 폴리락티드, L-글루탐산 및 감마-에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 LUPRON DEPOT™(락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤리드 아세테이트로 구성된 주사가능한 미세구), 및 폴리-D(-)-3-히드록시부티르산을 포함한다.
- [0608] 사람 환자를 처치하는 투여량은 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 범위일 수 있다. 예를 들어, 성인 처치에서는, 0.01 내지 1000 mg, 0.5 내지 100 mg, 1 내지 50 mg/일, 및 5 내지 40 mg/일의 투여량이 일부 실시양태에서 이용되는 투여량의 예이다. 전형적인 투여량은 10 내지 30 mg/일이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 처치되는 대상체, 처치되는 대상체의 체중, 및 주치의의 선호 및 경험에 의존할 것이다. 투여량은 특정 화합물의 흡수, 분포, 대사, 및 배설을 포함해서

약동학적 및 약력학적 성질에 의존해서 1일 1회(QD), 1일 2회(BID), 또는 더 빈번하게 투여될 수 있다. 추가로, 독성 인자가 투여량 및 투여 요법에 영향을 미칠 수 있다. 경구 투여될 때는, 알약, 캡슐, 또는 정제가 명시된 시간 동안 매일 또는 덜 빈번하게 섭취될 수 있다. 이 요법은 많은 치료 사이클 동안 반복될 수 있다.

- [0609] 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염은 경구, 국소(협측 및 설하 포함), 직장, 질, 경피, 비경구, 피하, 복강내, 폐내, 피부내, 경막내, 경막외, 및 비내, 및 요망되는 경우 국소 처치를 위해, 병변내 투여를 포함해서 임의의 적당한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내, 또는 피하 투여를 포함한다.
- [0610] 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염은 임의의 편리한 투여 형태, 예를 들어 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 분무제, 좌약, 겔, 유액, 패치 등으로 투여될 수 있다. 그러한 조성물은 제약 조제물에서 통상적인 성분, 예를 들어 희석제, 담체, pH 조절제, 감미제, 벌크화제, 및 추가의 활성제를 함유할 수 있다.
- [0611] 대표적인 제제는 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염 및 부형제를 혼합함으로써 제조된다. 적당한 부형제는 담체(예를 들어, 미세결정성 셀룰로스, 락토스, 만니톨), 용매(예를 들어, 액체 폴리에틸렌 글리콜), 유화제, 및 분산제 또는 습윤제(예를 들어 소듐 도데실 술페이트, 폴리옥시소르비탄 올레이트), 결합제(예를 들어 폴리비닐피롤리돈), 합성 및 천연 중합체(예를 들어, 알부민), 안정화제(예를 들어, 항산화제, 예를 들어 아스코르브산), 착색제(예를 들어, 무기 안료, 예를 들어 철 산화물) 및 교미 및/또는 교취제를 포함하고, 관련 분야의 숙련된 자에게 잘 알려져 있고, 예를 들어, 문헌[Ansel, H. C., *et al.*, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004]; [Gennaro, Alfonso R., *et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000]; 및 [Rowe, R. C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Chicago, Pharmaceutical Press, 2005]에서 상세히 기술된다. 제제는 또한 하나 이상의 완충제, 계면활성제, 윤활제, 현탁화제, 보존제, 불투명화제, 활택제, 가공 조제, 감미제, 방향제, 풍미제, 희석제 및 약(즉, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물)의 세련된 외양(presentation)을 제공하거나 또는 제약 생성물(즉, 의약)의 제조를 돕는 다른 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0612] 일부 실시양태에서, 경구용 제약 조제물은 하나 이상의 고체 부형제와 하나 이상의 본원에 기술된 화합물을 혼합하고, 그 결과로 얻은 혼합물을 임의로 분쇄하고, 요망되는 경우 적당한 보조제를 첨가한 후 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 얻음으로써 얻는다. 적당한 부형제는 특히 충전제, 예컨대 락토스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하여 당; 셀룰로스 조제물, 예컨대 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스; 또는 기타, 예컨대 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘이다. 특정 실시양태에서, 붕해제가 임의로 첨가된다. 붕해제는 단지 예로서 가교된 크로스카르멜로스 소듐, 폴리비닐피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 알긴산나트륨을 포함한다.
- [0613] 한 실시양태에서는, 투여 형태, 예컨대 당의정 코어 및 정제에 하나 이상의 적당한 코팅이 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서는, 농축된 당 용액이 투여 형태를 코팅하는 데 이용된다. 당 용액은 추가의 성분, 예컨대 단지 예로서 검 아라빅, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 라커 용액, 및 적당한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 함유한다. 확인 목적을 위해 코팅에 염료 및/또는 안료가 또한 임의로 첨가된다. 추가로, 활성 화합물 투여량의 상이한 조합을 특징화하기 위해 염료 및/또는 안료가 임의로 이용된다.
- [0614] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물 중 적어도 하나의 화합물의 치료적 유효량이 다른 경구 투여 형태로 제제화된다. 경구 투여 형태는 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐, 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연결 밀봉 캡슐을 포함한다. 특정 실시양태에서, 푸쉬-핏 캡슐은 활성 성분을 하나 이상의 충전제와 혼합해서 함유한다. 충전제는 단지 예로서 락토스, 결합제, 예컨대 전분, 및/또는 윤활제, 예컨대 탈크 또는 스테아르산마그네슘 및 임의로, 안정화제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 연결 캡슐은 적당한 액체에 용해되거나 또는 현탁된 하나 이상의 활성 화합물을 함유한다. 적당한 액체는 단지 예로서 하나 이상의 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 추가로, 안정화제가 임의로 첨가된다.
- [0615] 다른 실시양태에서, 치료적 유효량의 본원에 기술된 화합물 중 적어도 하나의 화합물이 협측 또는 설하 투여용

으로 제제화된다. 협측 또는 설하 투여에 적당한 제제는 단지 예로서 정제, 로젠지, 또는 겔을 포함한다. 또 다른 실시양태에서는, 본원에 기술된 화합물이 일시 주사(bolus injection) 또는 연속 주입에 적당한 제제를 포함해서 비경구 주사용으로 제제화된다. 특정 실시양태에서, 주사용 제제는 단위 투여 형태(예를 들어, 앰플) 또는 다회투여 용기로 제공된다. 주사 제제에는 보존제가 임의로 첨가된다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 오일 또는 수성 비히클 중의 멸균 현탁액, 용액 또는 유액으로서 비경구 주사에 적당한 형태로 제제화된다. 비경구 주사 제제는 제제화제, 예컨대 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산화제를 임의로 함유한다. 특정 실시양태에서, 비경구 투여용 제약 제제는 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가의 실시양태에서는, 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 현탁액이 적절한 오일 주사 현탁액으로서 제조된다. 본원에 기술된 제약 조성물에 이용하기 위한 적당한 친지성 용매 또는 비히클은 단지 예로서 지방 오일, 예컨대 참깨 오일, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 일부 특정 실시양태에서, 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨, 또는 텍스트란을 함유한다. 임의로, 현탁액은 적당한 안정화제 또는 고농축 용액의 제조를 허용하기 위해 화합물의 용해도를 증가시키는 작용제를 함유한다. 대안으로, 다른 실시양태에서, 활성 성분은 사용 전에 적당한 비히클, 예를 들어 멸균 발열성 물질 제거수로 구성하기 위한 분말 형태이다.

[0616] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 제약학상 이용될 수 있는 조제물로의 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 하나 이상의 생리학상 허용되는 부형제 및 보조제를 이용하여 임의의 통상적인 방식으로 제제화된다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다. 임의의 제약학상 허용되는 기술 및 부형제가 임의로 적당하게 이용된다. 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물은 통상적인 방식으로, 예컨대 단지 예로서 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 레비게이팅(levigating), 유화, 캡슐화, 포집화(entrapping) 또는 압축 공정으로 제조된다.

[0617] 제약 조성물은 적어도 하나의 제약학상 허용되는 부형제 및 치료적 유효량의 본원에서 활성 성분이라고 기술되는 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함한다. 활성 성분은 유리산 또는 유리염기 형태, 또는 제약학상 허용되는 염 형태이다. 추가로, 본원에 기술된 방법 및 제약 조성물은 N-산화물, 결정질 형태(다형체라고도 알려져 있음), 뿐만 아니라 동일한 유형의 활성을 갖는 이 화합물의 활성 대사물질의 이용을 포함한다. 본원에 기술된 화합물의 모든 호변체는 본원에 제시된 화합물의 범위 내에 포함된다. 추가로, 본원에 기술된 화합물은 비용매화된 형태 뿐만 아니라 제약학상 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태를 포함한다. 본원에 제시된 화합물의 용매화된 형태도 또한 본원에 개시된 것으로 여긴다. 추가로, 제약 조성물은 다른 의학상 또는 제약학상 작용제, 부형제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염, 완충제, 및/또는 다른 치료적으로 가치있는 물질을 임의로 포함한다.

[0618] 치료적 유효량의 본원에 기술된 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하는 조성물의 제조 방법은 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 하나 이상의 불활성 제약학상 허용되는 부형제로 제제화하여 고체, 반고체 또는 액체를 형성하는 것을 포함한다. 고체 조성물은 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 카세, 및 좌약을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 액체 조성물은 화합물이 용해된 용액, 화합물을 포함하는 유액, 또는 본원에 개시된 화합물을 포함하는 리포솜, 미셀, 또는 나노입자를 함유하는 용액을 포함한다. 반고체 조성물은 겔, 현탁액 및 크림을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 기술된 제약 조성물의 형태는 액체 용액 또는 현탁액, 또는 사용 전에 액체 중의 용액 또는 현탁액을 위해 적당한 고체 형태, 또는 유액을 포함한다. 이 조성물은 또한 미량의 비독성 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, pH 완충제 등을 임의로 함유한다.

[0619] 일부 실시양태에서, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물은 예시적으로 작용제가 용액, 현탁액 또는 둘 모두로 존재하는 액체 형태를 취한다. 대표적으로 조성물이 용액 또는 현탁액으로서 투여될 때, 작용제의 제1 부분이 용액으로 존재하고, 작용제의 제2 부분이 입자 형태로, 액체 매트릭스 중의 현탁액으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 액체 조성물은 겔 제제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 액체 조성물은 수성이다.

[0620] 일부 실시양태에서, 유용한 수성 현탁액은 하나 이상의 중합체를 현탁화제로서 함유한다. 유용한 중합체는 수용성 중합체, 예컨대 셀룰로스 중합체, 예를 들어 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 및 수불용성 중합체, 예컨대 가교된 카르복실-함유 중합체를 포함한다. 본원에 기술된 일부 제약 조성물은 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 카르보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카르보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 알긴산나트륨 및 텍스트란으로부터 선택되는 점막접착성 중합체를

포함한다.

- [0621] 유용한 제약 조성물은 또한 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 용해도에 도움을 주는 가용화제를 임의로 함유한다. 용어 "가용화제"는 일반적으로 작용제의 미셀 용액 또는 참 용액의 형성을 초래하는 작용제를 포함한다. 일부 허용되는 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트 80이 가용화제로서 유용하고, 안과학상 허용되는 글리콜, 폴리글리콜, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 400, 및 글리콜 에테르도 가용화제로서 유용하다.
- [0622] 게다가, 유용한 제약 조성물은 산, 예컨대 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산; 염기, 예컨대 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-히드록시메틸아미노메탄; 및 완충제, 예컨대 시트레이트/텍스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄을 포함해서 하나 이상의 pH 조절제 또는 완충 작용제를 임의로 포함한다. 그러한 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용되는 범위로 유지하는 데 요구되는 양으로 포함된다.
- [0623] 추가로, 유용한 조성물은 또한 조성물의 삼투질 농도를 허용되는 범위가 되도록 하는 데 요구되는 양으로 하나 이상의 염을 임의로 포함한다. 그러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 비카르보네이트, 술페이트, 티오술페이트 또는 비술파이트 음이온을 갖는 것을 포함하고; 적당한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.
- [0624] 다른 유용한 제약 조성물은 미생물 활성을 억제하기 위해 하나 이상의 보존제를 임의로 포함한다. 적당한 보존제는 수은-함유 물질, 예컨대 메르켄 및 티오메르살; 안정화된 이산화염소; 및 사차암모늄 화합물, 예컨대 벤잘코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄 클로라이드를 포함한다.
- [0625] 또 다른 유용한 조성물은 물리적 안정성을 향상시키기 위해 또는 다른 목적을 위해 하나 이상의 계면활성제를 포함한다. 적당한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물성 오일, 예를 들어 폴리옥시에틸렌(60) 수소화된 피마자 오일; 및 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다.
- [0626] 또 다른 유용한 조성물은 요구되는 경우 화학적 안정성을 향상시키기 위해 하나 이상의 항산화제를 포함한다. 적당한 항산화제는 단지 예로서 아스코르브산 및 메타중아황산나트륨을 포함한다.
- [0627] 일부 실시양태에서, 수성 현탁액 조성물은 단회-투여량 비재봉함 용기에 포장된다. 대안으로, 다회-투여량 재봉함 용기가 이용되고, 이 경우에는 조성물에 보존제를 포함시키는 것이 대표적이다.
- [0628] 대안적 실시양태에서, 소수성 제약 화합물을 위한 다른 전달 시스템이 이용된다. 리포솜 및 유액이 본원에서 유용한 전달 비히클 또는 부형제의 예이다. 일부 실시양태에서는, 유기 용매, 예컨대 N-메틸피롤리돈이 또한 이용된다. 추가의 실시양태에서는, 본원에 기술된 화합물이 지속-방출 시스템, 예컨대 치료제를 함유하는 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 이용해서 전달된다. 다양한 지속-방출 물질이 본원에서 유용하다. 일부 실시양태에서는, 지속-방출 캡슐이 화합물을 수 주 동안 내지 100일 넘는 기간 동안 방출한다.
- [0629] 추가로 본 발명은 위에서 정의된 바와 같은 적어도 하나의 활성 성분을 그를 위한 수의학상 부형제와 함께 포함하는 수의학상 조성물을 제공한다. 수의학상 부형제는 조성물을 투여하는 목적에 유용한 물질이고, 그 밖에 불활성이거나 또는 수의학 분야에서 허용되고 활성 성분과 상용성이 있는 고체, 액체 또는 기체 물질일 수 있다. 이 수의학상 조성물은 비경구, 경구 또는 임의의 다른 요망되는 경로로 투여될 수 있다.
- [0630] 조합 치료
- [0631] 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염은 본원에 기술된 질환 또는 장애의 처치를 위해 단독으로 또는 다른 치료제와 조합해서 이용될 수 있다. 제약학상 조합 제제 또는 투여 요법의 제2 화합물은 바람직하게는 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염에 대해 상보적 활성을 가져서 그들이 서로 불리한 영향을 미치지 않는다. 조합 치료는 "상승"을 제공할 수 있고, "상승적", 즉, 함께 이용되는 활성 성분들이 그 화합물들을 개별적으로 이용한 결과로 얻는 효과의 합보다 더 클 때 달성되는 효과를 입증한다.
- [0632] 조합 치료는 동시 또는 순차 요법으로 투여될 수 있다. 순차 투여될 때, 조합은 둘 이상의 투여로 투여될 수 있다. 조합된 투여는 개별 제제들 또는 단일 제약 제제를 이용하는 공-투여, 및 어느 순서로든 연속 투여를 포함하고, 연속 투여에서는 바람직하게는 두 (또는 모든) 활성제가 그들의 생물학적 활성을 동시에 발휘하는 기간

이 있다.

- [0633] 따라서, 본 발명에 따른 조합 치료는 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 투여, 및 적어도 하나의 다른 처치 방법의 이용을 포함한다. 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염 및 다른 제약학상 활성제(들)의 양 및 상대적 투여 시기는 요망되는 조합된 치료 효과를 달성하기 위해 선택될 것이다.
- [0634] 방법의 다양한 실시양태에서, 추가의 치료제는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제, 포스포티딜이노시톨 키나제(PI3K) 억제제, 인슐린-유사 성장 인자 수용체(IGF1R) 억제제, 야누스 키나제(JAK) 억제제, Met 키나제 억제제, SRC 계열 키나제 억제제, 미토겐-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제, 세포외-신호-조절 키나제(ERK) 억제제, 토포이소머라제 억제제(예컨대 이리노테칸, 또는 예컨대 에토포시드, 또는 예컨대 독소루비신), 탁산(예컨대 파클리탁셀 및 도세탁셀을 포함하는 항미세소관제), 대사길항제(예컨대 5-FU 또는 예컨대 겐시타빈), 또는 알킬화제(예컨대 시스플라틴 또는 예컨대 시클로포스파미드), 또는 탁산이다.
- [0635] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제, 예컨대 에를로티닙 또는 예컨대 아파티닙이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 Iressa이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 단일클론 항체, 예컨대 세툽시맵(에르비툽스) 또는 파니투무맵(벡티빅스)이다. 일부 실시양태에서, GFR 억제제는 이중 또는 pan-HER 억제제이다. 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 포스포티딜이노시톨-3-키나제(PI3K) 억제제, 예컨대 GDC-0941, MLN1117, BYL719(알렐리십) 또는 BKM120(부파를리십)이다. GDC-0941은 2-(1H-인다졸-4-일)-6-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일-티에노[3,2-d]피리미딘 또는 그의 염(예를 들어, 비스 메실레이트 염)을 지칭한다.
- [0636] 또 상이한 실시양태에서, 추가의 치료제는 인슐린-유사 성장 인자 수용체(IGF1R) 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 인슐린-유사 성장 인자 수용체(IGF1R) 억제제는 NVP-AEW541이다. 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 IGOSI-906(린시티닙), BMS-754807이거나, 또는 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 IGF1R에 특이적인 중화 단일클론 항체, 예컨대 AMG-479(가니투맵), CP-751,871(피기투무맵), IMC-A12(식수투무맵), MK-0646(달로투주맵), 또는 R-1507(로바투무맵)이다.
- [0637] 일부 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 야누스 키나제(JAK) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 CYT387, GLPG0634, 바리시티닙, 레스타우르티닙, 모렐로티닙, 파크리티닙, 록솔리티닙, 또는 TG101348이다.
- [0638] 일부 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 항-글리피칸 3 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-글리피칸 3 항체는 코드리투주맵이다.
- [0639] 일부 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 항체 약물 접합체(ADC)이다. 일부 실시양태에서, ADC는 폴라투주맵 베도틴, RG7986, RG7882, RG6109, 또는 R07172369이다.
- [0640] 일부 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 MDM2 길항제이다. 일부 실시양태에서, MDM2 길항제는 이다사누틀린이다.
- [0641] 일부 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 CD40에 대한 효현제 항체이다. 일부 실시양태에서, CD40에 대한 효현제 항체는 셀리크렐루맵(RG7876)이다.
- [0642] 일부 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 이중특이적 항체이다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 RG7828(BTCT4465A), RG7802, RG7386(FAP-DR5), RG6160, RG6026, ERY974, 또는 항-HER2/CD3이다.
- [0643] 일부 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 표적화된 면역사이토킨이다. 일부 실시양태에서, 표적화된 면역사이토킨은 RG7813 또는 RG7461이다.
- [0644] 일부 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 항체 표적화 콜로니 자극 인자-1 수용체(CSF-1R)이다. 일부 실시양태에서, CSF-1R 항체는 에마크투주맵이다.
- [0645] 일부 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 개인맞춤형 암 백신이다. 일부 실시양태에서, 개인맞춤형 암 백신은 RG6180이다.
- [0646] 일부 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 BET(브로모도메인 및 엑스트라터미널 계열) 단백질(BRD2/3/4/T)의 억제제이다. 일부 실시양태에서, BET 억제제는 RG6146이다.
- [0647] 일부 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 TIGIT에 결합하도록 설계된 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-TIGIT 항체는 RG6058(MTIG7192A)이다.

- [0648] 일부 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)이다. 일부 다른 실시양태에서, SERD는 RG6047(GDC-0927) 또는 RG6171(GDC-9545)이다.
- [0649] 일부 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 MET 키나제 억제제, 예컨대 크리조티닙, 티반티닙, AMG337, 카보잔티닙, 또는 포레티닙이다. 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 MET에 대한 중화 단일클론 항체, 예컨대 오나르투주맙이다.
- [0650] 더 많은 실시양태에서, 추가의 치료제는 SRC 계열 비수용체 티로신 키나제 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 SRC 계열 비수용체 티로신 키나제의 하위계열의 억제제이다. 이와 관련해서 전형적인 억제제는 다사티닙을 포함한다. 이와 관련해서 다른 예는 포나티닙, 사라카티닙, 및 보수티닙을 포함한다.
- [0651] 또 상이한 실시양태에서, 추가의 치료제는 미토겐-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제이다. 이 실시양태들 중 일부에서, 미토겐-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제는 트라메티닙, 셀루메티닙, COTELLIC®(코비메티닙), PD0325901, 또는 RO5126766이다. 다른 실시양태에서, MEK 억제제는 트라메티닙이라고도 알려진 GSK-1120212이다.
- [0652] 또 상이한 실시양태에서, 추가의 치료제는 세포외-신호 조절 키나제(ERK) 억제제이다. 이 실시양태들 중 일부에서, 미토겐-활성화된 단백질 키나제(MEK) 억제제는 SCH722984 또는 GDC-0994이다.
- [0653] 다른 실시양태에서, 단백질 키나제 억제제는 타셀리집, 이파타세르닙, GDC-0575, GDC-5573(HM95573), RG6114(GDC-0077), CKI27, 아파티닙, 악시티닙, 베바시주맙, 보스투티닙, 세톡시맙, 크리조티닙, 다사티닙, 에를로티닙, 포스타마티닙, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 이브루티닙, 닐로티닙, 파니투무맙, 파조파닙, 페가프타닙, 라니비주맙, 록솔리티닙, 소라페닙, 수니티닙, SU6656, 트라스투주맙, 토파시티닙, 반데타닙, 또는 베무라페닙이다. 훨씬 더 많은 실시양태에서, 추가의 치료제는 토포이소머라제 억제제이다. 이 실시양태들 중 일부에서, 토포이소머라제 억제제는 이리노테칸이다. 좀 더 많은 실시양태에서, 추가의 치료제는 탁산이다. 전형적인 탁산은 탁솔 및 도세탁셀을 포함한다.
- [0654] 상기 추가의 치료제 외에, 다른 화학치료제가 현재 관련 분야에 알려져 있고, 본 발명의 화합물과 조합해서 이용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학치료제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 삼입성 항체, 성장인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항호르몬, 혈관신생 억제제, 및 항안드로겐으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0655] 비제한적 예는 화학치료제, 세포독성제, 및 비펩티드 소분자, 예컨대 Gleevec®(이마티닙 메실레이트), Velcade®(보르테오미드), Casodex(비칼루타미드), Iressa®(게피티닙), 및 아드리아마이신 뿐만 아니라 다수의 화학치료제이다. 화학치료제의 비제한적 예는 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 시클로스포스파미드(CYTOXAN™); 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포아미드, 트리에틸렌티오포스포아미드 및 트리메틸올 멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸 멜라민; 질소 머스터드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 시클로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드록실로라이드, 멜팔란, 노뎀비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스터드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신스, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신스, 카크티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, Casodex™, 크로모마이신스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신스, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신스, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물질, 예컨대 메토크세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 염산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메토크세이트; 푸린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토푸린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스탄올, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항아드레날, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토란, 트릴로스탄; 염산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레블린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘리프티늄 아세테이트; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; 폴리사카라이드 K; 라족산; 시조피란; 스피로게르마

늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포프로만; 가시토신; 아라비노시드("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테과; 탁산, 예를 들어, 파클리탁셀(TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) 및 도세탁셀(TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); 레틴산; 에스페라미신스; 카페시타빈; 및 전술한 것 중 임의의 것의 제약학상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다. 또한, 적당한 화학치료 세포 컨디셔너로는 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 또는 억제하도록 작용하는 항호르몬제, 예컨대 예를들어 타목시펜, (Nolvadex™), 랄록시펜, 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY 117018, 오나프리스톤, 및 토레미펜(Fareston)을 포함하는 항에스트로겐; 항안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드, 및 고세렐린; 클로람부실; 겐시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토프린; 메토티렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드(VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; Xeloda®; 이반드로네이트; 캄프토테신-11(CPT-11); 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 및 디플루오로메틸오르니틴(DMFO)이 포함된다. 요망되는 경우, 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물은 흔하게 처방되는 항암 약, 예컨대 Herceptin®, Avastin®, Gazyva®, Tecentriq®, Alecensa®, Perjeta®, Venclexta™, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, 아바고보맙, 아크리딘 카르복스아미드, 아데카투무맙, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신, 알파라딘, 알보시딕, 3-아미노피리딘-2-카르복스알데히드 티오세미카르바존, 아모나피드, 안트라센디온, 항-CD22 면역독소, 항신생물제, 항종양 허브, 아파지쿠온, 아티프리모드, 아자티오프린, 벨로테칸, 벤다무스틴, BIBW 2992, 비리코다르, 브로스탈리신, 브리오스타틴, 부티오닌 솔폭시민, CBV(화학치료), 칼리쿨린, 세포-주기 비특이적 항신생물제, 디클로로아세트산, 디스코데르몰리드, 엘사미트루신, 에노시타빈, 에포틸론, 에리블린, 에베롤리무스, 엑사테칸, 엑시술린드, 페루기놀, 포로테신, 포스페스트롤, ICE 화학치료 요법, IT-101, 이백손, 이미퀴모드, 인돌로카르바졸, 이로풀벤, 라니퀴다르, 라로탁셀, 레날리도미드, 루칸톤, 루르토테칸, 마포스파미드, 미토졸로미드, 나폭시딘, 네다플라틴, 올라파립, 오르타탁셀, PAC-1, 포포, 픽산트론, 프로테아솜 억제제, 레베카마이신, 레시퀴모드, 루비테칸, SN-38, 살리노스포르아미드 A, 사파시타빈, 스탠포드 V, 스웨인소닌, 탈라포르핀, 타리퀴다르, 테가푸르-우라실, 테모다르, 테세탁셀, 트리플라틴 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈, 우라무스틴, 바디메잔, 빈플루닌, ZD6126 또는 조수퀴다르와 조합해서 이용될 수 있다.

[0656] 본 화합물 및 추가의 치료제를 투여하기 위한 정확한 방법은 관련 분야의 통상의 기술을 가진 자에게 명백할 것이다. 일부 전형적인 실시양태에서는, 본 화합물 및 추가의 치료제가 공투여된다. 다른 실시양태에서는, 본 화합물 및 추가의 치료제가 개별적으로 투여된다.

[0657] 일부 실시양태에서, 본 화합물 및 추가의 치료제는 동시에 또는 개별적으로 제2 작용제와 함께 투여된다. 이러한 조합 투여는 동일 투여 형태로 두 작용제의 동시 투여, 개별 투여 형태로 동시 투여, 및 개별 투여를 포함할 수 있다. 즉, 본 화합물 및 본원에 기술된 추가의 치료제 중의 임의의 치료제는 함께 동일 투여 형태로 제제화되어 동시에 투여될 수 있다. 대안으로, 본 화합물 및 본원에 기술된 추가의 치료제 중의 임의의 치료제는 두 작용제 모두가 개별 제제로 존재하여 동시에 투여될 수 있다. 또 다른 대안으로, 본 화합물은 본원에 기술된 추가의 치료제 중 임의의 치료제 직후에 투여될 수 있거나 또는 그 역으로도 가능하다. 개별 투여 프로토콜의 일부 실시양태에서, 본 화합물 및 본원에 기술되는 추가의 치료제 중의 임의의 치료제는 수 분 간격으로, 또는 수 시간 간격으로, 또는 수 일 간격으로 투여된다.

[0658] 제조 물품

[0659] 본 발명의 또 다른 실시양태에서는, 위에서 기술된 질환 및 장애의 처치에 유용한 물질을 함유하는 제조 물품, 또는 "키트"가 제공된다. 한 실시양태에서, 키트는 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하는 용기를 포함한다. 키트는 용기 상에 또는 용기와 관련된 라벨 또는 포장 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 용어 "포장 삽입물"은 그러한 치료 제품의 이용에 관하여 적응증, 용법, 투여량, 투여, 금기증 및/또는 경고에 관한 정보를 함유하는 치료 제품의 상업적 포장에 관례적으로 포함되는 설명서를 지칭하는 데 이용된다. 적당한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 시린지, 블리스터 팩 등을 포함한다. 용기는 다양한 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 용기는 병태를 처치하는 데 유효한 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 제제를 담을 수 있고, 멸균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 피하 주사 바늘에 의해 뚫릴 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액 봉지 또는 바이알일 수 있다). 조성물 중의 적어도 하나의 활성제는 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염이다. 대안으로, 또는 추가로, 제조 물품은 제약학상 희석제, 예컨대 주사용 정균수(BWFI), 인산염-완충 염수, 링거 용액 또는 텍스트로스 용액을 포함하는

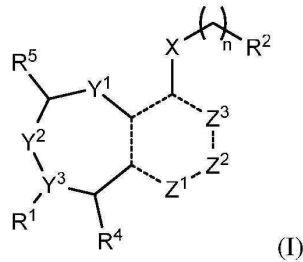
제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 그것은 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 및 주사기를 포함해서 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0660] 또 다른 실시양태에서, 키트는 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 고체 경구 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐의 전달에 적합하다. 그러한 키트는 많은 단위 투여형을 포함할 수 있다. 그러한 키트의 예는 "블리스터 팩"이다. 블리스터 팩은 포장 산업에 잘 알려져 있고, 제약학상 단위 투여 형태를 포장하는 데 널리 이용된다.

[0661] 추가 실시양태

[0662] 추가 실시양태가 본원에서 아래에 제공된다.

[0663] 실시양태 1: 하기 화학식(I)을 갖는 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.



[0664]

[0665] (여기서,

[0666] R^1 은 H, C_{6-10} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 5- 내지 10-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $-OC(=O)CH=CH_2$, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0667] R^2 는 K-Ras G12C 돌연변이 단백질의 12번 위치의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티이고;

[0668] Y^1 은 $C(H)(R^6)$ 이거나 또는 Y^1 은 존재하지 않고;

[0669] Y^2 는 $N(R^7)$ 및 $C(H)(R^8)$ 으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0670] Y^3 는 $C(R^3)$ 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0671] Z^1 은 N, $N(R^9)$, O, S, $S(O)$, 및 $S(O)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0672] Z^2 는 $C(R^{10})$, $C(-L-R^{10a})$ 이거나, 또는, Z^2 는 존재하지 않고;

[0673] Z^3 는 N, $N(R^{11})$, 및 $C(R^{12})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0674] R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴 치환체로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬술폰닐, C_{1-6} 알킬술폰닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬아미노, 아미노, 아릴, C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, 카르바모일, C_{1-6} 카르바모일알킬, C_{1-6} 카르복시알킬, 시아노, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 할로, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 히드록시, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;

[0675] 또는 R^1 및 R^3 는 그들이 결합된 탄소와 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원 시클로알킬을 형성할 수 있거나;

[0676] 또는 R^3 및 R^4 , R^3 및 R^8 , R^5 및 R^6 , 또는 R^5 및 R^8 은 그들이 각각 결합된 원자와 함께 3- 내지 6-원 시클로알킬

또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

[0677] L은 결합, O, S, 또는 N(L^a)이고;

[0678] R^{10a}는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, 알킬아미닐알킬, 디알킬아미닐알킬, -L^b-NL^aL^c, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 L^b, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬 각각은 1개 이상의 L^d로 임의로 치환될 수 있고;

[0679] 각 L^a는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0680] L^b는 C₁₋₄ 알킬렌이고;

[0681] 각 L^c는 독립적으로 수소, 아실, C₁₋₃ 알킬, 헤테로알킬, 또는 히드록시알킬이고;

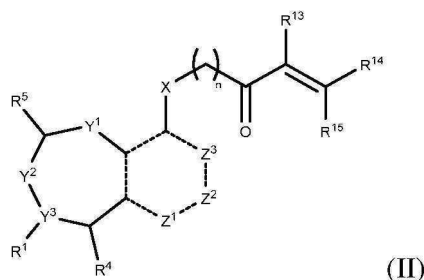
[0682] 각 L^d는 독립적으로 수소, 옥소, 아실, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 아랄킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 알콕시, 디알킬아미닐, 디알킬아미도알킬, 또는 디알킬아미닐알킬이고, 여기서 C₁₋₆ 알킬은 시클로알킬로 임의로 치환될 수 있고;

[0683] X는 C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알킬술폰닐, C₁₋₆ 알킬술폰닐, C₁₋₆ 알킬티오, C₃₋₇ 시클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로시클릴, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 이들 각각은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 아미노알킬, 카르바모일, C₁₋₆ 카르바모일알킬, 카르복시, C₁₋₆ 카르복시알킬, 시아노, C₁₋₆ 시아노알킬, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 히드록시, C₁₋₆ 히드록시알킬, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 2개의 같은 자리 치환체는 합쳐져서 C₃₋₇ 스피로시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 스피로헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

[0684] n은 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

[0685] -----는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.)

[0686] 실시양태 2: 하기 화학식(II)를 갖는 실시양태 1의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.



[0687]

[0688] (여기서,

[0689] R¹은 H, C₆₋₁₀ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 5- 내지 10-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 옥소, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, -OC(=O)CH=CH₂, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0690] Y¹은 C(H)(R⁶)이거나; 또는 Y¹은 존재하지 않고;

[0691] Y²는 N(R⁷) 및 C(H)(R⁸)으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

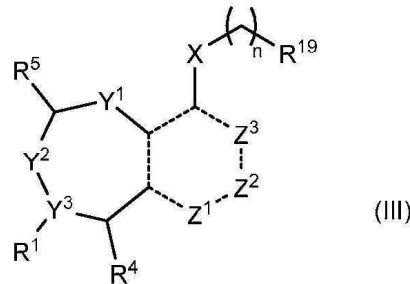
- [0692] Y^3 는 $C(R^3)$ 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0693] Z^1 은 N, $N(R^9)$, O, S, $S(O)$, 및 $S(O)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0694] Z^2 는 $C(R^{10})$, $C(-L-R^{10a})$ 이거나, 또는 Z^2 는 존재하지 않고;
- [0695] Z^3 는 N, $N(R^{11})$, 및 $C(R^{12})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0696] R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴 치환체로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬술폜닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬아미노, 아미노, 아릴, C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴, C_{1-6} 아미노알킬, 카르바모일, C_{1-6} 카르바모일알킬, C_{1-6} 카르복시알킬, 시아노, C_{1-6} 시아노알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 할로, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 히드록시, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;
- [0697] 또는 R^1 및 R^3 는 그들이 결합된 탄소와 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원 시클로알킬을 형성할 수 있거나;
- [0698] 또는 R^3 및 R^4 , R^3 및 R^8 , R^5 및 R^6 , 또는 R^5 및 R^8 은 그들이 각각 결합된 원자와 함께 3- 내지 6-원 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;
- [0699] R^{13} 은 H, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R^{14} 및 R^{15} 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 메탄술포닐(메실), p-톨루엔술포닐(토실), 알킬 또는 아릴 술포네이트 이탈기, C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 시클로알킬아미노, C_{1-6} 알킬술포닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노, 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개의 치환체로 임의로 치환되거나;
- [0700] 또는 R^{13} 및 R^{14} 은 함께 그들이 부착된 탄소 사이에 삼중 결합을 형성하거나, 또는 R^{13} 및 R^{14} 은 그들이 각각 결합된 탄소와 함께 1 또는 2 개의 할로 치환체로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알케닐을 형성하고; R^{15} 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술포닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노, 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개의 치환체로 임의로 치환되고;
- [0701] L은 결합, O, S, 또는 $N(L^a)$ 이고;
- [0702] R^{10a} 는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, 알킬아미닐알킬, 디알킬아미닐알킬, $-L^b-NL^aL^c$, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 L^b , 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬 각각은 1 개 이상의 L^d 로 임의로 치환될 수 있고;
- [0703] 각 L^a 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0704] L^b 는 C_{1-4} 알킬렌이고;
- [0705] 각 L^c 는 독립적으로 수소, 아실, C_{1-3} 알킬, 헤테로알킬, 또는 히드록시알킬이고;
- [0706] 각 L^d 는 독립적으로 수소, 옥소, 아실, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 아랄킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 알콕시, 디알킬아미닐, 디알킬아미도알킬, 또는 디알킬아미닐알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 시클로알킬로 임의로 치환될 수 있고;

[0707] X는 C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알킬술폰과닐, C₁₋₆ 알킬술폰닐, C₁₋₆ 알킬티오, C₃₋₇ 시클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로시클릴, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 이들 각각은 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 아미노알킬, 카르바모일, C₁₋₆ 카르바모일알킬, 카르복시, C₁₋₆ 카르복시알킬, 시아노, C₁₋₆ 시아노알킬, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 히드록시, C₁₋₆ 히드록시알킬, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 2개의 같은 자리 치환체는 합쳐져서 C₃₋₇ 스피로시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 스피로헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

[0708] n은 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

[0709] -----은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.)

[0710] 실시양태 3: 하기 화학식(III)을 갖는 실시양태 1의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.



[0711]

[0712] (여기서,

[0713] R¹은 H, C₆₋₁₀ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 5- 내지 10-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 옥소, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, -OC(=O)CH=CH₂, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0714] Y¹은 C(H)(R⁶)이거나; 또는 Y¹은 존재하지 않고;

[0715] Y²는 N(R⁷) 및 C(H)(R⁸)으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0716] Y³는 C(R³) 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0717] Z¹은 N, N(R⁹), O, S, S(O), 및 S(O)₂로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0718] Z²는 C(R¹⁰), C(-L-R^{10a})이거나, 또는 Z²는 존재하지 않고;

[0719] Z³는 N, N(R¹¹), 및 C(R¹²)로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0720] R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, 및 R¹²는 각각 독립적으로 H, C₂₋₆ 알케닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴 치환체로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬술폰과닐, C₁₋₆ 알킬술폰닐, C₁₋₆ 알킬티오, C₂₋₆ 알킬닐, C₁₋₆ 알킬아미노, 아미노, 아릴, C₁₋₆ 알킬로 치환된 아릴, C₁₋₆ 아미노알킬, 카르바모일, C₁₋₆ 카르바모일알킬, C₁₋₆ 카르복시알킬, 시아노, C₁₋₆ 시아노알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, 할로, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 히드록시, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;

[0721] 또는 R¹ 및 R³는 그들이 결합된 탄소와 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원 시클로알킬을 형성할 수 있거나;

[0722] 또는 R³ 및 R⁴, R³ 및 R⁸, R⁵ 및 R⁶, 또는 R⁵ 및 R⁸은 그들이 각각 결합된 원자와 함께 3- 내지 6-원 시클로알킬

또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

[0723] R¹⁹은 옥시라닐, 아지리디닐, 및 시클로프로필로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 시클로프로필은 적어도 1 개의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0724] L은 결합, O, S, 또는 N(L^a)이고;

[0725] R^{10a}는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 디히드록시알킬, 알킬아미닐알킬, 디알킬아미닐알킬, -L^b-NL^aL^c, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 L^b, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬 각각은 1개 이상의 L^d로 임의로 치환될 수 있고;

[0726] 각 L^a는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0727] L^b는 C₁₋₄ 알킬렌이고;

[0728] 각 L^c는 독립적으로 수소, 아실, C₁₋₃ 알킬, 헤테로알킬, 또는 히드록시알킬이고;

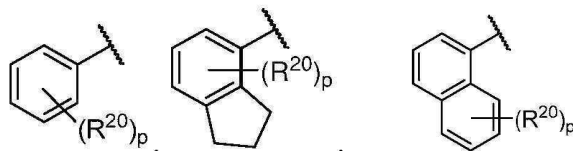
[0729] 각 L^d는 독립적으로 수소, 옥소, 아실, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 할로겐, C₁₋₆ 알킬, 아랄킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 알콕시, 디알킬아미닐, 디알킬아미도알킬, 또는 디알킬아미닐알킬이고, 여기서 C₁₋₆ 알킬은 시클로알킬로 임의로 치환될 수 있고;

[0730] X는 C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알킬술팜, C₁₋₆ 알킬술포닐, C₁₋₆ 알킬티오, C₃₋₇ 시클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로시클릴, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 이들 각각은 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 각 치환체는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 아미노알킬, 카르바모일, C₁₋₆ 카르바모일알킬, 카르복시, C₁₋₆ 카르복시알킬, 시아노, C₁₋₆ 시아노알킬, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 히드록시, C₁₋₆ 히드록시알킬, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 2개의 같은 자리 치환체는 합쳐져서 C₃₋₇ 스피로시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 스피로헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

[0731] n은 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

[0732] -----은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다.)

[0733] 실시양태 4: R¹이 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴이고, 여기서 각 치환체가 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 옥소, C₁₋₆ 히드록시알킬, -OC(=O)CH=CH₂, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 1-3 중 어느 한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

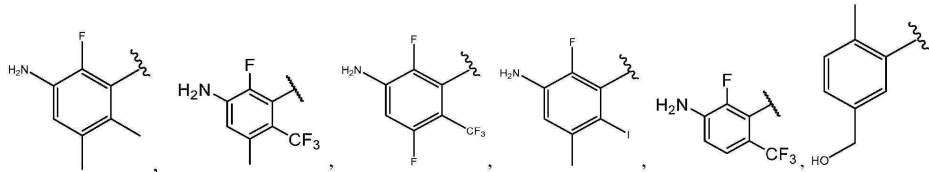


[0734] 실시양태 5: R¹이 , , 및 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 R²⁰가 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, -OC(=O)CH=CH₂, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되고, p가 0, 1, 2, 3, 또는 4인 실시양태 4의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

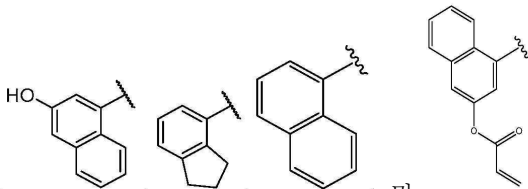


[0735] 실시양태 6: R¹이 [구조] 및 [구조] 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 R²⁰가 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, -OC(=O)CH=CH₂, 및 히드록시로 이루어지는 군으로부터 선택되고, p가 0, 1, 2, 3, 또는 4인 실시양태 5의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0736] 실시양태 7: R¹이



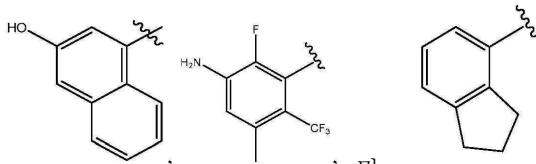
[0737]



[0738]

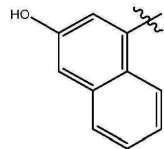
[0739] 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 5의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0740] 실시양태 8: R¹이



[0741]

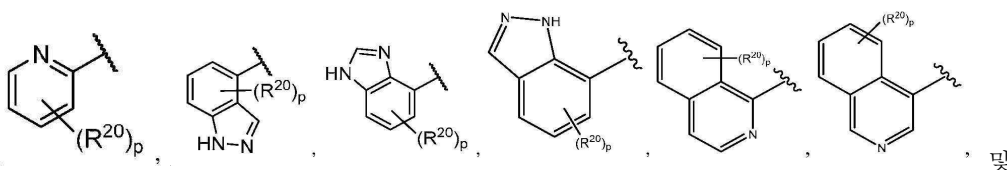
[0742] 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 7의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.



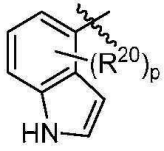
[0743] 실시양태 9: R¹이 [구조] 인 실시양태 8의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0744] 실시양태 10: R¹이 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 각 치환체가 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 1-3 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

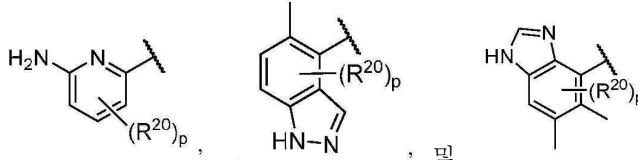
[0745] 실시양태 11: R¹이



[0746]

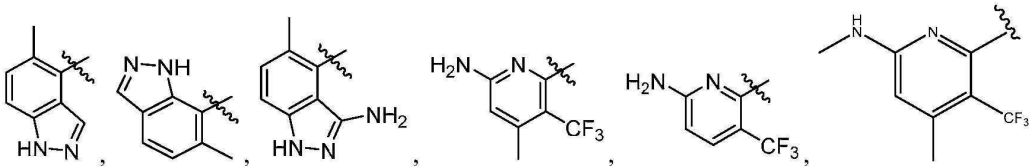


[0747] 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 R^{20} 가 독립적으로 C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 각 p 가 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4인 실시양태 10의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

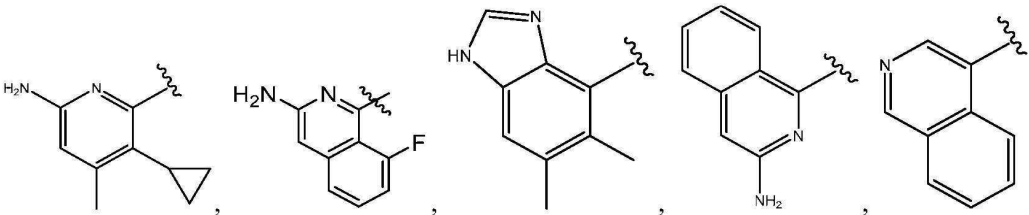


[0748] 실시양태 12: R^1 이 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 R^20 가 독립적으로 C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 각 p 가 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4인 실시양태 11의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

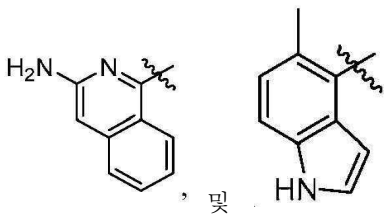
[0749] 실시양태 13: R^1 이



[0750]



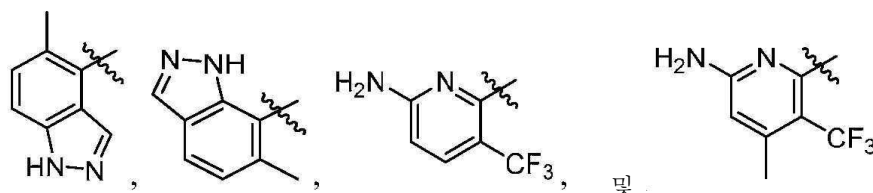
[0751]



[0752]

[0753] 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 11의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0754] 실시양태 14: R^1 이



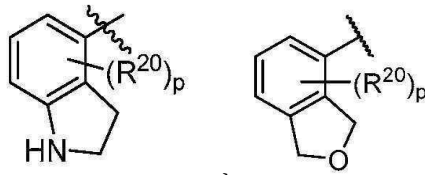
[0755]

[0756] 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 13의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0757] 실시양태 15: R^1 이 수소인 실시양태 1 - 3 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

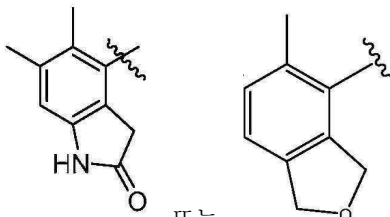
[0758] 실시양태 16: R^1 이 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로시클릴이고, 여기서 각 치환체

가 독립적으로 C₁₋₆ 알킬 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 1 - 3 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.



[0759] 실시양태 17: R¹이 및 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 R²⁰가 독립적으로 C₁₋₆ 알킬이고; 각 p가 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4인 실시양태 16의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0760] 실시양태 18: R¹이 하기 구조:



[0761] 또는 를 갖는 것인 실시양태 17의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0762] 실시양태 19: R¹ 및 R³가 그들이 결합된 탄소와 함께 임의로 치환된 3- 내지 6-원 시클로알킬을 형성할 수 있는 것인 실시양태 1-3 중 어느 한 실시양태의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0763] 실시양태 20: Z¹이 N이고; Z²가 C(R¹⁰) 또는 C(-L-R^{10a})이고; Z³가 N인 실시양태 1-3 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0764] 실시양태 21: Z²가 C(R¹⁰)이고, R¹⁰이 H인 실시양태 20의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

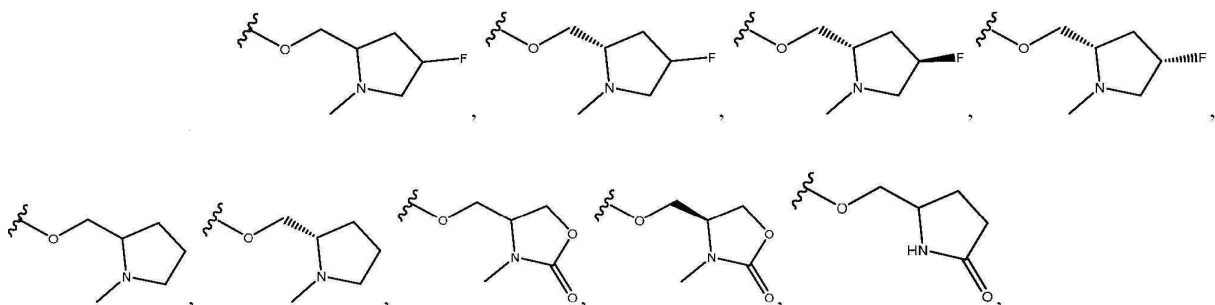
[0765] 실시양태 22: Z²가 C(-L-R^{10a})인 실시양태 20의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0766] 실시양태 23: L이 0인 실시양태 22의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

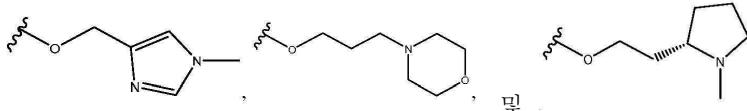
[0767] 실시양태 24: R^{10a}가 헤테로시클릴알킬 및 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 각 헤테로시클릴알킬 및 헤테로아릴알킬이 1 개 이상의 L^d로 임의로 치환된 것인 실시양태 22 또는 실시양태 23의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0768] 실시양태 24: 각 L^d가 독립적으로 수소, 옥소, 할로젠, 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 24의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0769] 실시양태 25: -L-R^{10a}가



[0770]

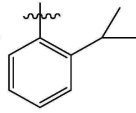


[0771] 실시양태 22의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염. 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인

[0772] 실시양태 27: Z^1 이 $N(R^9)$ 이고; Z^2 가 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 가 N인 실시양태 1-3 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0773] 실시양태 28: R^9 이 C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴인 실시양태 27의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0774] 실시양태 29: R^9 이 이소프로필로 치환된 페닐인 실시양태 28의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.



[0775] 실시양태 30: R^9 이 인 실시양태 29의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0776] 실시양태 31: R^{10} 이 옥소인 실시양태 27-30 중 어느 한 실시양태의 화합물.

[0777] 실시양태 32: Y^1 이 존재하지 않고; Y^2 가 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 가 $C(R^3)$ 인 실시양태 1-3 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0778] 실시양태 33: R^8 이 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 32의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0779] 실시양태 34: R^8 이 H, 메틸, 에틸, 및 이소프로필로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 33의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0780] 실시양태 35: Y^1 이 존재하지 않고; Y^2 가 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 가 N인 실시양태 1-3 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0781] 실시양태 36: R^8 이 H인 실시양태 35의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

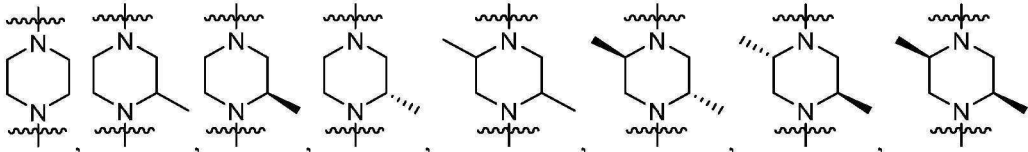
[0782] 실시양태 37: $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$, 및 R^{12} 가 각각 독립적으로 H, 할로, C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 1-3 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0783] 실시양태 38: $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$, 및 R^{12} 가 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_3 알킬로 치환된 아릴, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 37의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

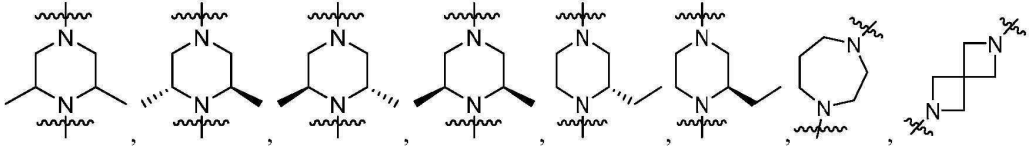
[0784] 실시양태 39: $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$, 및 R^{12} 가 각각 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소프로필로 치환된 페닐, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 37의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0785] 실시양태 40: X가 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고, 여기서 각 치환체가 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 시아노, C_{1-6} 시아노알킬, 및 C_{1-6} 히드록시알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 2 개의 같은 자리 치환체가 합쳐져서 4- 내지 7-원 스피로헤테로시클릴을 형성할 수 있는 것인 실시양태 1-3 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

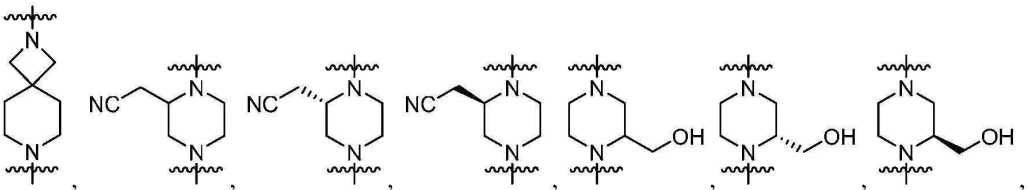
[0786] 실시양태 41: X가



[0787]



[0788]

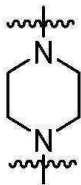


[0789]



[0790]

및 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 40의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.



[0791]

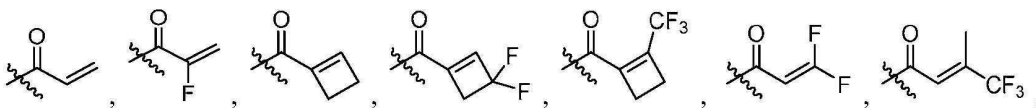
실시양태 42: X가 인 실시양태 41의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0792]

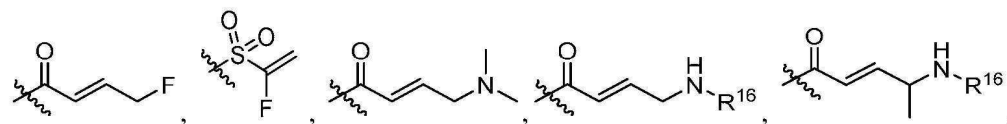
실시양태 43: n이 0인 실시양태 1-3 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0793]

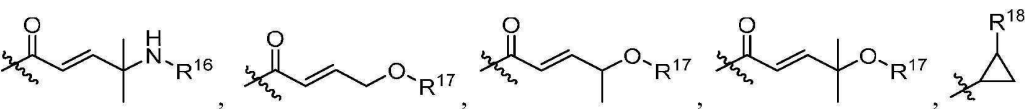
실시양태 44: R²가



[0794]



[0795]



[0796]



[0797]

및 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

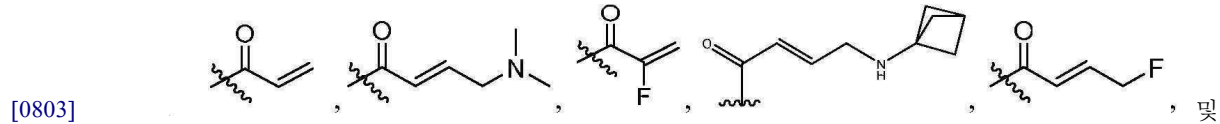
[0798] 여기서

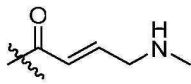
[0799] R^{16} 이 C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬술포닐, 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

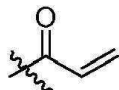
[0800] R^{17} 이 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0801] R^{18} 이 할로인 실시양태 1의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0802] 실시양태 45: R^2 가



[0804]  로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 1의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0805] 실시양태 46: R^2 가  인 실시양태 1의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0806] 실시양태 47: R^{13} 이 H, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R^{14} 및 R^{15} 이 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬이 메탄술포닐(메실), p-톨루엔술포닐(토실), 알킬 또는 아릴 술포네이트 이탈기, C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술포닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노, C_{3-6} 시클로알킬아미노, 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개의 치환체로 임의로 치환된 것인 실시양태 2의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0807] 실시양태 48: R^{13} 및 R^{14} 이 그들이 부착된 탄소 사이에 삼중 결합을 형성하거나, 또는 R^{13} 및 R^{14} 이 그들이 각각 결합된 탄소와 함께 1 또는 2 개의 할로 치환체로 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알케닐을 형성하고; R^{15} 이 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 시아노, 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 여기서 C_{1-6} 알킬이 C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술포닐아미노, C_{6-12} 디알킬아미노, 및 C_{1-6} 할로알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개의 치환체로 임의로 치환된 것인 실시양태 2의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0808] 실시양태 49: R^{13} , R^{14} , 및 R^{15} 이 각각 H인 실시양태 2의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0809] 실시양태 50: R^{13} 이 F이고, R^{14} 및 R^{15} 이 각각 H인 실시양태 2의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0810] 실시양태 51: R^{13} 이 H이고; R^{14} 및 R^{15} 중 하나가 H이고; R^{14} 및 R^{15} 중 다른 하나가 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬이 C_{1-6} 알킬아미노 및 C_{3-6} 시클로알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개의 치환체로 임의로 치환된 것인 실시양태 2의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0811] 실시양태 52: Z^1 이 N이고; Z^2 가 $C(R^{10})$ 또는 $C(-L-R^{10a})$ 이고; Z^3 가 N이고; Y^1 이 존재하지 않고; Y^2 가 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 가 $C(R^3)$ 이고; X가 임의로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0인 실시양태 1-3 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0812] 실시양태 53: R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , 및 R^{10} 이 독립적으로 수소, 할로, C_{3-7} 시클로알킬, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 52의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

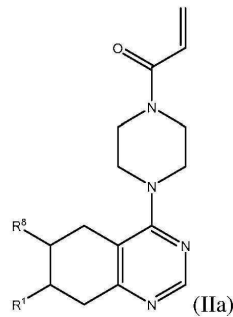
[0813] 실시양태 54: Z^1 이 $N(R^9)$ 이고; Z^2 가 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 가 N이고; Y^1 이 존재하지 않고; Y^2 가 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 가 $C(R^3)$ 이고; X가 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0인 실시양태 1-3 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0814] 실시양태 55: R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 이 독립적으로 수소, 할로, C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 54의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0815] 실시양태 56: Z^1 이 $N(R^9)$ 이고; Z^2 가 $C(R^{10})$ 이고; Z^3 가 N이고; Y^1 이 존재하지 않고; Y^2 가 $C(H)(R^8)$ 이고; Y^3 가 N이고; X가 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고; n이 0인 실시양태 1-3 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0816] 실시양태 57: R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 이 독립적으로 수소, 할로, C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 아릴, 및 옥소로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 56의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

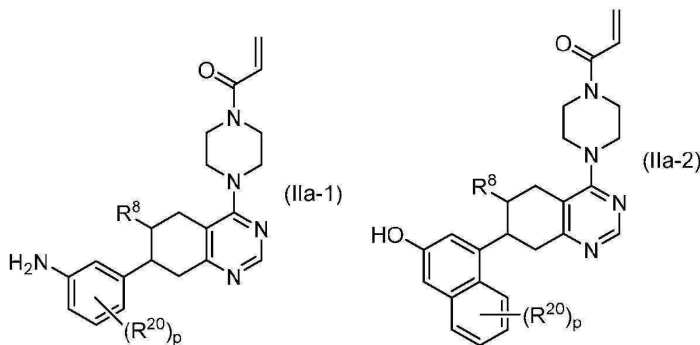
[0817] 실시양태 58: 하기 화학식(IIa)를 갖는 실시양태 1 또는 실시양태 2의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.



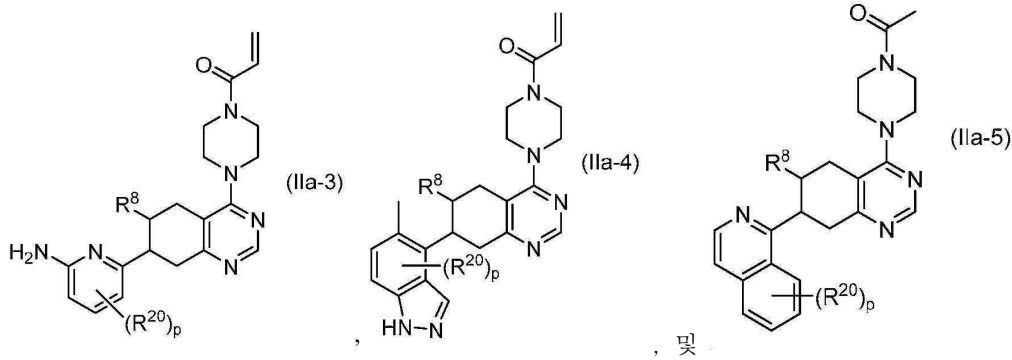
[0818]

[0819] 실시양태 59: R^8 이 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 58의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0820] 실시양태 60: R^8 이 H, 메틸, 및 이소프로필로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 59의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.



[0821] 실시양태 61:



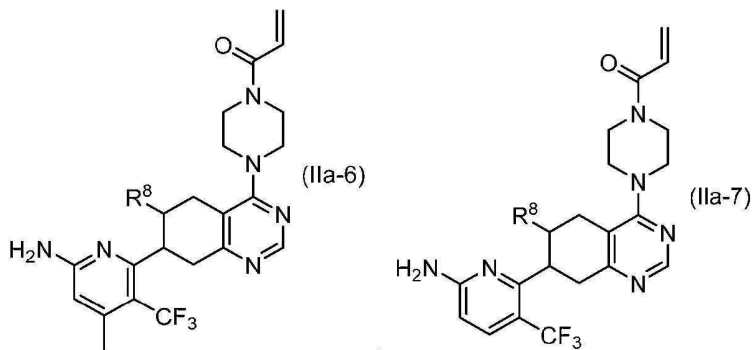
[0822]

[0823]

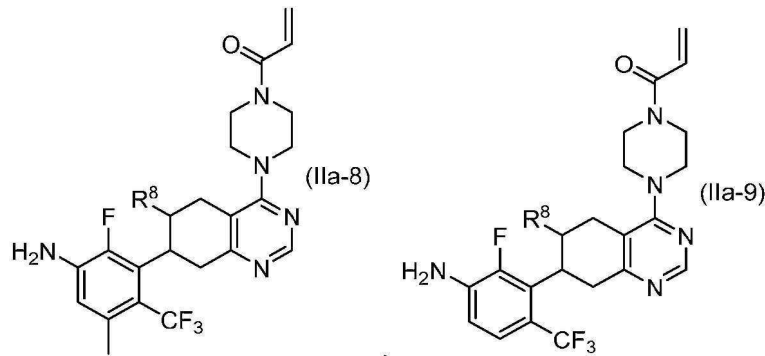
로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 가지고, 여기서 각 R^{20} 가 독립적으로 C_{1-6} 알킬, NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 히드록시, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 $-OC(=O)CH=CH_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 각 p 가 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4인 실시양태 58의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0824]

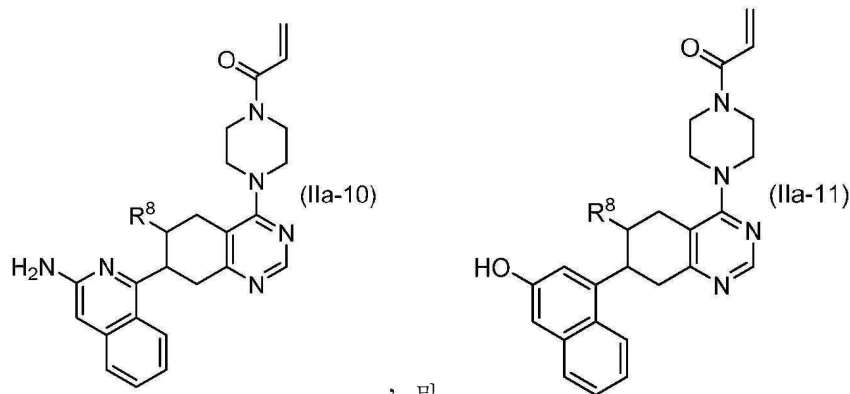
실시양태 62:



[0825]



[0826]



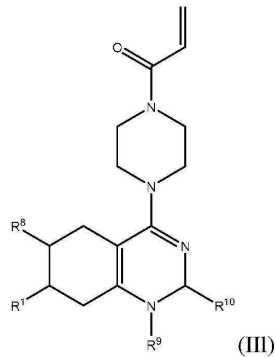
[0827]

[0828]

로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 실시양태 58의 화합물, 또

는 그의 제약학상 허용되는 염.

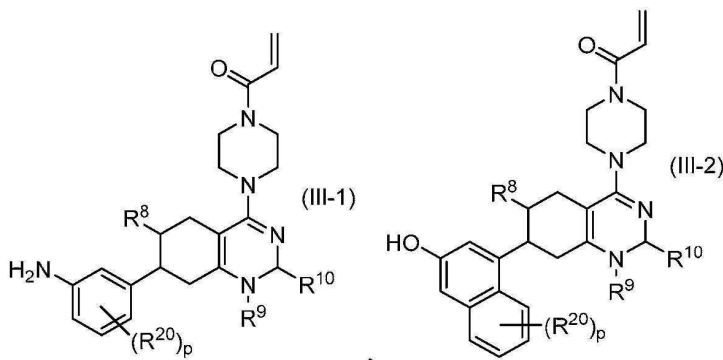
[0829] 실시양태 63: 하기 화학식(III) 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 실시양태 1 또는 실시양태 2의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.



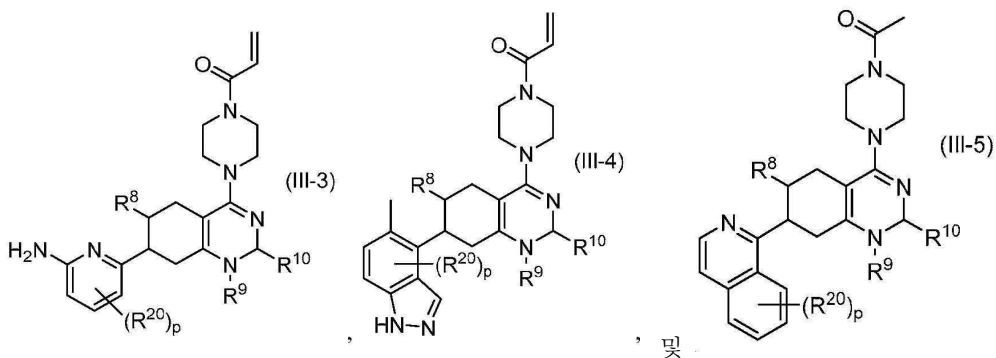
[0830]

[0831] 실시양태 64: R⁸이 수소이고; R⁹이 C₁₋₆ 알킬로 치환된 아릴이고; R¹⁰이 옥소인 실시양태 63의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0832] 실시양태 65:



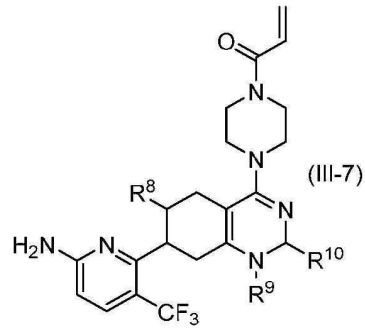
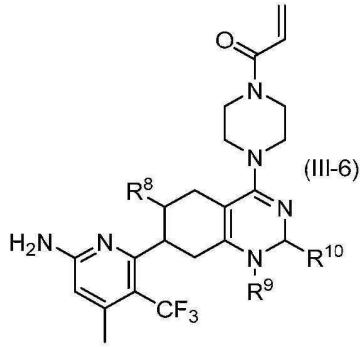
[0833]



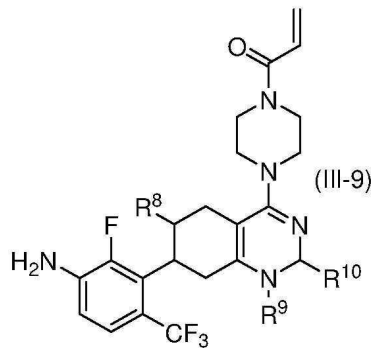
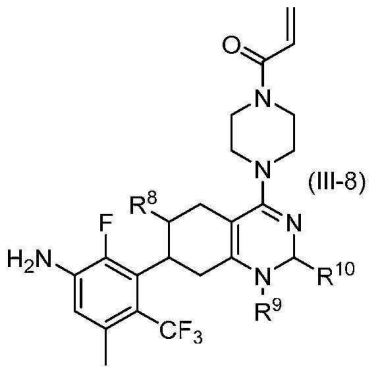
[0834]

[0835] 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 가지고, 여기서 R²⁰가 C₁₋₆ 알킬, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, 할로, C₁₋₆ 할로알킬, 히드록시, C₃₋₆ 시클로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, 및 -OC(=O)CH=CH₂로 이루어지는 군으로부터 선택되고; p가 0, 1, 2, 3, 또는 4인 실시양태 63의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

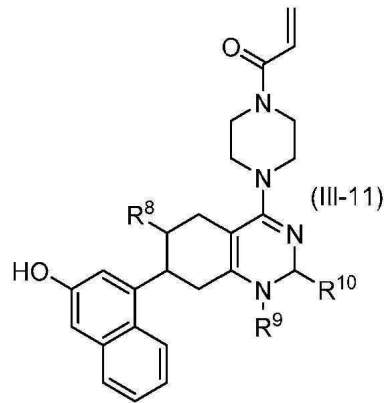
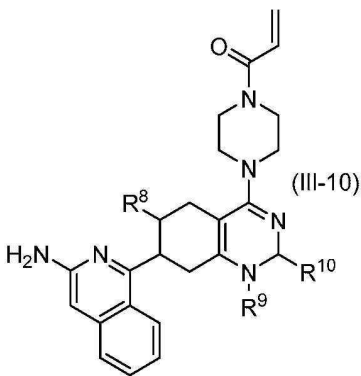
[0836] 실시양태 66:



[0837]



[0838]

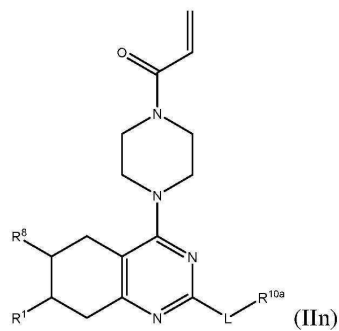


[0839]

, 및

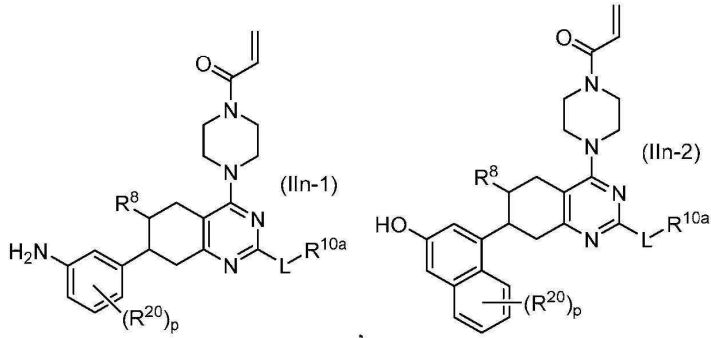
[0840] 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 실시양태 63의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0841] 실시양태 67: 하기 화학식(IIa), 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 실시양태 1 또는 실시양태 2의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

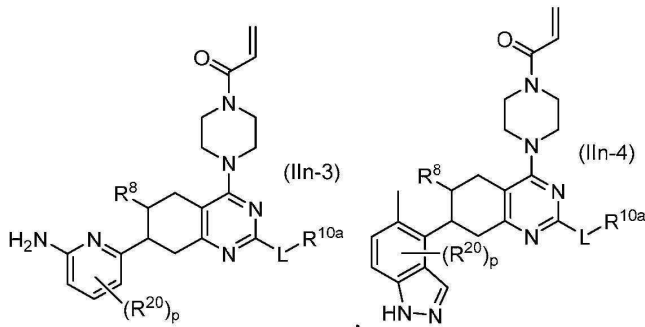


[0842]

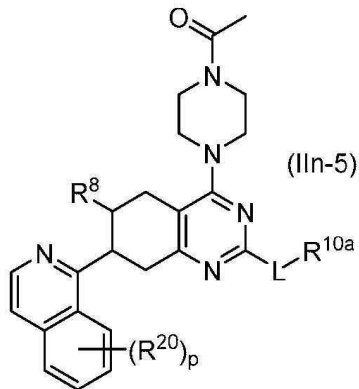
[0843] 실시양태 68:



[0844]



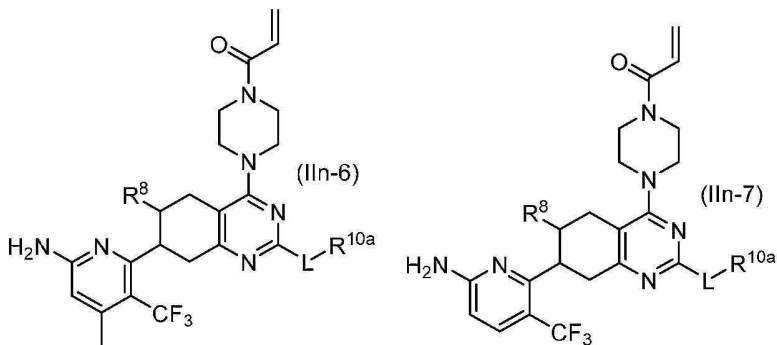
[0845]



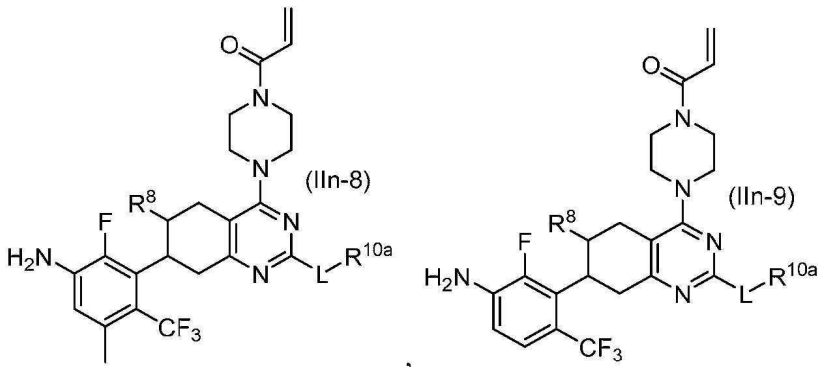
[0846]

로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 가지고, 여기서 각 R^{20} 가 독립적으로 C_{1-6} 알킬, NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 히드록시, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 $-OC(=O)CH=CH_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 각 p 가 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4인 실시양태 67의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

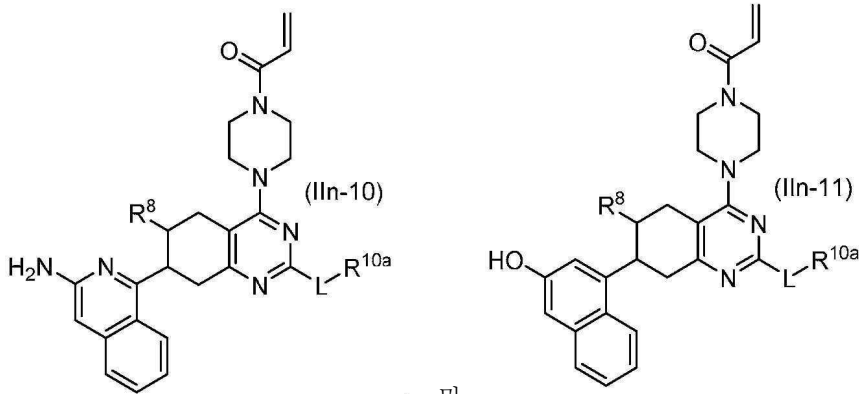
[0847] 실시양태 69:



[0848]



[0849]



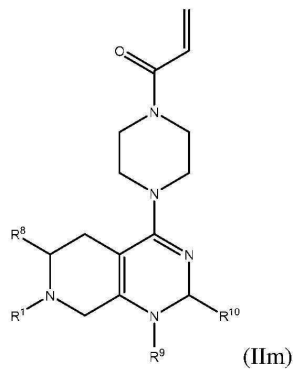
[0850]

[0851]

로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 실시양태 67의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0852]

실시양태 70: 하기 화학식(IIIm), 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 실시양태 1 또는 실시양태 2의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.



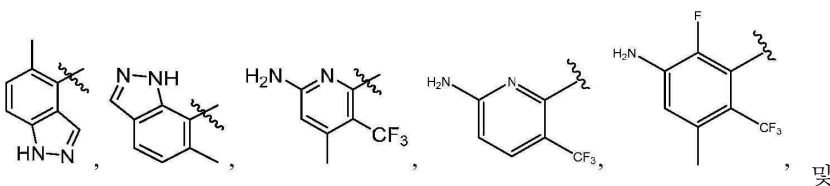
[0853]

[0854]

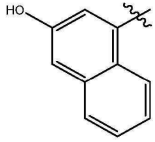
실시양태 71: R⁸이 수소이고; R⁹이 C₁₋₆ 알킬로 치환된 아릴이고; R¹⁰이 옥소인 실시양태 70의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0855]

실시양태 72: R¹이



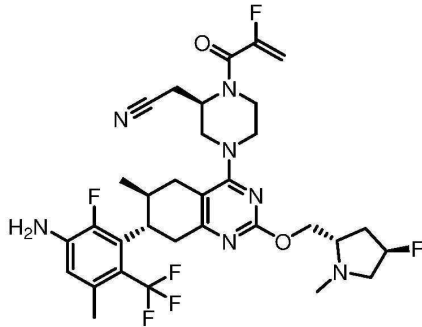
[0856]



[0857] 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 58, 63, 67, 또는 70 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

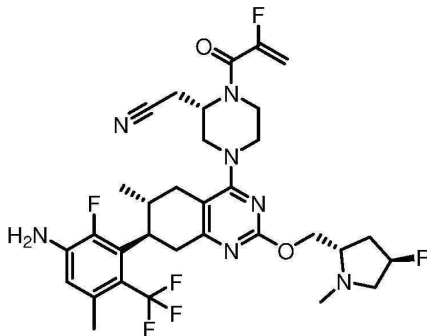
[0858] 실시양태 73: 표 1의 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 실시양태 1 또는 실시양태 2의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0859] 실시양태 74: 하기 구조 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 실시양태 1 또는 실시양태 2의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.



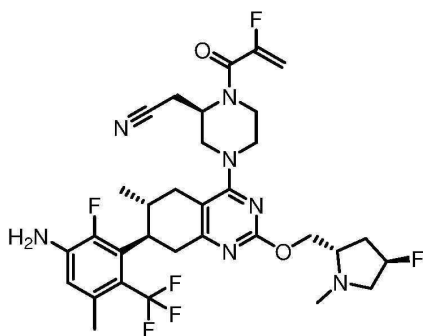
[0860]

[0861] 실시양태 75: 하기 구조 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 실시양태 1 또는 실시양태 2의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.



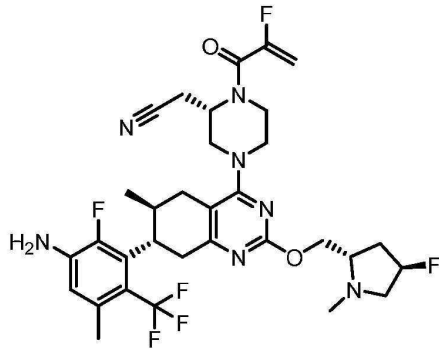
[0862]

[0863] 실시양태 76: 하기 구조 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 실시양태 1 또는 실시양태 2의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.



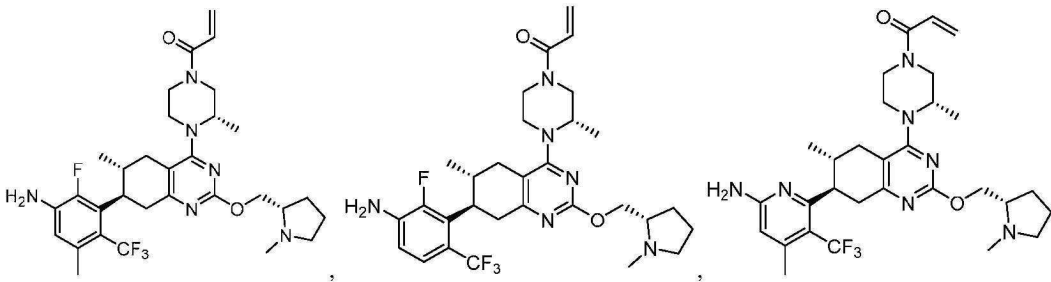
[0864]

[0865] 실시양태 77: 하기 구조 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 갖는 실시양태 1 또는 실시양태 2의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

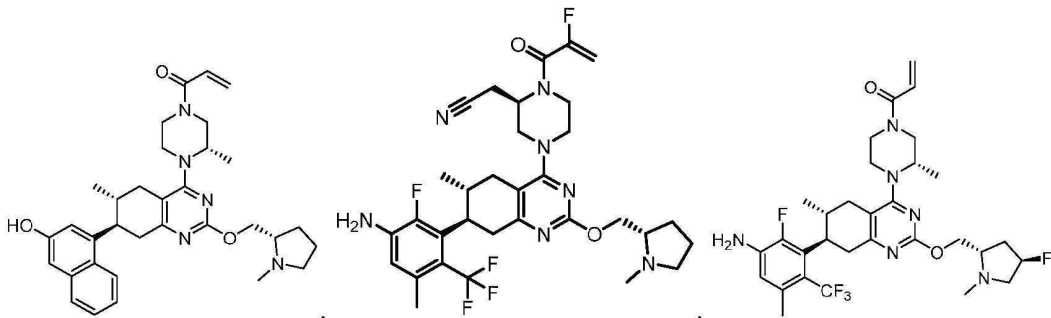


[0866]

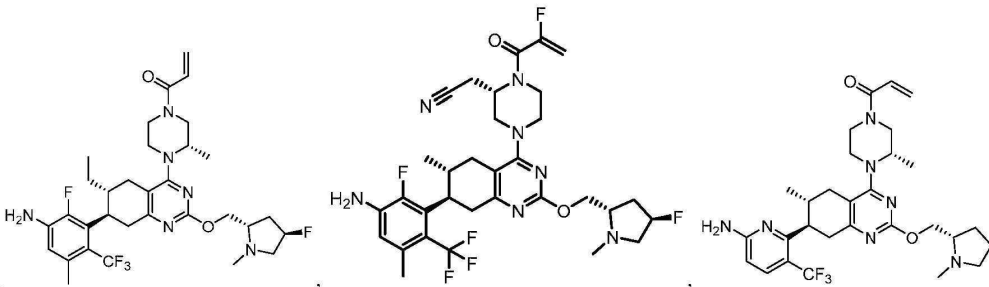
[0867] 실시양태 78:



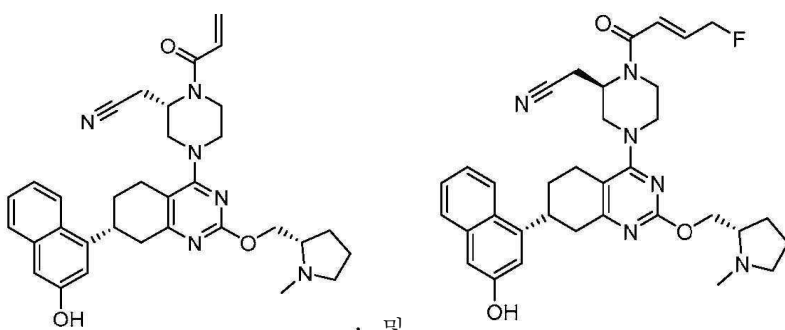
[0868]



[0869]



[0870]



[0871]

로 이루어지는 군으로부터 선택되는 구조를 갖는 실시양태 1 또는 실시양태 2의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[0872]

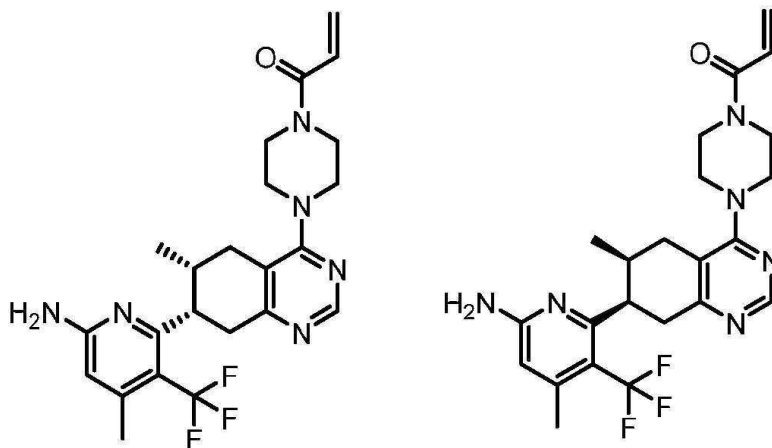
실시양태 79: 표 1의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

- [0873] 실시양태 80: 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 및 제약학상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.
- [0874] 실시양태 81: 제약 조성물이 경구 투여용으로 제제화된 것인 실시양태 80의 제약 조성물.
- [0875] 실시양태 82: 제약 조성물이 주사용으로 제제화된 것인 실시양태 80의 제약 조성물.
- [0876] 실시양태 83: 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 실시양태 80-82 중 어느 한 실시양태의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 암 처치 방법.
- [0877] 실시양태 84: 개체가 사람인 실시양태 83의 방법.
- [0878] 실시양태 85: 투여가 경구 경로에 의한 것인 실시양태 83의 방법.
- [0879] 실시양태 86: 투여가 주사에 의한 것인 실시양태 83의 방법.
- [0880] 실시양태 87: 암이 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개되는 것인 실시양태 83의 방법.
- [0881] 실시양태 88: 암이 혈액암, 췌장암, MYH 관련 용종증, 대장암, 폐암이거나, 또는 불문인 실시양태 83의 방법.
- [0882] 실시양태 89: 암이 폐 선암종인 실시양태 83의 방법.
- [0883] 실시양태 90: K-Ras G12C 돌연변이 단백질과 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 반응시키는 것을 포함하는 K-Ras G12C 돌연변이 단백질 활성 조절 방법.
- [0884] 실시양태 91: 세포 군집과 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 접촉시키는 것을 포함하는 세포 군집의 증식 억제 방법.
- [0885] 실시양태 92: 증식 억제가 세포 군집의 세포 생존률 감소로 측정되는 것인 실시양태 91의 방법.
- [0886] 실시양태 93: 개체가 K-Ras G12C 돌연변이를 가지는지 결정하고; 개체가 K-Ras G12C 돌연변이를 가지는 것으로 결정되면, 개체에게 치료적 유효량의 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 실시양태 80-82 중 어느 한 실시양태의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 필요로 하는 개체에 게서 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개되는 장애 처치 방법.
- [0887] 실시양태 94: 장애가 암인 실시양태 93의 방법.
- [0888] 실시양태 95: 암이 혈액암, 췌장암, MYH 관련 용종증, 대장암, 폐암이거나, 또는 불문인 실시양태 94의 방법.
- [0889] 실시양태 96: 암이 폐 선암종인 실시양태 94의 방법.
- [0890] 실시양태 97: K-Ras G12C 돌연변이 단백질과 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태의 표지된 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 반응시켜서 그 결과로 표지된 K-Ras G12C 돌연변이 단백질을 얻는 것을 포함하는 표지된 K-Ras G12C 돌연변이 단백질 제조 방법.
- [0891] 실시양태 98: 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 실시양태 80-82 중 어느 한 실시양태의 제약 조성물을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 종양 전이 억제 방법.
- [0892] 실시양태 99: 개체가 종양에서 K-Ras, H-Ras, 또는 N-Ras 단백질에 G12C 돌연변이를 갖는 종양을 가지는지 결정하고; 개체가 그 돌연변이를 갖는 종양을 가지면, 개체에게 치료적 유효량의 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 실시양태 80-82 중 어느 한 실시양태의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 필요로 하는 개체에게서 종양-불문 암 처치 방법.
- [0893] 실시양태 100: 암 처치용 의약 제조에서의 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 용도.
- [0894] 실시양태 101: 의약이 경구 투여용으로 제제화된 것인 실시양태 100의 용도.
- [0895] 실시양태 102: 의약이 주사용으로 제제화된 것인 실시양태 100의 용도.
- [0896] 실시양태 103: 암이 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개된 것인 실시양태 100의 용도.

- [0897] 실시양태 104: 암이 혈액암, 췌장암, MYH 관련 용종증, 대장암, 폐암이거나, 또는 불문인 실시양태 100의 용도.
- [0898] 실시양태 105: 암이 폐 선암종인 실시양태 100의 용도.
- [0899] 실시양태 106: 종양 전이 억제용 의약 제조에서의 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 용도.
- [0900] 실시양태 107: 치료에 의한 사람 또는 동물 신체의 처치 방법에 이용하기 위한 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 실시양태 80-82 중 어느 한 실시양태의 제약 조성물.
- [0901] 실시양태 108: 암 처치 방법에 이용하기 위한 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 실시양태 80-82 중 어느 한 실시양태의 제약 조성물.
- [0902] 실시양태 109: 암이 K-Ras G12C 돌연변이에 의해 매개되는 것인 실시양태 108의 화합물, 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 제약 조성물.
- [0903] 실시양태 110: 암이 혈액암, 췌장암, MYH 관련 용종증, 대장암, 폐암이거나, 또는 불문인 실시양태 108의 화합물, 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 제약 조성물.
- [0904] 실시양태 111: 암이 폐 선암종인 실시양태 108의 화합물, 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 제약 조성물.
- [0905] 실시양태 112: 종양 전이 억제 방법에 이용하기 위한 실시양태 1-79 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 또는 실시양태 80-82 중 어느 한 실시양태의 제약 조성물.
- [0906] 실시예
- [0907] 다음 실시예는 본 발명의 범위 내의 화합물의 제조 및 생물학적 평가를 예시한다. 이하의 이 실시예 및 제조는 관련 분야의 숙련된 자가 본 발명을 더 분명하게 이해하고 실시하는 것을 가능하게 하기 위해 제공된다. 그것이 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 여기지 않아야 하고, 단지 본 발명을 예시하고 대표하는 것으로만 여겨야 한다.
- [0908] 본원에 제공된 화합물 구조 중 일부는 "추정됨"이라는 표시를 함유한다. 다르게 지시되지 않으면, 용어 "추정됨"은 화합물의 입체화학이 효력에 기초해서 지정되었고, 따라서 화합물에 대해 묘사된 것과 상이할 수 있다는 것을 나타내는 것으로 의도된다.
- [0909] 다음 약어가 실시예에서 사용된다:
- [0910] ACN - 아세토니트릴
- [0911] B₂pin₂ - 비스(피나콜라토)디보론
- [0912] BINAP -(+/-)-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸
- [0913] BOC - tert-부틸옥시카르보닐
- [0914] BOC₂O - 디-tert-부틸 디카르보네이트
- [0915] B(O-iPr)₃ - 트리이소프로필 보레이트
- [0916] BOP - (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트
- [0917] DBU - 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔
- [0918] DCE - 디에틸 카르보네이트
- [0919] DCM - 디클로로메탄
- [0920] DDQ - 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논
- [0921] DHP - 3,4-디히드로-2h-피란
- [0922] DIEA - N,N-디이소프로필에틸아민
- [0923] DIPEA - N,N-디이소프로필에틸아민

- [0924] DMA - N,N-디메틸아세트아미드
- [0925] DMAP - 4-디메틸아미노피리딘
- [0926] DMF - N,N-디메틸포름아미드
- [0927] DMSO - 디메틸 술폰
- [0928] EA - 에틸 아세테이트
- [0929] EtOAc - 에틸 아세테이트
- [0930] EtOH - 에탄올 또는 에틸 알콜
- [0931] HATU - 1-(비스(디메틸아미노)메틸렌)-1H-1λ⁴-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-4-일-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(V)
- [0932] HC(OMe)₃ - 트리메톡시메탄
- [0933] IPAC - 이소-프로필아세테이트
- [0934] (i-PrO)₃B - 트리이소프로필 보레이트
- [0935] KF - 플루오린화칼륨
- [0936] KHMSD - 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드
- [0937] KOAc - 아세트산칼륨
- [0938] LDA - 리튬 디이소프로필아미드
- [0939] LiHMDS - 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 또는 리튬 헥사메틸디실라지드
- [0940] m-CBPA 또는 m-CPBA - 3-클로로퍼옥시벤조산
- [0941] MeCN - 아세토니트릴
- [0942] MeOH - 메탄올 또는 메틸 알콜
- [0943] MeONa - 소듐 메톡사이드 또는 소듐 메탄올레이트
- [0944] NBS - 1-브로모-2,5-피롤리딘디온
- [0945] n-BuLi - n-부틸리튬
- [0946] NIS - N-아이오도숙신이미드
- [0947] NMP - 1-메틸-2-피롤리딘논
- [0948] Oxone - 포타슘 퍼옥시모노술포네이트
- [0949] P(t-Bu)₃BF₄ - 트리-tert-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트
- [0950] PCy₃ - 트리시클로헥실 포스핀
- [0951] Pd/C - 탄소 상의 팔라듐
- [0952] Pd₂(dba)₃ - 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐
- [0953] Pd₂(dba)₃CHCl₃ - 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 클로로포름
- [0954] Pd(PPh₃)₂Cl₂ - 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드
- [0955] Pd(dppf)Cl₂ - 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드
- [0956] Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ - 디클로로메탄과 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)

- [0957] Pd(OAc)₂ - 아세트산팔라듐(II)
- [0958] Pd(pph₃)Cl₂ - 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드
- [0959] PE - 석유 에테르
- [0960] PMBCl - 4-메톡시벤질클로라이드
- [0961] PMB - p-메톡시벤질
- [0962] P(t-Bu)₃HBF₄ - 트리-tert-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트
- [0963] RBF - 플루오린화루비듐
- [0964] [Rh(COD)Cl]₂ - 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체
- [0965] r. t. - 실온
- [0966] SEMCl - 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드
- [0967] SEM - 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸
- [0968] SFC - 초임계 유체 크로마토그래피
- [0969] Sn₂(n-Bu)₆ - 헥사부틸디틴
- [0970] TBSCl - tert-부틸디메틸실릴 클로라이드
- [0971] t-BuOK - 포타슘 tert-부톡시드
- [0972] Tf₂O - 트리플루오로메탄술포닉 안하이드라이드
- [0973] TFA - 트리플루오로아세트산
- [0974] THF - 테트라히드로푸란
- [0975] THP - 테트라히드로피란
- [0976] TMG - 테트라메틸구아니딘
- [0977] Tol - 톨루엔
- [0978] TsOH - p-톨루엔술포산
- [0979] Zn(Me)₂ - 디메틸아연
- [0980] **실시예 1a 및 1b**



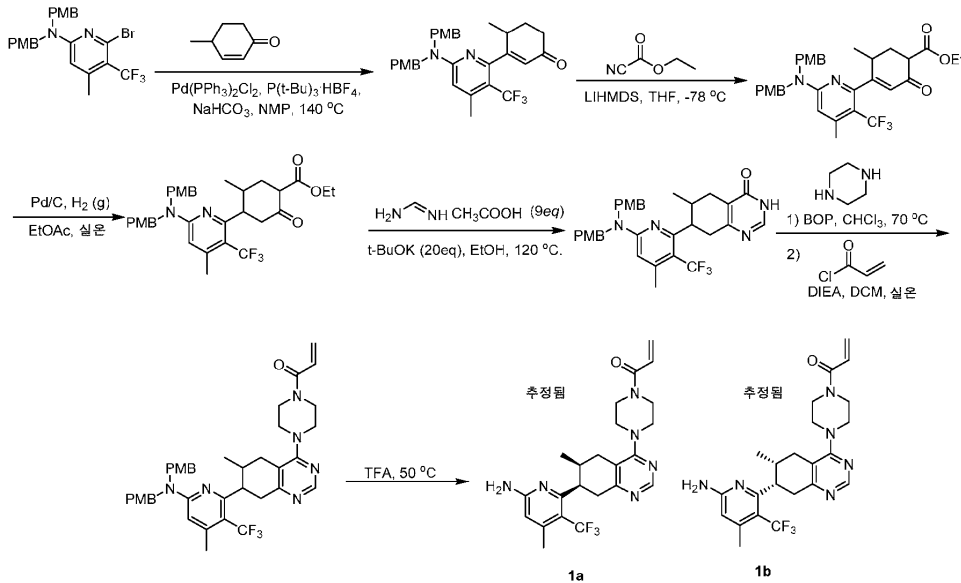
[0981]

[0982]

실시예 1a 실시예 1b

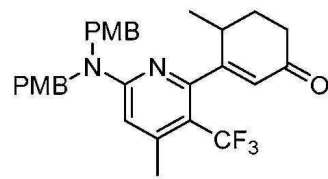
[0983] 1-(4-((6R,7S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 1a);

[0984] 1-(4-((6S,7R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 1b)



[0985]

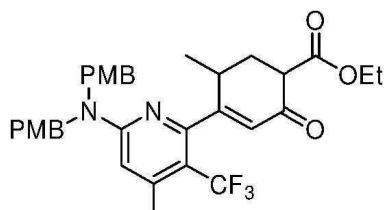
[0986] 단계 1: 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥스-2-엔-1-온



[0987]

[0988] 질소 하에서, 1-메틸-2-피롤리디논(30 mL) 중의 6-브로모-N,N-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(9.00 g, 18.18 mmol), 4-메틸시클로헥스-2-엔-1-온(3.96 g, 36.36 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(1.30 g, 1.80 mmol), 트리-tert-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트(1.10 g, 3.60 mmol) 및 중탄산나트륨(4.60 g, 54.54 mmol)의 용액을 140 °C에서 10 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(4/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥스-2-엔-1-온(2.20 g, 4.20 mmol, 23% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 525.2 [M+H]+.

[0989] 단계 2: 에틸-4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트

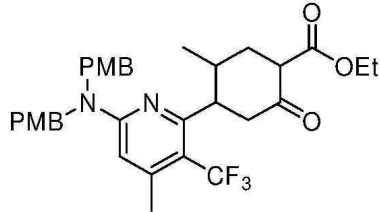


[0990]

[0991] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(100 mL) 중의 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥스-2-엔-1-온(2.20 g, 4.20 mmol)의 용액을 리튬비스(트리메틸실릴)아미드(5.5

mL, 5.46 mmol, THF 중의 1.0M)에 적가하고, -78 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 에틸 시아노포르메이트(0.60 g, 6.29 mmol)를 적가하고, -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 염화 암모늄으로 퀀칭시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜서 조 생성물 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트(1.40 g, 조 생성물)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 597.2 [M+H]+.

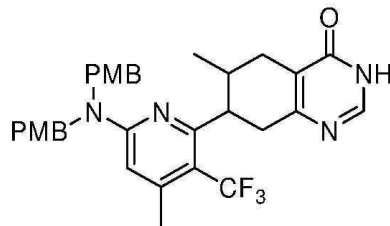
[0992] 단계 3: 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



[0993]

[0994] 수소 하에서, 에틸 아세테이트(100 mL) 중의 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(1.40 g, 2.34 mmol)의 용액을 Pd/C(10%)(1.40 g)에 첨가하고, 0 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(1.00 g, 조 생성물)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 599.3 [M+H]+.

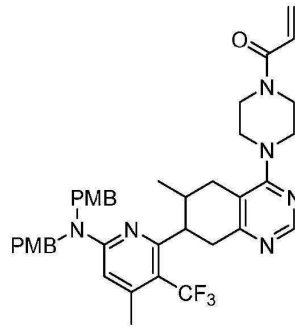
[0995] 단계 4: 7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4(3H)-온



[0996]

[0997] 에틸 알콜(50 mL) 중의 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(1.00 g, 조 생성물), 포름아미딘 아세테이트(1.70 g, 16.70 mmol) 및 포타슘 tert-부톡시드(3.80g, 33.41 mmol)의 용액을 120 °C에서 5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, HCl/1,4-디옥산으로 pH=7로 조정하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메틸 알콜(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(0.40 g, 0.64 mmol, 38.3% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 579.3 [M+H]+.

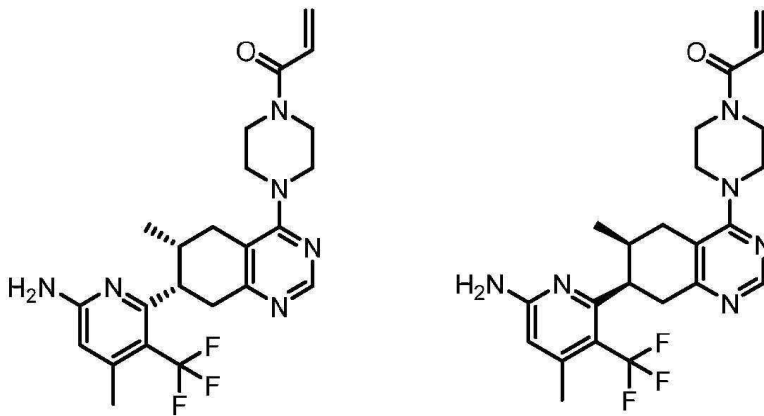
[0998] 단계 5: 1-[4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[0999]

[1000] 클로로포름(6 mL) 중의 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(370.0 mg, 0.64 mmol), 피페라진(550.8 mg, 6.39 mmol) 및 BOP(565.6 mg, 1.28 mmol)의 용액을 70 °C에서 5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 아크릴로일 클로라이드(0.15 mL, 12.79 mmol)를 적가하고, 25 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 물로 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 그 결과로 얻은 잔분을 역상 크로마토그래피(물 중의 0-80% 아세토니트릴)로 정제하여 1-[4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(70.0 mg, 0.10 mmol, 15.6% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 701.3 [M+H].

[1001] 단계 6: 1-(4-((6R,7S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 1a); 1-(4-((6S,7R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 1b)



[1002]

[1003] 실시예 1a 실시예 1b

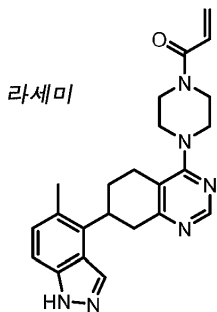
[1004] 트리플루오로아세트산(5 mL) 중의 1-[4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(70.0 mg, 0.10 mmol)의 용액을 50 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 다음 조건(컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼 19×150mm 5um; 이동상 A: 물(10MMOL/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유속: 25 mL/min; 구배: 7 분 이내에 31% B부터 54% B까지; 254/210 nm; Rt: 5.88 min)으로 Prep-HPLC로 정제하여 20 mg 생성물을 백색 고체로서 제공하였다. 생성물을 다음 조건(컬럼, CHIRALPAK IF2*25 cm, 5 um; 이동상: MTBE(10 mM NH₃-MeOH): EtOH; 검출기, UV 254 nm)으로 키랄-Prep-HPLC로 추가로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 표제 화합물의 입체화학 또는 상대 위치배열을 트랜스-이성질체(실시예 8a 및 8b)와의 NMR 및 효력 차이에 기초해서 지정하였다. 표제 화합물의 절대 위치배열은 결정되지 않았다.

[1005] 실시예 1a: 1-(4-((6R,7S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(5.3 mg, 0.012 mmol, 11.5% 수율, 백색 고체) ¹H NMR(300

MHz, 메탄올- d_4 , ppm) δ 8.27(s, 1H), 6.82(dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.25(dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 6.15(s, 1H), 5.79(dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.72(m, 4H), 3.68 - 3.53(m, 3H), 3.45(brs, 2H), 2.85 - 2.53(m, 4H), 2.26(d, J = 2.9 Hz, 3H), 2.03(brs, 1H), 1.48(d, J = 1.2 Hz, 3H). LCMS(ESI, m/z): 461.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IF-3(0.46*5 cm, 3 μ m); 254nm에서 검출됨; MtBE(0.1%DEA):EtOH = 90:10, 1.0 ml/min); 체류 시간: 1.259 min(더 빠른 피크).

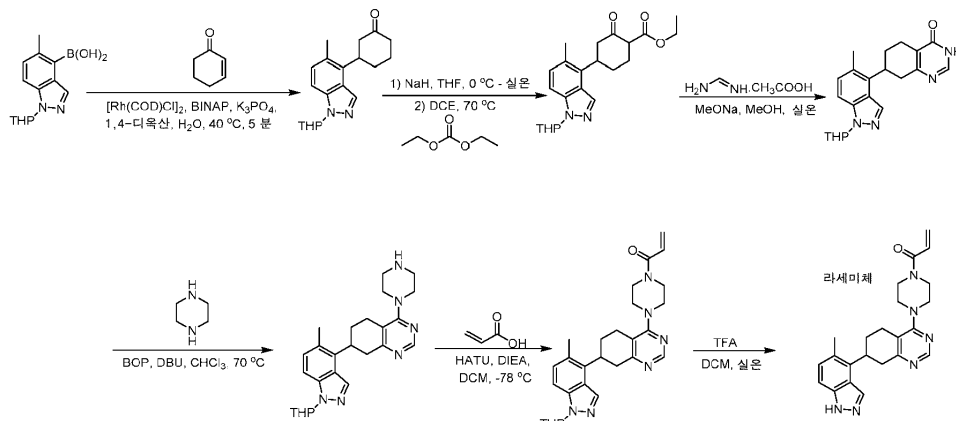
[1006] **실시예 1b**: 1-(4-((6S,7R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(5.0 mg, 0.011 mmol, 10.9% 수율, 백색 고체) ¹H NMR(300 MHz, 메탄올- d_4 , ppm) δ 8.27(s, 1H), 6.82(dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.25(dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 6.15(s, 1H), 5.79(dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.72(m, 4H), 3.68 - 3.53(m, 3H), 3.45(brs, 2H), 2.85 - 2.53(m, 4H), 2.26(d, J = 2.9 Hz, 3H), 2.03(brs, 1H), 1.48(d, J = 1.2 Hz, 3H). LCMS(ESI, m/z): 461.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IF-3(0.46*5 cm, 3 μ m); 254 nm에서 검출됨; MtBE(0.1%DEA):EtOH = 90:10, 1.0 ml/min); 체류 시간: 1.932 min(더 느린 피크).

[1007] **실시예 2**



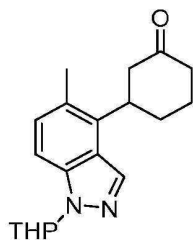
[1008]

[1009] 1-(4-(7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(라세미체)



[1010]

[1011] **단계 1**: 3-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)시클로헥사논

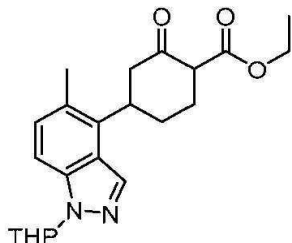


[1012]

[1013] 질소 하에서, 1,4-디옥산(10 mL) 및 물(2 mL) 중의 (5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)보론산(1.07

g, 4.13 mmol), 2-시클로헥센-1-온(0.5 mL, 5.16 mmol), BINAP(482.6 mg, 0.77 mmol), 디클로로(시클로옥타-1,5-디엔)루테늄(II)(108.5 mg, 0.39 mmol) 및 수성 포화 인산칼륨(1.28 mL)의 용액을 40 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/11)로 용출시켜 실리카겔 에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)시클로헥사논(0.55 g, 1.76 mmol, 34.1% 수율)을 담황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 313.2 [M+H]⁺.

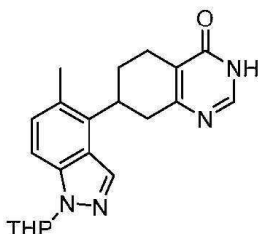
[1014] 단계 2: 에틸 4-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



[1015]

[1016] 테트라히드로피란(2 mL) 중의 3-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)시클로헥사논(1.00 g, 3.20 mmol)의 용액을 NaH(384.1 mg, 9.60 mmol)에 첨가하고, 0 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 디에틸 카르보네이트(0.78 mL, 6.40 mmol)를 적가하고, 70 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 염화암모늄으로 퀘칭시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(150.0 mg, 1.17 mmol, 12.2% 수율)를 담황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 385.2 [M+H]⁺.

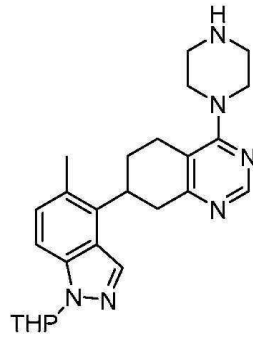
[1017] 단계 3: 7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온



[1018]

[1019] 메틸 알콜(1 mL) 중의 에틸 4-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(80.0 mg, 0.21 mmol), 폼아미딘 아세테이트(75.7 mg, 0.73 mmol) 및 소듐 메톡시드(56.2 mg, 1.04 mmol)의 용액을 50 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 1,4-디옥산 중의 HCl로 pH=6.0으로 조정하였다. 결과적으로 얻은 용액을 역상 크로마토그래피(아세토니트릴/물 = 10% - 40%)로 정제하여 7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(57.0 mg, 0.16 mmol, 76 % 수율)을 백황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 365.2 [M+H]⁺.

[1020] 단계 4: 7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린



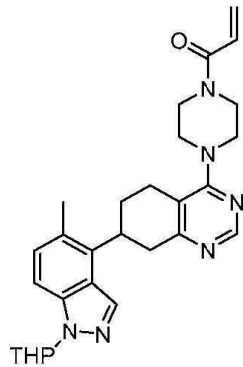
[1021]

[1022]

클로로포름(3 mL) 중의 7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(120.0 mg, 0.33 mmol), 피페라진(283.6 mg, 3.29 mmol), BOP(291.3 mg, 0.66 mmol) 및 1,8-디아자비시클로 [5.4.0]운데스-7-엔(0.15 mL, 0.99 mmol)의 용액을 70 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(5:1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(120.0 mg, 0.28 mmol, 84.3% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 433.2 [M+H]⁺.

[1023]

단계 5: 1-[4-[7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



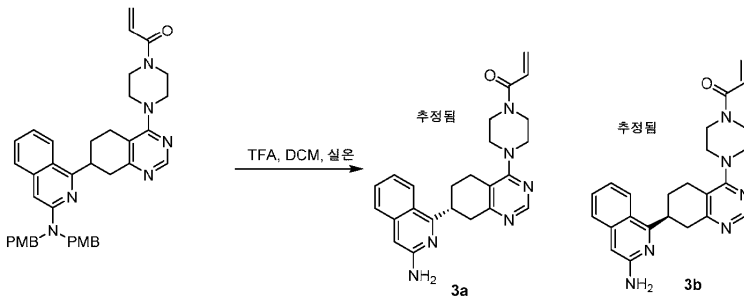
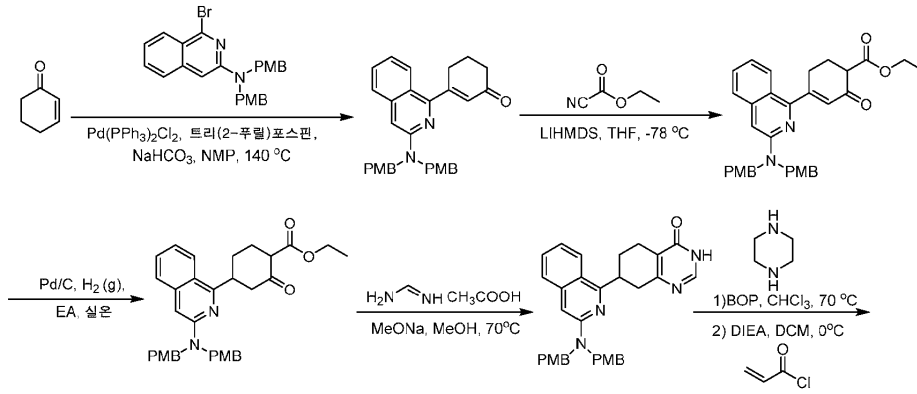
[1024]

[1025]

디클로로메탄(6 mL) 중의 7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(120.0 mg, 0.28 mmol), 아크릴산(99.9 mg, 1.39 mmol), HATU(158.2 mg, 0.42 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.14 mL, 0.83 mmol)의 용액을 25 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 염화암모늄으로 퀘칭시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-[4-[7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(60.0 mg, 0.12 mmol, 44.4% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 487.3 [M+H]⁺.

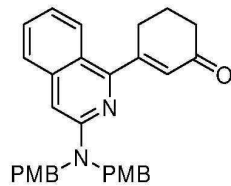
[1026]

단계 6: 1-(4-(7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



[1035]

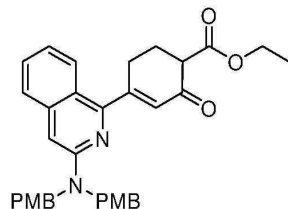
[1036] 단계 1: 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-1-이소퀴놀릴]시클로헥스-2-엔-1-온



[1037]

[1038] 질소 하에서, 1-메틸-2-피롤리돈(50 mL) 중의 1-브로모-N,N-비스[(4-메톡시페닐)메틸]이소퀴놀린-3-아민(11.00 g, 23.74 mmol), 2-시클로헥센-1-온(4.56 g, 47.48 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(1.67 g, 2.37 mmol), 트리(2-푸릴)포스핀(1.10 g, 4.75 mmol) 및 중탄산나트륨(5.98 g, 71.22 mmol)의 용액을 140 °C에서 5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-1-이소퀴놀릴]시클로헥스-2-엔-1-온(7.00 g, 14.63 mmol, 50.5% 수율)을 적색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 479.2 [M+H]⁺.

[1039] 단계 2: 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-1-이소퀴놀릴]-2-옥소-시클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트

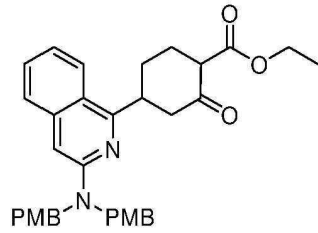


[1040]

[1041] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(60 mL) 중의 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-1-이소퀴놀릴]시클로헥스-2-엔-1-온(7.00 g, 14.63 mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(58.5 mL, 58.51 mmol, THF 중의 1.0 M)에 적가하고, -78 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(4.35 g, 43.88 mmol)를 적가하고, -78 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 염화암모늄으로 퀘칭시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시켰다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하

에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(8/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-1-이소퀴놀릴]-2-옥소-시클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트(3.80 g, 6.35 mmol, 43.4% 수율)를 적색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 551.2 [M+H]⁺.

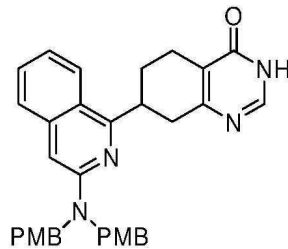
[1042] 단계 3: 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-1-이소퀴놀릴]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



[1043]

[1044] 수소 하에서, 에틸 아세테이트(20 mL) 중의 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-1-이소퀴놀릴]-2-옥소-시클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트(3.40 g, 6.17 mmol)의 용액을 Pd/C(1.00 g, 6.17 mmol)에 첨가하고, 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(7:1)로 용출시켜 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-1-이소퀴놀릴]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(1.80 g, 3.26 mmol, 47.5% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 553.3 [M+H]⁺.

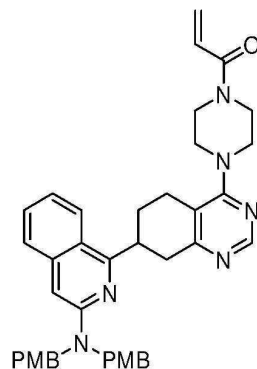
[1045] 단계 4: 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-1-이소퀴놀릴]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온



[1046]

[1047] 메틸 알콜(10 mL) 중의 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-1-이소퀴놀릴]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(1.80 g, 3.26 mmol), 소듐 메톡사이드(1.76 g, 32.57 mmol) 및 포름아미딘 아세테이트(2.03 g, 19.54 mmol)의 용액을 70 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메틸 알콜(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-1-이소퀴놀릴]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(0.70 g, 1.31 mmol, 37.1% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 533.2 [M+H]⁺.

[1048] 단계 5: 1-[4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-1-이소퀴놀릴]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

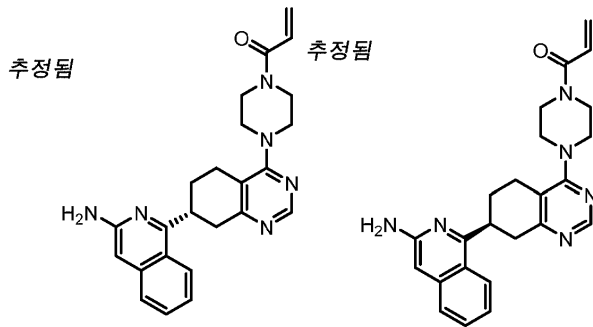


[1049]

[1050] 클로로포름(8 mL) 중의 피페라진(0.57 g, 6.57 mmol), 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-1-이소퀴놀릴]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(0.70 g, 1.31 mmol), 1H-벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포

스포늄 헥사플루오로포스페이트(0.87 g, 1.97 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔(0.39 mL, 2.63 mmol)의 용액을 70 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 아크릴로일 클로라이드(0.36 g, 3.94 mmol)를 적 가하고, 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메틸 알콜(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-[4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-1-이소퀴놀린]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(0.40 g, 0.42 mmol, 31.6% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 655.3 [M+H]⁺.

[1051] 단계 6: (R)-1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 3a) 및 (S)-1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 3b)



[1052]

[1053]

실시예 3a 실시예 3b

[1054]

트리플루오로아세트산(2 mL) 및 디클로로메탄(4 mL) 중의 1-[4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-1-이소퀴놀린]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(0.40 g, 0.42 mmol)의 용액을 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 그 다음, 조 생성물을 다음 조건 YMC-Actus Triart C18 컬럼 30×250mm 5um; 이동상 A:물(10mmol/l 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세트니트릴; 유속: 60 mL/min; 구배: 7분 이내에 33% B부터 52% B까지; 254/220 nm; Rt: 5.77 min으로 Prep-HPLC에 의해 정제 하여 생성물을 제공하였다. 거울상이성질체의 혼합물을 다음 조건: 컬럼: CHIRALPAK ID-03, 2.0cm I.D*25cm L(5um);이동상 A:헥산: 디클로로메탄 =3:1(10mM NH₃-MEOH)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 18 mL/min; 구배: 22 분 이내에 50 B부터 50 B까지; 220/254 nm; RT1:12.518; RT2:16.645로 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다. 표제 화합물의 입체화학을 효력 데이터에 기초해서 지정하였다.

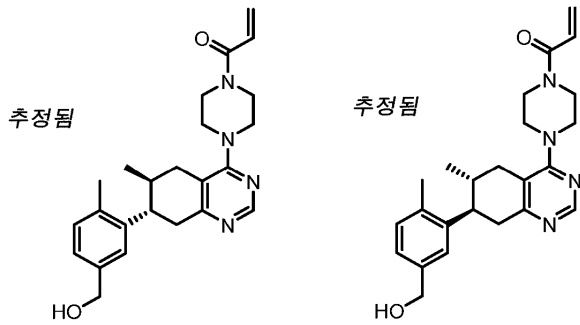
[1055]

실시예 3a: (R)-1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(11.3 mg, 0.026 mmol, 6.4% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, 메탄올-d₄, ppm) δ 8.50(s, 1H), 8.14(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.54(m, 1H), 7.52 - 7.45(m, 1H), 7.31 - 7.20(m, 1H), 6.84(dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.69(d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.27(dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.81(dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.11(m, 1H), 3.96 - 3.71(m, 4H), 3.70 - 3.58(m, 2H), 3.52 - 3.35(m, 3H), 3.20 - 2.92(m, 2H), 2.81 - 2.66(m, 1H), 2.23(d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.88(m, 1H). LCMS(ESI, m/z): 415.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK ID-3(4.6*50 mm,3 um); 254 nm에서 검출됨; n-헥산/IPA = 50/50; 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 12.518 min(빠른 피크).

[1056]

실시예 3b: (S)-1-(4-(7-(3-아미노이소퀴놀린-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(11.5 mg, 0.028 mmol, 6.6% 수율, 백색 고체). ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄, ppm) δ 8.50(s, 1H), 8.14(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.54(m, 1H), 7.52 - 7.45(m, 1H), 7.31 - 7.20(m, 1H), 6.84(dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.69(d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.27(dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.81(dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.11(m, 1H), 3.96 - 3.71(m, 4H), 3.70 - 3.58(m, 2H), 3.52 - 3.35(m, 3H), 3.20 - 2.92(m, 2H), 2.81 - 2.66(m, 1H), 2.23(d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.88(m, 1H). LCMS(ESI, m/z): 415.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK ID-3(4.6*50 mm,3 um); 254 nm에서 검출됨; n-헥산/IPA = 50/50; 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 16.645 min(느린 피크).

[1057] 실시예 4a 및 4b



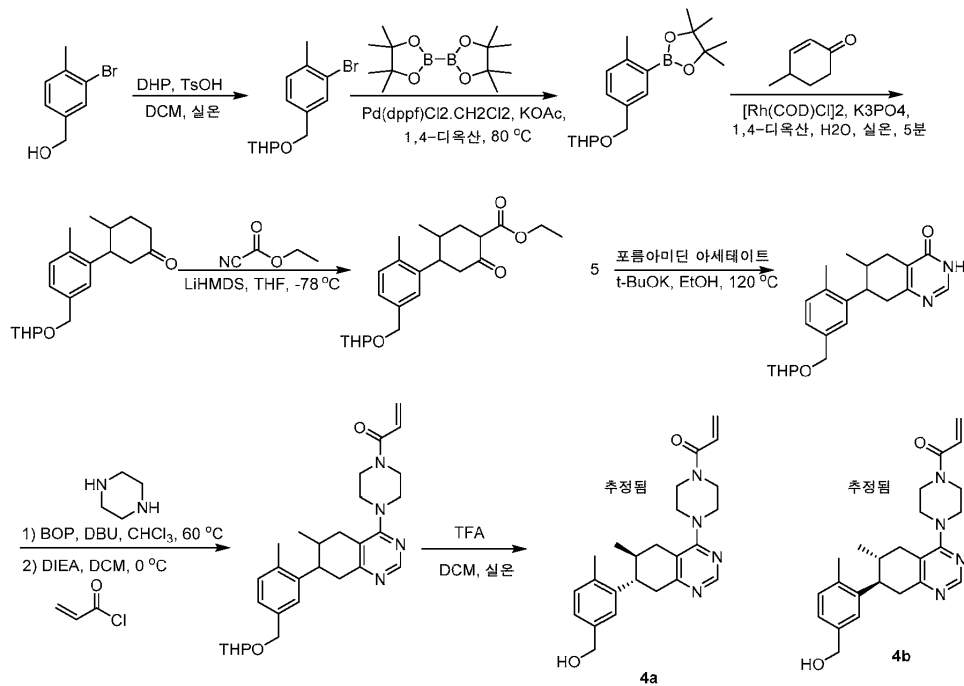
[1058]

[1059]

실시예 4a 실시예 4b

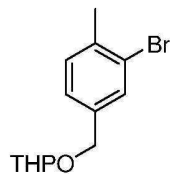
[1060] 1-(4-((6S,7S)-7-(5-(히드록시메틸)-2-메틸페닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 4a);

[1061] 1-[4-[(6R,7R)-7-[5-(히드록시메틸)-2-메틸-페닐]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 4b)



[1062]

[1063] 단계 1: 2-[(3-브로모-4-메틸-페닐)메톡시]테트라히드로피란

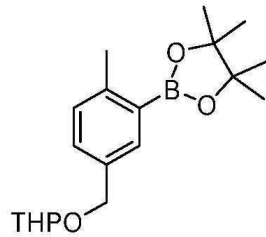


[1064]

[1065] 디클로로메탄(40 mL) 중의 (3-브로모-4-메틸-페닐)메탄올(9.00 g, 44.76 mmol) 및 p-톨루엔술폰산(3.85 g, 22.38 mmol)의 용액을 25 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 3,4-디히드로-2H-피란(7.53 g, 89.53 mmol)을 첨가하고, 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 탄산수소나트륨으로 퀀칭시키고, 디클로로메탄으로 희석시켰다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-[(3-브로모-4-메틸-페닐)메톡시]테트라히드로피란(9.20 g, 30.64 mmol, 68.5% 수율)을 무색 오일로서

제공하였다.

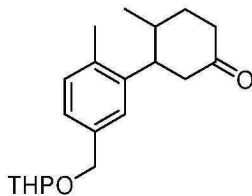
[1066] 단계 2: 4,4,5,5-테트라메틸-2-[2-메틸-5-(테트라히드로피란-2-일옥시메틸)페닐]-1,3,2-디옥사보롤란



[1067]

[1068] 질소 하에서, 1,4-디옥산(60 mL) 중의 2-[(3-브로모-4-메틸-페닐)메톡시]테트라히드로피란(9.20 g, 30.64 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(16.4 g, 64.52 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물(2.63 g, 3.23 mmol) 및 아세트산칼륨(6.32 g, 64.52 mmol)의 용액을 80 °C에서 40 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시켰다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4,4,5,5-테트라메틸-2-[2-메틸-5-(테트라히드로피란-2-일옥시메틸)페닐]-1,3,2-디옥사보롤란(9.00 g, 27.09 mmol, 79.8% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

[1069] 단계 3: 4-메틸-3-[2-메틸-5-(테트라히드로피란-2-일옥시메틸)페닐]시클로헥사논

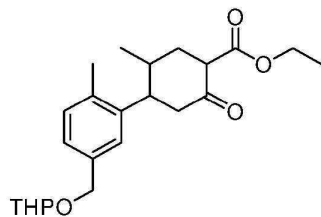


[1070]

[1071] 질소 하에서, 1,4-디옥산(50 mL) 중의 4,4,5,5-테트라메틸-2-[2-메틸-5-(테트라히드로피란-2-일옥시메틸)페닐]-1,3,2-디옥사보롤란(9.00 g, 27.09 mmol), 4-메틸시클로헥스-2-엔-1-온(3.28 g, 29.80 mmol) 및 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(1.34 g, 2.71 mmol)의 용액을 수성 포화 인산칼륨(10 mL)에 첨가하고, 25 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-메틸-3-[2-메틸-5-(테트라히드로피란-2-일옥시메틸)페닐]시클로헥사논(4.50 g, 14.22 mmol, 47.2% 수율)을 담황색 오일로서 제공하였다.

LCMS: (ESI, m/z): 317.2 [M+H]⁺

[1072] 단계 4: 에틸 5-메틸-4-[2-메틸-5-(테트라히드로피란-2-일옥시메틸)페닐]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트

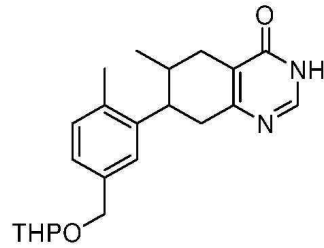


[1073]

[1074] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(70 mL) 중의 4-메틸-3-[2-메틸-5-(테트라히드로피란-2-일옥시메틸)페닐]시클로헥사논(4.50 g, 14.22 mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(14.22 mL, 14.22 mmol, 테트라히드로푸란 중의 1.0 M)에 적가하고, -78 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(1.69 g, 17.07 mmol)를 적가하고, -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀸칭시키고, 진공 하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 에틸 5-메틸-4-[2-메틸-5-(테트라히드로피란-2-일옥시메틸)페닐]-2-옥소-시클로헥산카르

복실레이트(5.00 g, 조 생성물)를 황색 오일로서 제공하였다. 조 생성물은 정제 없이 다음 단계에 바로 사용될 것이다. LCMS:(ESI, m/z): 389.2 [M+H]⁺

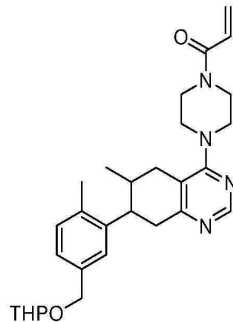
[1075] 단계 5: 6-메틸-7-[2-메틸-5-(테트라히드로피란-2-일옥시메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온



[1076]

[1077] 에탄올(40 mL) 중의 에틸 5-메틸-4-[2-메틸-5-(테트라히드로피란-2-일옥시메틸)페닐]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(3.00 g, 7.72 mmol), 포름아미딘 아세테이트(4.02 g, 38.61 mmol) 및 포타슘 tert-부톡시드(6.07 g, 54.05 mmol)의 용액을 120 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, HCl/디옥산으로 PH = 7.0으로 조정하고, 진공 하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 6-메틸-7-[2-메틸-5-(테트라히드로피란-2-일옥시메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(1.50 g, 3.74 mmol, 48.5% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS:(ESI, m/z): 369.2 [M+H]⁺

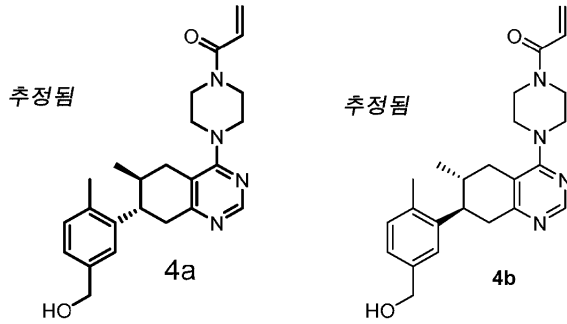
[1078] 단계 6: 1-[4-[6-메틸-7-[2-메틸-5-(테트라히드로피란-2-일옥시메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[1079]

[1080] 클로로포름(10 mL) 중의 6-메틸-7-[2-메틸-5-(테트라히드로피란-2-일옥시메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(1.00 g, 2.71 mmol), 피페라진(1.17 g, 13.57 mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(2.40 g, 5.430 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔(1.24 g, 8.14 mmol)의 용액을 60 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 그 다음, 디클로로메탄(10 mL) 중의 조 생성물 및 에틸다이소프로필아민(0.70 g, 5.43 mmol)의 용액을 실온에서 교반시켰다. 그 다음, 아크릴로일 클로라이드(0.25 g, 2.71 mmol)를 적가하고, 실온에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀘칭시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 1-[4-[6-메틸-7-[2-메틸-5-(테트라히드로피란-2-일옥시메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(1.30 g, 조 생성물)을 제공하였다. 조 생성물은 정제 없이 다음 단계에 바로 사용될 것이다. LCMS:(ESI, m/z): 491.3 [M+H]⁺

[1081] 단계 7: 1-(4-((6S,7S)-7-(5-(히드록시메틸)-2-메틸페닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 4a) 및 1-[4-[(6R,7R)-7-[5-(히드록시메틸)-2-메틸-페닐]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 4b)



[1082]

[1083]

트리플루오로아세트산(2 mL) 및 1,2-디클로로에탄(5 mL) 중의 1-[4-[6-메틸-7-[2-메틸-5-(테트라히드로피란-2-일옥시메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(1.30 g, 2.65 mmol)의 용액을 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 조 생성물을 제공하였다. 그 다음, 조 생성물을 다음 조건: 컬럼: xbridge shield APP8 OBD 컬럼, 30*150 mm, 5 um; 이동상 A: 물(10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세토니트릴(0.1% 디에틸아민); 유속: 60 mL/min; 구배: 7 분 이내에 23 B부터 43 B까지; 254 nm; RT: 6.18 min으로 Prep-HPLC로 정제하여 생성물을 제공하였다. 거울상이성질체의 혼합물을 다음 조건: 컬럼: chiralpak ic, 2*25 cm, 5 um; 이동상 A: n-헥산/디클로로메탄 = 3/1(10 mM 암모니아 - 메탄올), 이동상 B: 에탄올; 유속: 40 mL/min; 구배: 19 분 이내에 30 B부터 30 B까지; 220/254 nm)으로 키랄-Prep-HPLC에 의해 분리하여 표제 화합물을 제공하였다. 표제 화합물의 절대 위치배열을 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 추론하였다.

[1084]

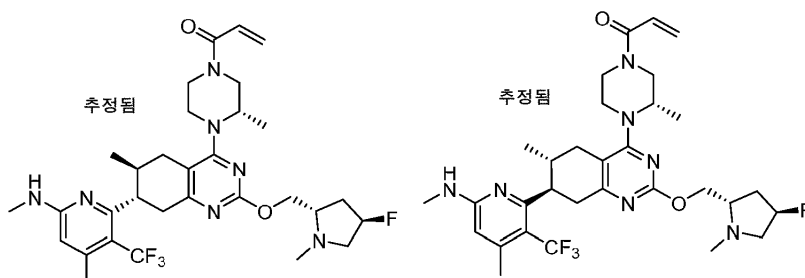
실시예 4a: 1-(4-((6S,7S)-7-(5-(히드록시메틸)-2-메틸페닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (57.5 mg, 0.14 mmol, 5.3% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) 8.48(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.12(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.84(dd, J = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.15(dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.72(dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 5.05(t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.44(d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.84-3.43(m, 6H), 3.31-3.22(m, 2H), 3.13-2.91(m, 2H), 2.81-2.55(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.07-1.88(m, 1H), 0.80(d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS:(ESI, *m/z*): 407.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IC-3(4.6*50 mm, 3 um); 254 nm에서 검출됨; n-헥산/에탄올 = 70/30; 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 12.524 min(빠른 피크).

[1085]

실시예 4b: 1-[4-[(6R,7R)-7-[5-(히드록시메틸)-2-메틸-페닐]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온 (52.7 mg, 0.13 mmol, 4.9% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) 8.48(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.12(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.84(dd, J = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.15(dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.72(dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 5.05(t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.44(d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.84-3.43(m, 6H), 3.31-3.22(m, 2H), 3.13-2.91(m, 2H), 2.81-2.55(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.07-1.88(m, 1H), 0.80(d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS:(ESI, *m/z*): 407.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IC-3(4.6*50 mm, 3 um); 254 nm에서 검출됨; n-헥산/에탄올 = 70/30; 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 14.975 min(느린 피크).

[1086]

실시예 5a 및 5b

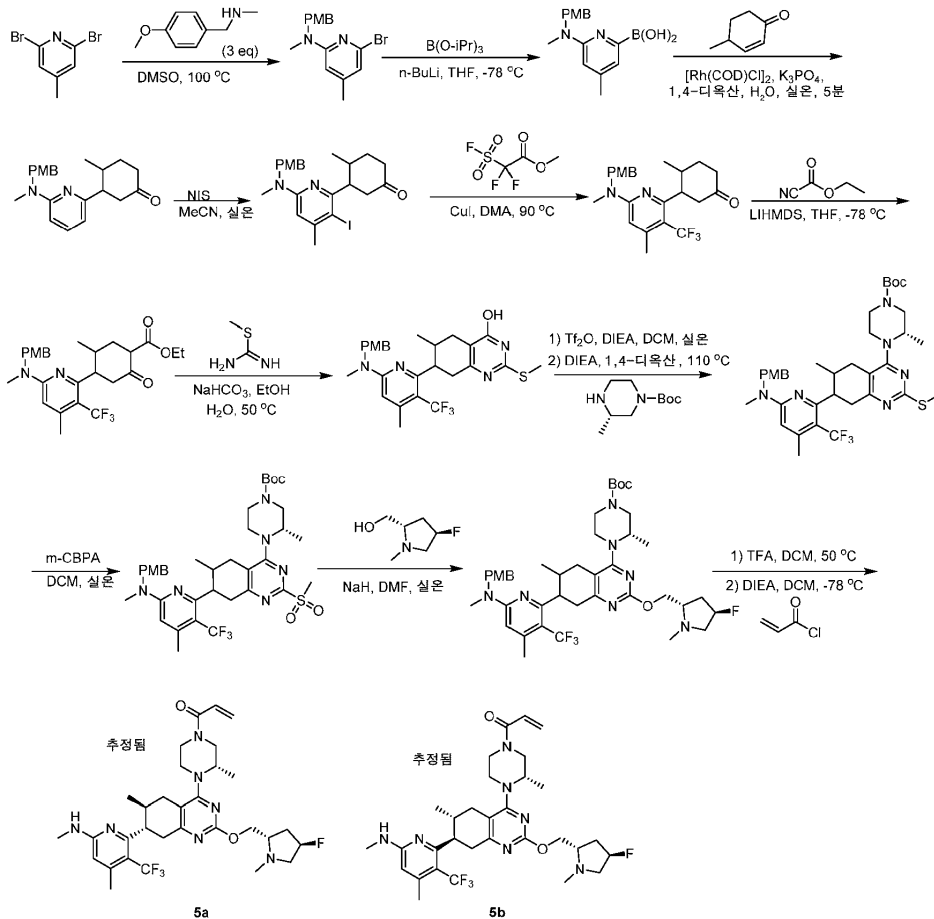


[1087]

[1088] 실시예 5a 실시예 5b

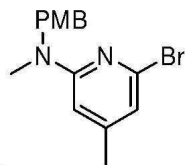
[1089] 1-[(3S)-4-[(6S,7S)-2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-7-[4-메틸-6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온 (실시예 5a);

[1090] 1-[(3S)-4-[(6R,7R)-2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-7-[4-메틸-6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온 (실시예 5b)



[1091] 5a 5b

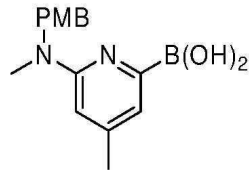
[1092] 단계 1: 6-브로모-N-[(4-메톡시페닐)메틸]-N,4-디메틸-피리딘-2-아민



[1093]

[1094] 디메틸 술폰(100 mL) 중의 N-(4-메톡시벤질)-N-메틸아민(74.00 g, 489.90 mmol) 및 2,6-디브로모-4-메틸피리딘(41.00 g, 163.30 mmol)의 용액을 100 °C에서 4 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(8/1)로 용출시켜 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-N-[(4-메톡시페닐)메틸]-N,4-디메틸-피리딘-2-아민(44.00 g, 137.00 mmol, 80.8% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 321.1 [M+H]⁺

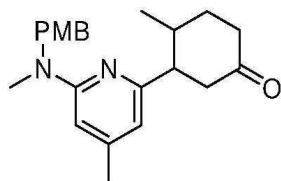
[1095] 단계 2: [6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-2-피리딜]보론산



[1096]

[1097] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(150 mL) 중의 6-브로모-*N*-[(4-메톡시페닐)메틸]-*N*,4-디메틸-피리딘-2-아민(44.00 g, 137.00 mmol)의 용액을 *n*-BuLi(98.69 mL, 246.70 mmol, *n*-헥산 중의 2.5 M)에 적가하고, -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 트리이소프로필 보레이트(77.3 g, 411.2 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 60 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜서 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물 [6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-2-피리딜]보론산(35.00 g, 조 생성물)을 정제 없이 다음 단계에서 사용될 것이다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 287.1 [M+H]⁺

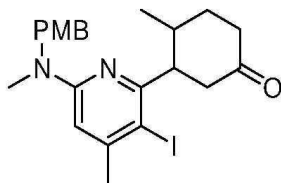
[1098] 단계 3: 3-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논



[1099]

[1100] 질소 하에서, 1,4-디옥산(100 mL) 중의 [6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-2-피리딜]보론산(35.00 g, 조 생성물), 4-메틸시클로헥스-2-엔-1-온(21.60 g, 182.9 mmol) 및 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(5.60 g, 12.19 mmol)의 용액을 수성 포화 인산칼륨(20 mL)에 첨가하고, 25 °C에서 4 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5/1)로 용출시켜 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(24.00 g, 68.18 mmol, 57.2% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 353.2 [M+H]⁺

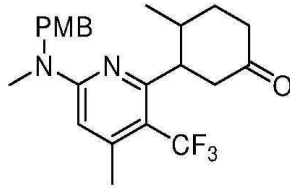
[1101] 단계 4: 3-[3-아이오도-6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논



[1102]

[1103] 아세트니트릴(80 mL) 중의 3-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(24.00 g, 68.18 mmol) 및 *N*-아이오도숙신이미드(22.90 g, 102.30 mmol)의 용액을 25 °C에서 60분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-아이오도-6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(14.00 g, 29.28 mmol, 43.07% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 479.1 [M+H]⁺

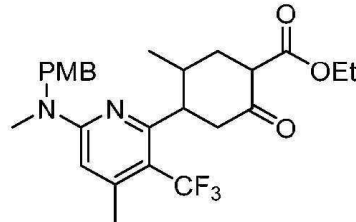
[1104] 단계 5: 3-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논



[1105]

[1106] 질소 하에서, *N,N*-디메틸아세트아미드(50 mL) 중의 3-[3-아이오도-6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(14.00 g, 29.28 mmol), 메틸-2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세테이트(28.10 g, 146.30 mmol) 및 아이오딘화제일구리(I)(16.70 g, 87.80 mmol)의 용액을 90 °C에서 5 시간 동안 교반시켰다. 여과 후, 여액을 모으고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(9.00 g, 20.33 mmol, 69.5% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 421.2 [M+H]⁺

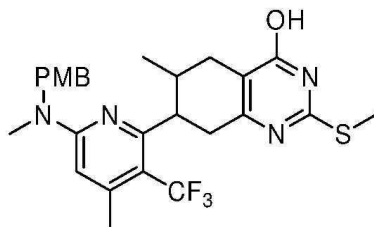
[1107] 단계 6: 에틸 4-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



[1108]

[1109] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(50 mL) 중의 3-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(9.00 g, 21.40 mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(32.1 mL, 32.11 mmol, 테트라히드로푸란 중의 1.0 M)에 적가하고, -78 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(2.55 g, 25.69 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 50 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀸칭시키고, 진공 하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물 에틸 4-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(12.00 g, 조 생성물)를 제공하였고, 이 조 생성물은 정제 없이 바로 다음 단계에 사용될 것이다. LC-MS: (ESI, m/z): 493.2 [M+H]⁺

[1110] 단계 7: 7-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올

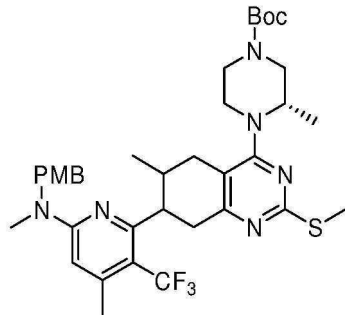


[1111]

[1112] 에탄올(60 mL) 및 물(12 mL) 중의 에틸 4-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(12.00 g, 15.84 mmol), 2-메틸이소티오우레아(14.30 g, 158.4 mmol) 및 중탄산나트륨(33.30 g, 395.90 mmol)의 용액을 50 °C에서 5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(1/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리

딜]-6-메틸-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(3.80 g, 7.33 mmol, 44% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 519.2 [M+H]⁺

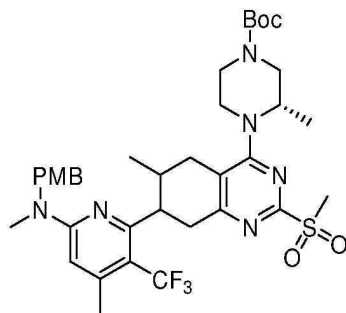
[1113] 단계 8: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



[1114]

[1115] 디클로로메탄(15 mL) 중의 7-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(3.80 g, 7.33 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(4.73 g, 36.64 mmol)의 용액을 트리플루오로메탄술포닉 안하이드라이드(3.72 g, 13.19 mmol)에 첨가하고, 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜서 조 생성물을 제공하였다. 그 다음, 1,4-디옥산(10 mL) 중의 조 생성물 및 *tert*-부틸 (3S)-3-메틸-1-피페라진카르복실레이트(14.68 g, 73.28 mmol)의 용액을 110 °C에서 5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(4.00 g, 5.71 mmol, 71.7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 701.3 [M+H]⁺

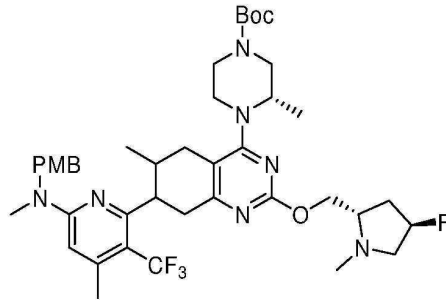
[1116] 단계 9: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



[1117]

[1118] 디클로로메탄(20 mL) 중의 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(4.00 g, 5.71 mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산(1.97 g, 11.41 mmol)의 용액을 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 수성 포화 중아황산나트륨으로 퀀칭시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(5.00 g, 조 생성물)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 733.3 [M+H]⁺

[1119] 단계 10: *tert*-부틸 (3S)-4-[2-[[[2S,4R]-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



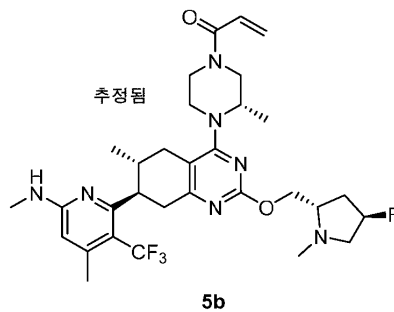
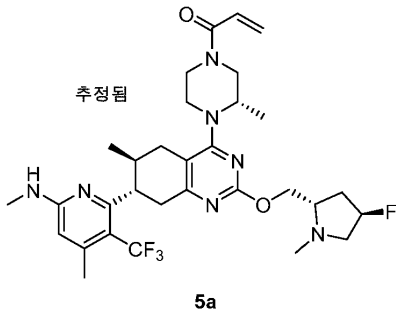
[1120]

[1121]

N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 중의 [(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메탄올(1.83 g, 13.71 mmol)의 용액을 수소화나트륨(0.44 g, 14.67 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)에 첨가하고, 0 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(5.00 g, 4.57 mmol)를 첨가하고, 0 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.80 g, 2.06 mmol, 45.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 786.4 [M+H]⁺

[1122]

단계11: 1-[(3*S*)-4-[(6*S*,7*S*)-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-7-[4-메틸-6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 5a); 1-[(3*S*)-4-[(6*R*,7*R*)-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-7-[4-메틸-6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 5b)



[1123]

[1124]

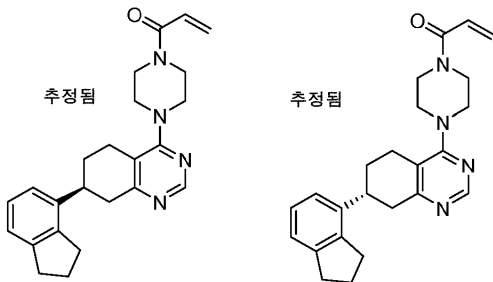
트리플루오로아세트산(8 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-[6-[(4-메톡시페닐)메틸-메틸-아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.00 g, 1.270 mmol)의 용액을 50 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물 6-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-*N*,4-디메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(1.50 g, 조 생성물)은 정제 없이 바로 다음 단계에 사용될 것이다. 그 다음, 디클로로메탄(10 mL) 중의 6-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-*N*,4-디메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(1.50 g, 조 생성물) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.77 g, 5.97 mmol)의 용액을 -78 °C에서 교반시켰다. 그 다음, 아크릴로일 클로라이드(0.110 g, 1.190 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30x150 mm 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 분 이내에 45 B부터 75 B까지; 254 nm; RT: 5.67 min으로 Prep-HPLC로 정제하여 요망되는 생성물을 제공하였다. 부분입체이성질체의 혼합물을 다음 조건: 컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5μm; 이동상 A: 헥산(8 mmol/L 암모니아. 메탄올)-

HPLC, 이동상 B: 에탄올 --HPLC; 유속: 20 mL/min; 구배: 33 분 이내에 15 B부터 15 B까지; 254/220 nm; 주입 부피: 0.5 ml; 실시 회수: 14로 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

[1125] **실시예 5a:** 1-[(3S)-4-[(6S,7S)-2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-7-[4-메틸-6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(96.2 mg, 0.15 mmol, 13% 수율, 백색 고체). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 6.97(q, J = 4.6 Hz, 1H), 6.92- 6.72(m, 1H), 6.25 - 6.10(m, 2H), 5.72(dd, J = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 5.19(d, J = 27.0, 1H), 4.47 - 3.76(m, 6H), 3.55- 3.37(m, 3H), 3.23 - 3.04(m, 3H), 3.03 - 2.84(m, 2H), 2.82 - 2.62(m, 4H), 2.50 - 2.36(m, 5H), 2.30(s, 3H), 2.22 - 2.01(m, 2H), 1.99 - 1.74(m, 1H), 1.24(brs, 3H), 0.74(d, J = 6.3 Hz, 3H). LC-MS:(ESI, m/z): 620.3 [M+H] $^+$. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IG-3(4.6*50 mm, 3 μm); 254 nm에서 검출됨; n-헥산/에탄올 = 90/10; 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 15.5 min(느린 피크).

[1126] **실시예 5b:** 1-[(3S)-4-[(6R,7R)-2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-7-[4-메틸-6-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(101.8 mg, 0.16 mmol, 13.6% 수율, 백색 고체). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 6.96(q, J = 4.5 Hz, 1H), 6.91- 6.73(m, 1H), 6.25 - 6.11(m, 2H), 5.72(dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.21(d, J = 25.5 Hz, 1H), 4.39 - 3.54(m, 6H), 3.53 - 3.35(m, 3H), 3.21 - 2.97(m, 3H), 2.95 - 2.68(m, 6H), 2.62 - 2.52(m, 1H), 2.48 - 2.42(m, 1H), 2.38(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.21 - 1.71(m, 3H), 0.98(d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.74(d, J = 6.3 Hz, 3H). LC-MS:(ESI, m/z): 620.3 [M+H] $^+$. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IG-3(4.6*50 mm, 3 μm); 254 nm에서 검출됨; n-헥산/에탄올 = 90/10; 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 12.0 min(빠른 피크).

[1127] **실시예 6a 및 6b**



실시예 6a

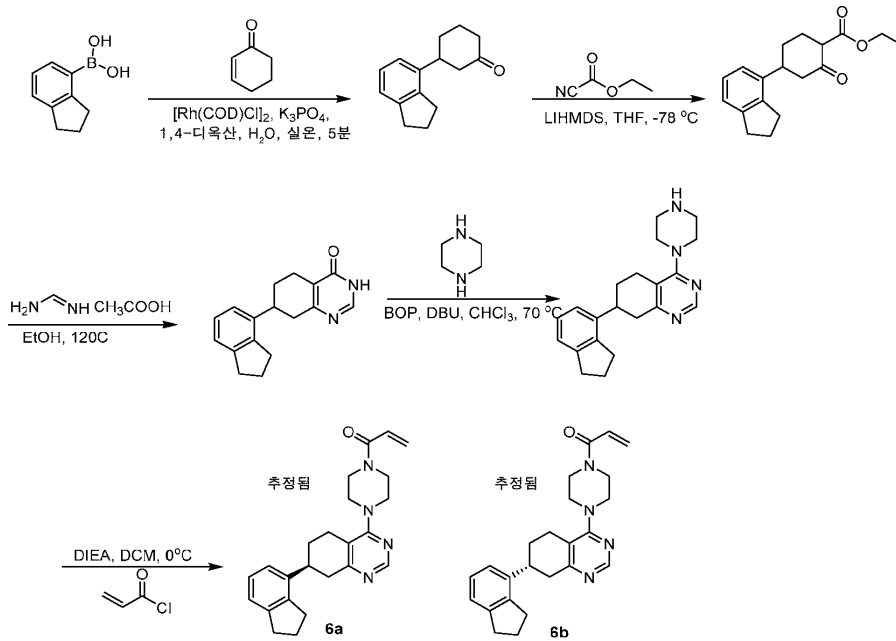
실시예 6b

[1128]

[1129]

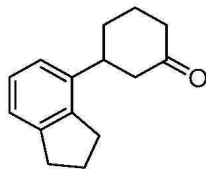
[1130] 1-[4-[(7S)-7-인단-4-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 6a);

[1131] 1-[4-[(7R)-7-인단-4-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 6b)



[1132]

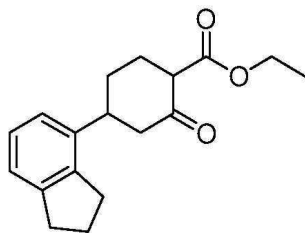
[1133] 단계 1: 3-인단-4-일시클로헥사논



[1134]

[1135] 질소 하에서, 1,4-디옥산(30 mL) 중의 인단-4-일보론산(10.0 g, 40.13 mmol), 2-시클로헥센-1-온(19.30 g, 200.60 mmol) 및 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(1.98 g, 4.01 mmol)의 용액을 수성 포화 인산칼륨(6 mL)에 첨가하고, 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-인단-4-일시클로헥사논(4.50 g, 19.73 mmol, 49.2% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 215.1 [M+H]⁺

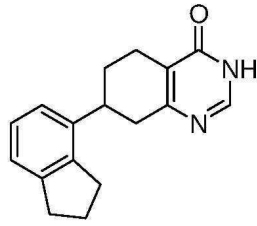
[1136] 단계 2: 에틸 4-인단-4-일-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



[1137]

[1138] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(15 mL) 중의 3-인단-4-일시클로헥사논(2.00 g, 9.33 mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(12.1 mL, 12.13 mmol, 테트라히드로푸란 중의 1.0 M)에 적가하고, -78 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(1.11 g, 11.20 mmol)를 적가하고, -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 에틸 4-인단-4-일-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(2.00 g, 5.59 mmol, 59.9% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 287.2 [M+H]⁺

[1139] 단계 3: 7-인단-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온



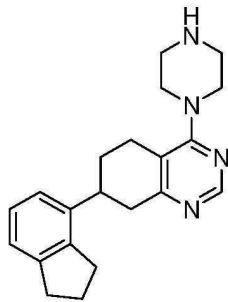
[1140]

[1141]

에탄올(20 mL) 중의 에틸 4-인단-4-일-2-옥소-시클로헥산카복실레이트(2.00 g, 5.59 mmol), 포르미아미딘 아세테이트(2.91 g, 27.94 mmol) 및 소듐 tert-부톡사이드(3.76 g, 39.11 mmol)의 용액을 120 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-인단-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(0.80 g, 3.01 mmol, 51.1% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 267.1 [M+H]⁺

[1142]

단계 4: 7-인단-4-일-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린



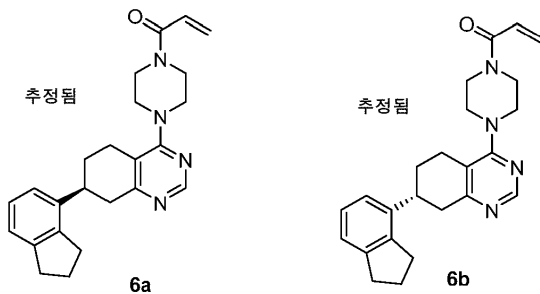
[1143]

[1144]

클로로포름(10 mL) 중의 7-인단-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(0.78 g, 2.93 mmol), 피페라진(1.26 g, 14.64 mmol), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔(1.34 g, 8.79 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(2.59 g, 5.86 mmol)의 용액을 70 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 역상으로 정제하여 요망되는 생성물 7-인단-4-일-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(0.64 g, 1.91 mmol, 53.6% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 335.2 [M+H]⁺

[1145]

단계 5: 1-[4-[(7S)-7-인단-4-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 6a); 1-[4-[(7R)-7-인단-4-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 6b)



[1146]

[1147]

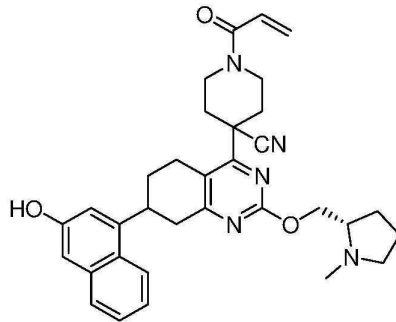
디클로로메탄(8 mL) 중의 7-인단-4-일-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(0.64 g, 1.91 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.49 g, 3.83 mmol)의 용액을 25 °C에서 교반시켰다. 그 다음, 아크틸로일 클로라이드(0.17 g, 1.91 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 제공하였다. 거울상이성질체의 혼합물을 다음 조건: 컬럼: CHIRALPAK IG, 3*25 cm, 5 um; 이동상 A: 헥산:디클로로메탄 = 3:1(10 mM 암모니아-메탄올)--HPLC, 이동상 B: 에탄올--HPLC; 유속: 45 mL/min; 구배: 20 분 이내에 10 B부터 10 B까지; 254 nm; 주입 부피: 1.5 ml; 실시 회수: 8로 키랄-Prep-HPLC로 분리하여 표제 화합물을

제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

[1148] **실시예 6a:** 1-[4-[(7S)-7-인단-4-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(17.9 mg, 0.45 mmol, 23.6% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, 클로로포름-d, ppm) 8.60(s, 1H), 7.15(d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.00(dd, J = 5.7, 3.1 Hz, 1H), 6.60(dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.33(dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.74(dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 3.79(brs, 3H), 3.72 - 3.57(m, 1H), 3.51(dt, J = 13.0, 5.0 Hz, 2H), 3.43-3.12(m, 4H), 3.18 - 2.82(m, 5H), 2.77 - 2.65(m, 2H), 2.20-2.02(m, 3H), 1.92-1.74(m, 1H). LC-MS:(ESI, m/z): 389.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IF-3(4.6*50 mm, 3 um); 254 nm에서 검출됨; n-헥산/에탄올 = 85/15; 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 12.417 min(빠른 피크).

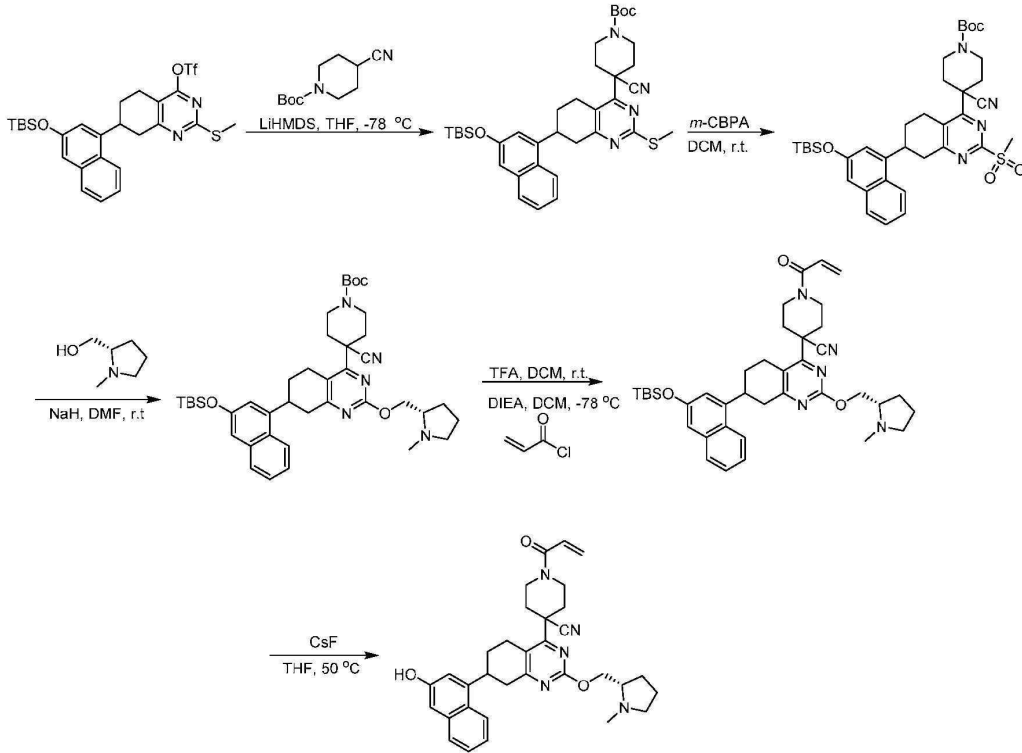
[1149] **실시예 6b:** 1-[4-[(7R)-7-인단-4-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(17.7 mg, 0.45 mmol, 23.3% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, 클로로포름-d, ppm) 8.60(s, 1H), 7.15(d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.00(dd, J = 5.7, 3.1 Hz, 1H), 6.60(dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.33(dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.74(dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 3.79(brs, 3H), 3.72 - 3.57(m, 1H), 3.51(dt, J = 13.0, 5.0 Hz, 2H), 3.43-3.12(m, 4H), 3.18 - 2.82(m, 5H), 2.77 - 2.65(m, 2H), 2.20-2.02(m, 3H), 1.92-1.74(m, 1H). LC-MS:(ESI, m/z): 389.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IF-3(4.6*50 mm, 3 um); 254 nm에서 검출됨; n-헥산/에탄올 = 85/15; 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 14.642 min(느린 피크).

[1150] **실시예 7a**



[1151]

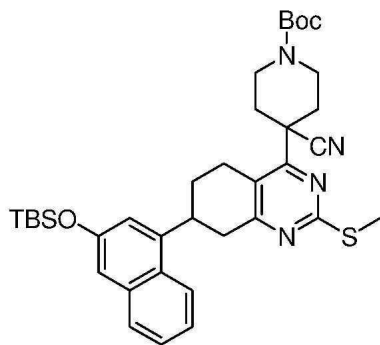
[1152] 4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-1-프로프-2-에노일-피페리딘-4-카르보닐트릴



[1153]

[1154]

단계 1: *tert*-부틸 4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-4-시아노-피페리딘-1-카르복실레이트



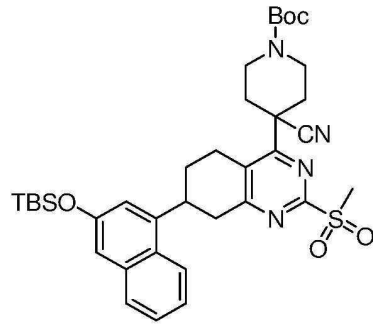
[1155]

[1156]

질소 하에서, 테트라히드로푸란(20 mL) 중의 1-Boc-4-시아노피페리딘(2.16 g, 10.26 mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(12.83mL, 12.83mmol, 테트라히드로푸란 중의 1.0 M)에 첨가하고, -78 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, [7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]트리플루오로메탄술포네이트(3.00 g, 5.13 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5/1)로 용출시켜 실리카겔 에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-4-시아노-피페리딘-1-카르복실레이트(2.30 g, 3.35 mmol, 65.3% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 645.3 [M+H]⁺

[1157]

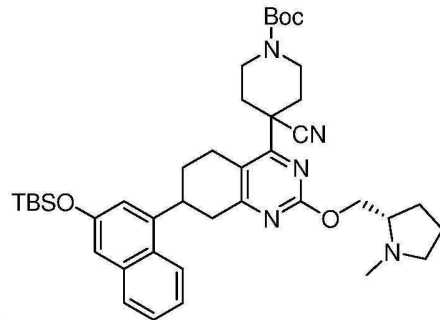
단계 2: *tert*-부틸 4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-4-시아노-피페리딘-1-카르복실레이트



[1158]

[1159] 디클로로메탄(15 mL) 중의 3-클로로피옥시벤조산(0.80 g, 4.65 mmol) 및 *tert*-부틸 4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-4-시아노-피페리딘-1-카르복실레이트(1.00 g, 1.55 mmol)의 용액을 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 아황산나트륨 용액으로 퀸칭시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 *tert*-부틸 4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-4-시아노-피페리딘-1-카르복실레이트(1.00 g, 조 생성물)를 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 677.3 [M+H]⁺

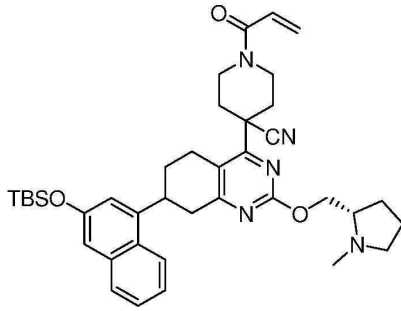
[1160] 단계 3: *tert*-부틸 4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[*(2S)*]-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-4-시아노-피페리딘-1-카르복실레이트



[1161]

[1162] DMF(30 mL) 중의 *N*-메틸-*L*-프롤리놀(0.38 g, 3.32 mmol)의 용액을 수소화나트륨(0.22 g, 5.54 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)에 첨가하고, 25 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 조 *tert*-부틸 4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-4-시아노-피페리딘-1-카르복실레이트(1.00 g, 1.11 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀸칭시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(8/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[*(2S)*]-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-4-시아노-피페리딘-1-카르복실레이트(0.40 g, 0.56 mmol, 45.6% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 712.4 [M+H]⁺

[1163] 단계 4: 4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[*(2S)*]-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-1-프로프-2-에노일-피페리딘-4-카르보닐트릴

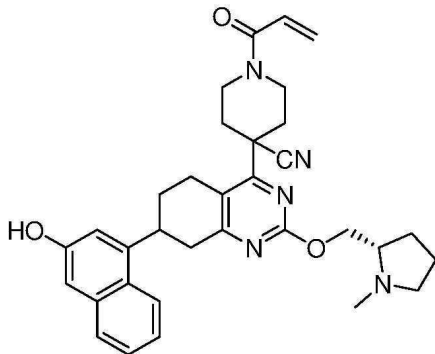


[1164]

[1165] 디클로로메탄(6 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[2-(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-4-시아노-피페리딘-1-카르복실레이트(0.40 g, 0.56 mmol) 및 트리플루오로아세트산(1mL)의 용액을 25 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜서 조 생성물을 제공하였다. 그 다음, 디클로로메탄(6 mL) 중의 조 생성물 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.22 g, 1.69 mmol)의 용액을 25 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 아크릴로일 클로라이드(0.05 g, 0.56 mmol)를 첨가하고 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 쉐킷시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물 4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[2-(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-1-프로프-2-에노일-피페리딘-4-카르보닐트릴(0.20 g, 조 생성물)을 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 666.4 [M+H]⁺

[1166]

단계 5: 4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[2-(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-1-프로프-2-에노일-피페리딘-4-카르보닐트릴



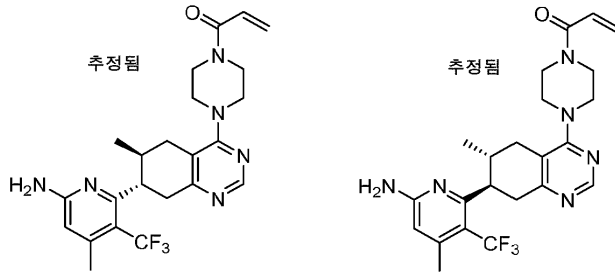
[1167]

[1168] 테트라히드로푸란(2 mL) 중의 4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[2-(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-1-프로프-2-에노일-피페리딘-4-카르보닐트릴(0.20 g, 0.20 mmol) 및 플루오린화세슘(0.09 g, 0.60 mmol)의 용액을 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 네 화합물의 혼합물로서 정제하였다. 조 생성물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30*150 mm, 5 um ; 이동상 A: 물(10 mmol/L 중탄산암모늄), 이동상 B: 아세트오닐트릴; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 분 이내에 38 B부터 57 B까지; 254 nm; RT: 6.52 min으로 Prep-HPLC로 정제하여 생성물 4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[2-(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-1-프로프-2-에노일-피페리딘-4-카르보닐트릴(55.7 mg, 0.10 mmol, 18.8% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 552.3 [M+H]⁺.

[1169]

실시예 7a: ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.68(s, 1H), 8.08(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.44-7.34(m, 1H), 7.33 - 7.25(m, 1H), 7.05-6.94(m, 2H), 6.85(dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.12(dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.70(dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.45(m, 1H), 4.38 - 4.20(m, 2H), 4.18 - 4.05(m, 1H), 4.01- 3.85(m, 1H), 3.51-3.35(m, 1H), 3.25 - 3.11(m, 3H), 3.08-2.86(m, 3H), 2.72 - 2.53(m, 1H), 2.45 - 2.10(m, 8H), 2.08-1.83(m, 3H), 1.73-1.51(m, 3H).

[1170] 실시예 8a 및 8b



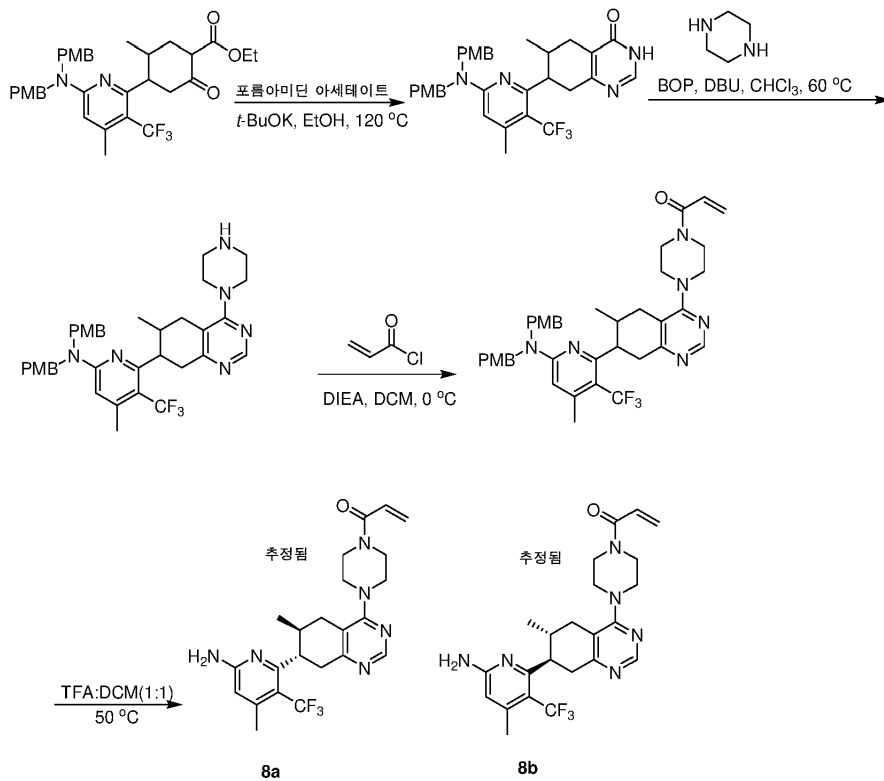
[1171]

[1172] 실시예 8a

실시예 8b

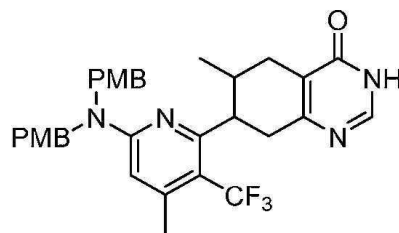
[1173] 1-(4-((6S,7S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 8a);

[1174] 1-(4-((6R,7R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 8b)



[1175]

[1176] 단계 1: 7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4(3H)-온

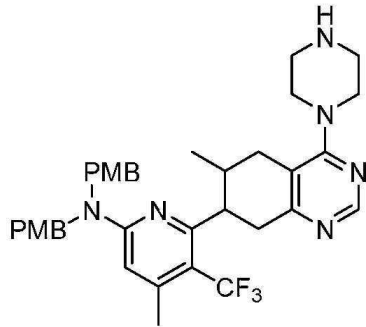


[1177]

[1178] 에탄올(50 mL) 중의 에틸 4-[6-[비스(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(1.00 g, 1.67 mmol), 포름아미딘 아세테이트(1.74 g, 16.7 mmol) 및 포타

습 tert-부톡시드(3.75 g, 33.41 mmol)의 용액을 120 °C에서 5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, HCl/1,4-디옥산으로 pH=7로 조정하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(0.37 g, 0.64 mmol, 38.3% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 579.3 [M+H]⁺

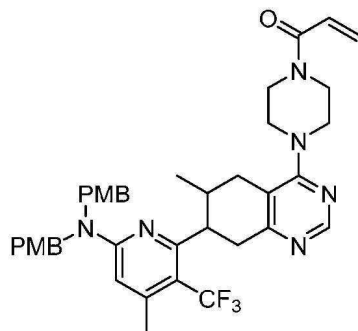
[1179] 단계 2: *N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-6-(6-메틸-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[1180]

[1181] 클로로포름(15 mL) 중의 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(1.60 g, 2.77 mmol), 피페라진(1.19 g, 13.83 mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(2.45 g, 5.53 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔(1.26 g, 8.3 mmol)의 용액을 60 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 킨칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-6-(6-메틸-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(1.40 g, 2.16 mmol, 78.3% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 647.3 [M+H]⁺

[1182] 단계 3: 1-[4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

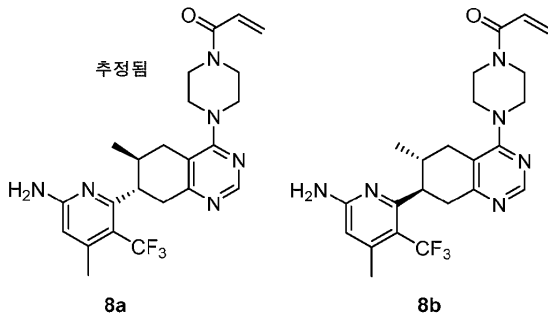


[1183]

[1184] 디클로로메탄(20 mL) 중의 *N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-6-(6-메틸-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(2.00 g, 3.09 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(3.99 g, 30.92 mmol)의 용액을 0 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 아크릴릴 클로라이드(0.48 g, 5.26 mmol)를 0 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-[4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(1.50 g, 2.14

mmol, 69.2% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 701.3 $[M+H]^+$

[1185] 단계 4: 1-[4-[(6*S*,7*S*)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 8a) 및 1-[4-[(6*R*,7*R*)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 8b)



[1186]

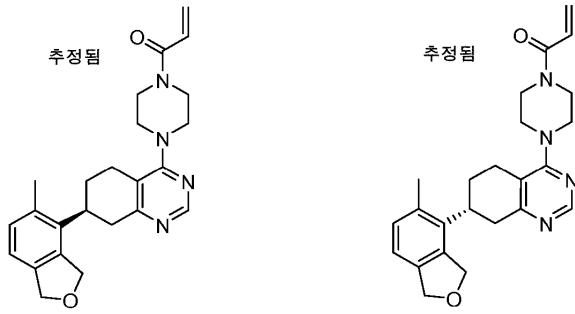
[1187] 디클로로메탄(6 mL) 중의

1-[4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(1.50 g, 2.14 mmol) 및 트리플루오로아세트산(6.36 mL, 85.62 mmol)의 용액을 50 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화 수성 포화 중탄산나트륨으로 pH=7로 조정하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜서 요망되는 생성물을 제공하였다. 거울상이성질체의 혼합물을 다음 조건: 컬럼: CHIRALPAK IG-3, 4.6*50 mm, 3 um; 이동상 A: Hex(0.1%DEA):EtOH = 70:30, 이동상 B:; 유속: 1 mL/min; 구배: 분 이내에 0 B부터 0 B까지; nm; RT1: 2.246; RT2: 2.814로 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 백색 고체로서 제공하였다.

[1188] 실시예 8a: 1-[4-[(6*S*,7*S*)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(47.3 mg, 0.10 mmol, 4.8% 수율, 백색 고체). ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.46(s, 1H), 6.84(dd, J = 16.4, 10.4 Hz, 1H), 6.48(s, 2H), 6.21 - 6.13(m, 2H), 5.72(dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.75(brs, 2H), 3.64 - 3.52(m, 4H), 3.30 - 3.27(m, 2H), 3.16 - 3.02(m, 2H), 2.87(dd, J = 17.2, 4.8 Hz, 1H), 2.65 - 2.54(m, 2H), 2.30(q, J = 3.6 Hz, 3H), 2.08(brs, 1H), 0.75(d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-MS:(ESI, m/z): 461.2 $[M+H]^+$. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IG-3(4.6*50 mm); 254 nm 에서 검출됨; Hex(0.1%DEA)/EtOH = 70/30; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 2.236 분(빠른 피크).

[1189] 실시예 8b: 1-[4-[(6*R*,7*R*)-7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(46.2 mg, 0.10 mmol, 4.7% 수율, 백색 고체). ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.46(s, 1H), 6.84(dd, J = 16.4, 10.4 Hz, 1H), 6.48(s, 2H), 6.21 - 6.13(m, 2H), 5.72(dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.75(brs, 2H), 3.64 - 3.52(m, 4H), 3.30 - 3.27(m, 2H), 3.16 - 3.02(m, 2H), 2.87(dd, J = 17.2, 4.8 Hz, 1H), 2.65 - 2.54(m, 2H), 2.30(q, J = 3.6 Hz, 3H), 2.08(brs, 1H), 0.75(d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-MS:(ESI, m/z): 461.2 $[M+H]^+$. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IG-3(4.6*50 mm); 254 nm 에서 검출됨; Hex(0.1%DEA)/EtOH = 70/30; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 2.795 분(느린 피크).

[1190] 실시예 9a 및 9b



[1191]

[1192]

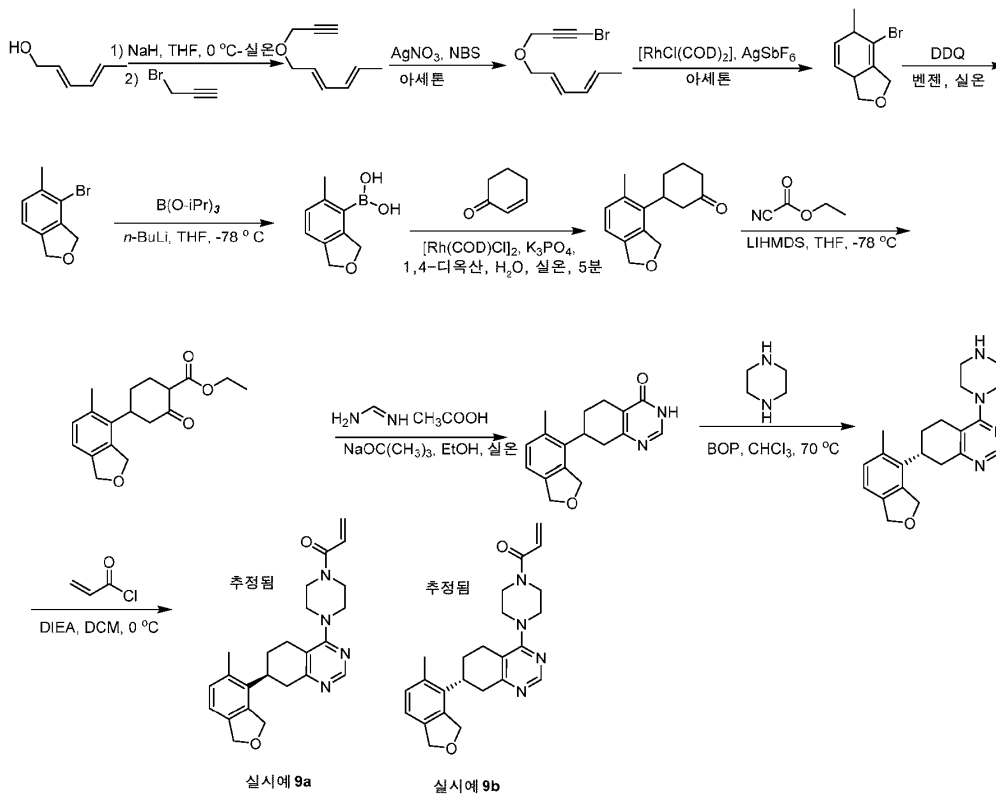
실시예 9a 실시예 9b

[1193]

(S)-1-(4-(7-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일))-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 9a);

[1194]

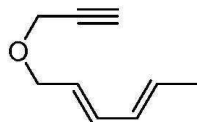
(R)-1-(4-(7-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일))-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 9b)



[1195]

[1196]

단계 1: (2E,4E)-1-(프로프-2-인-1-일옥시)헥사-2,4-디엔



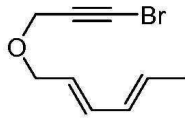
[1197]

[1198]

테트라히드로푸란(50 mL) 중의 수소화나트륨(15.7 g, 392.3 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)의 용액을 0 °C에서 테트라히드로푸란(50 mL) 중의 (E,E)-2,4-헥사디엔-1-올(35.0 g, 356.63 mmol)에 첨가하고, 실온에서 45분 동안 교반시켰다. 그 다음, 반응 혼합물을 0 °C에서 3-브로모프로핀(50.91 g, 427.96 mmol)에 첨가하고 실온에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 포화 염화암모늄 용액으로 쉐킷시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (2E,4E)-1-프로프-2-인옥시헥사-2,4-디엔(30.0 g, 220.3 mmol, 61.8% 수율)을 황색 오일로서 제공하였

다.

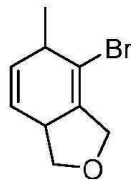
[1199] 단계 2: (2E,4E)-1-(3-브로모프로프-2-인옥시)헥사-2,4-디엔



[1200]

[1201] 아세톤(10 mL) 중의 (2E,4E)-1-프로프-2-인옥시헥사-2,4-디엔(5.00 g, 36.71 mmol), 1-브로모-2,5-피롤리딘디온(7.19 g, 40.38 mmol) 및 질산은(6.24 g, 36.71 mmol)의 용액을 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (2E,4E)-1-(3-브로모프로프-2-인옥시)헥사-2,4-디엔(2.50 g, 11.62 mmol, 31.7% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다.

[1202] 단계 3: 7-브로모-6-메틸-1,3,3a,6-테트라히드로이소벤조푸란



[1203]

[1204] 아세톤(200 mL) 중의 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로튠(I) 이량체(1.15 g, 2.32 mmol) 및 헥사플루오로안티몬산은(1.63 g, 4.65 mmol)의 용액을 실온에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, (2E,4E)-1-(3-브로모프로프-2-인옥시)헥사-2,4-디엔(20.00 g, 92.98 mmol)을 첨가하고, 실온에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/디클로로메탄(1/2)으로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-브로모-6-메틸-1,3,3a,6-테트라히드로이소벤조푸란(16.00 g, 74.38 mmol, 80% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다.

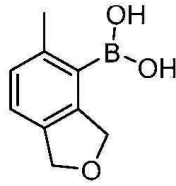
[1205] 단계 4: 4-브로모-5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란



[1206]

[1207] 벤젠(123 mL) 중의 7-브로모-6-메틸-1,3,3a,6-테트라히드로이소벤조푸란(16.00 g, 74.39 mmol)의 용액을 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(25.33 g, 111.58 mmol)에 첨가하고, 실온에서 18 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 실리카 플러그를 통해 통과시키고, 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 조 반응 혼합물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/2)로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-브로모-5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란(7.00 g, 32.85 mmol, 44.2% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

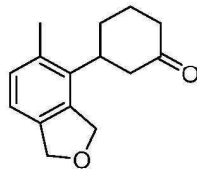
[1208] 단계 5: (5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)보론산



[1209]

[1210] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(40 mL) 중의 4-브로모-5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란(5.00 g, 23.47 mmol) 및 *n*-부틸리튬(14.08 mL, 35.21 mmol)의 용액을 -78 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 트리아소프로필 보레이트(2.65 g, 140.82 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 179.2 [M+H]⁺.

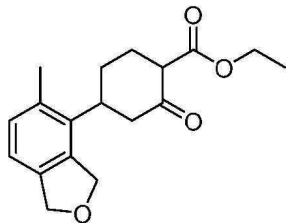
[1211] 단계 6: 3-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)시클로헥산-1-온



[1212]

[1213] 질소 하에서, 1,4-디옥산(50 mL) 중의 (5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)보론산(5.0 g, 조 생성물), 시클로헥스-2-엔-1-온(4.02 g, 41.85 mmol) 및 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(1.38 g, 2.79 mmol)의 용액을 수성 포화 인산칼륨(10 mL)에 첨가하고, 실온에서 5 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)시클로헥산-1-온(4.40 g, 19.13 mmol, 31.7% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 231.1 [M+H]⁺.

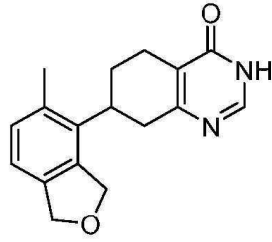
[1214] 단계 7: 에틸 4-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)-2-옥소시클로헥산-1-카르복실레이트



[1215]

[1216] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(40 mL) 중의 3-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)시클로헥산-1-온(4.40 g, 19.13 mmol)의 용액을 -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(4.36 g, 43.99 mmol)를 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(38 mL, 38.26 mmol, THF 중의 1.0 M)에 적가하고, -78 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀀칭시키고, 진공 하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)-2-옥소시클로헥산-1-카르복실레이트(3.00 g, 9.92 mmol, 46.2% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 303.2 [M+H]⁺

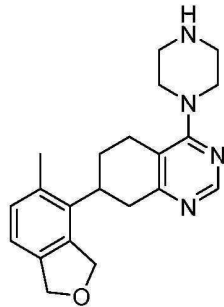
[1217] 단계 8: 7-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4(3H)-온



[1218]

[1219] 에탄올(40 mL) 중의 에틸 4-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(3.00 g, 9.92 mmol), 포름아미딘 아세테이트(5.16 g, 49.61 mmol) 및 소듐 tert-부톡시드(6.67 g, 69.45 mmol)의 용액을 120 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(550.0 mg, 1.95 mmol, 19.6% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 283.1 [M+H]⁺

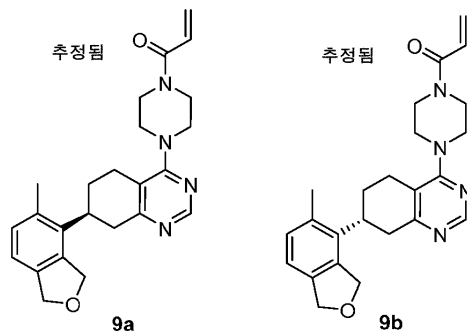
[1220] 단계 9: 7-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)-4-(피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린



[1221]

[1222] 클로로포름(10 mL) 중의 7-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(0.75 g, 2.66 mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(2.35 g, 5.31 mmol), 피페라진(2.29 g, 26.56 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔(1.2 g, 7.97 mmol)의 용액을 70 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 아세트니트릴/물(6/4)로 용출시켜 역상 컬럼에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(0.60 g, 1.71 mmol, 64.5% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 351.2 [M+H]⁺

[1223] 단계 10: (S)-1-(4-(7-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 9a) 및 (R)-1-(4-(7-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 9b)



[1224]

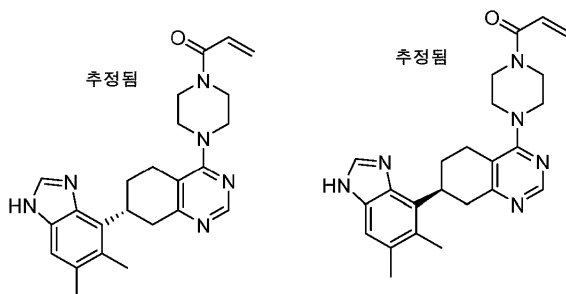
[1225] 디클로로메탄(60 mL) 중의 7-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(600.0 mg, 1.71 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(441.71 mg, 3.42 mmol)의 용액을 아크릴로일 클로라이드(232.4 mg, 2.57 mmol)에 적가하고, 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀘칭시

켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 디클로로메탄/메탄올(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 부분입체이성질체를 백색 고체로서 제공하였다. 그 다음, 부분입체이성질체를 Prep-키랄-HPLC(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4.6*100 mm, 3.0 um; 이동상 A: MtBE(0.1%DEA):MeOH=50:50, 이동상 B:; 유속:1 mL/min)로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

[1226] **실시예 9a:** (S)-1-(4-(7-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(78.9 mg, 0.19 mmol, 11.4% 수율, 담황색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8.49(s, 1H), 7.13 - 7.05(m, 2H), 6.84(dd, *J* = 16.5, 10.5 Hz, 1H), 6.14(dd, *J* = 16.5, 2.4 Hz, 1H), 5.72(dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 5.12 - 5.02(m, 2H), 4.91(s, 2H), 3.75 - 3.60(m, 4H), 3.52 - 3.39(m, 3H), 3.29 - 3.26(m, 2H), 2.96 - 2.83(m, 2H), 2.79 - 2.73(m, 1H), 2.71 - 2.60(m, 1H), 2.37(s, 3H), 1.98 - 1.95(m, 1H), 1.82 - 1.71(m, 1H). LC-MS:(ESI, *m/z*): 405.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRAL Cellulose-SB(0.46*10 cm); 254 nm에서 검출됨; MtBE(0.1%DEA)/MeOH = 50/50; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 2.444 min (빠른 피크).

[1227] **실시예 9b:** (R)-1-(4-(7-(5-메틸-1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(138.5 mg, 0.34 mmol, 20% 수율, 담황색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8.49(s, 1H), 7.13 - 7.05(m, 2H), 6.84(dd, *J* = 16.5, 10.5 Hz, 1H), 6.14(dd, *J* = 16.5, 2.4 Hz, 1H), 5.72(dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 5.12 - 5.02(m, 2H), 4.91(s, 2H), 3.75 - 3.60(m, 4H), 3.52 - 3.39(m, 3H), 3.29 - 3.26(m, 2H), 2.96 - 2.83(m, 2H), 2.79 - 2.73(m, 1H), 2.71 - 2.60(m, 1H), 2.37(s, 3H), 1.98 - 1.95(m, 1H), 1.82 - 1.71(m, 1H). LC-MS:(ESI, *m/z*): 405.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRAL Cellulose-SB(0.46*10 cm); 254 nm에서 검출됨; MtBE(0.1%DEA)/MeOH = 50/50; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 4.071 min (느린 피크).

[1228] **실시예 10a 및 10b**

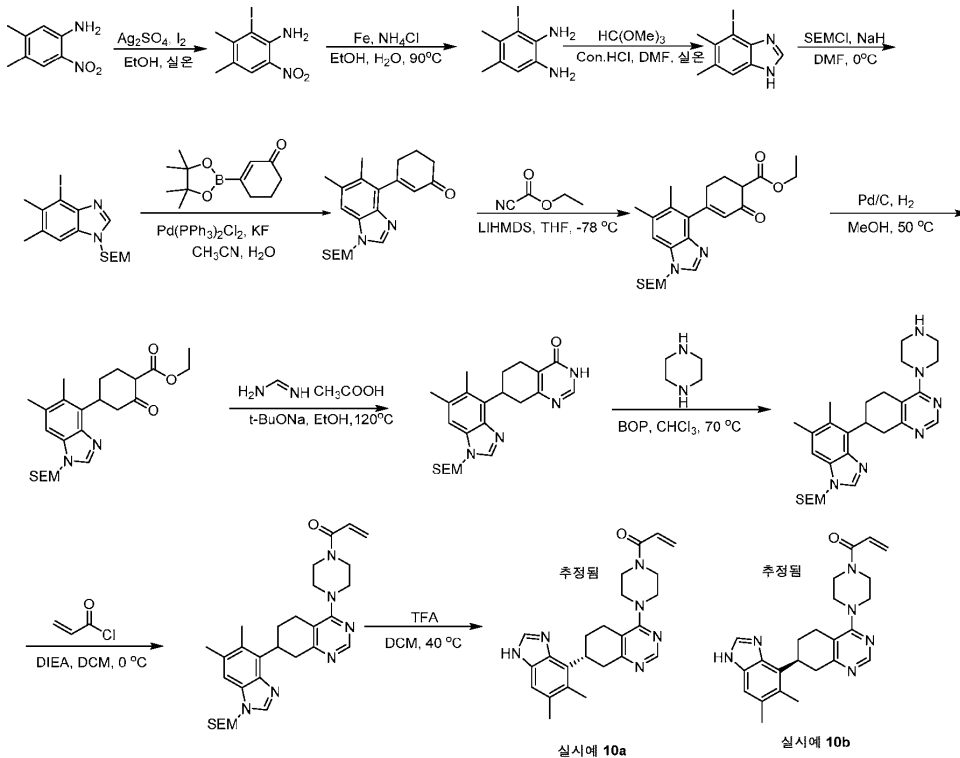


[1229]

[1230] 실시예 10a 실시예 10b

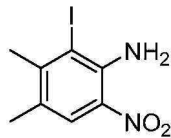
[1231] 1-[4-[(7R)-7-(5,6-디메틸-1H-벤즈이미다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 10a);

[1232] 1-[4-[(7S)-7-(5,6-디메틸-1H-벤즈이미다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 10b)



[1233]

[1234] 단계 1: 2-아이오도-3,4-디메틸-6-니트로아닐린

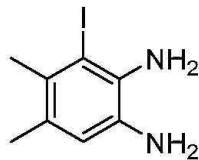


[1235]

[1236] 에탄올(500 mL) 중의 4,5-디메틸-2-니트로아닐린(25.00 g, 150.44 mmol), 황산은(51.60 g, 165.48 mmol) 및 아이오딘(42.00 g, 165.48 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화 아황산나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 2-아이오도-3,4-디메틸-6-니트로-아닐린 (31.00 g, 조 생성물)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 293.0 [M+H]⁺

[1237]

단계 2: 3-아이오도-4,5-디메틸벤젠-1,2-디아민

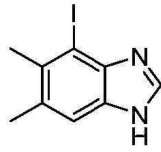


[1238]

[1239] 에탄올(400 mL) 및 물(40 mL) 중의 2-아이오도-3,4-디메틸-6-니트로-아닐린(25.00 g, 85.60 mmol), 철(14.34 g, 256.79 mmol) 및 염화암모늄(22.68 g, 427.98 mmol)의 용액을 90 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 3-아이오도-4,5-디메틸-벤젠-1,2-디아민(22.00 g, 조 생성물)을 조 생성물로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 263.0 [M+H]⁺

[1240]

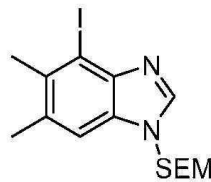
단계 3: 4-아이오도-5,6-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸



[1241]

[1242] *N,N*-디메틸포름아미드(150 mL) 중의 3-아이오도-4,5-디메틸벤젠-1,2-디아민(22.00 g, 83.94 mmol) 및 트리메톡시메탄(93.0 mL, 839.69 mmol)의 용액을 진한 염산(10 mL)에 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 희석시켰다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 pH = 7로 조정하였다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-아이오도-5,6-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸(20.0 g, 73.53 mmol, 91.9% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 273.0 [M+H]⁺.

[1243] 단계 4: 2-[(4-아이오도-5,6-디메틸-벤조이미다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란



[1244]

[1245] *N,N*-디메틸포름아미드(130 mL) 중의 4-아이오도-5,6-디메틸-1H-벤조이미다졸(10.00 g, 36.75 mmol)의 용액을 수소화나트륨(1.43 g, 47.78 mmol, 광물성 오일 중의 80% 분산액)에 첨가하고, 0 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(7.98 g, 47.78 mmol)를 첨가하고, 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 포화 염화암모늄으로 키펅시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-[(4-아이오도-5,6-디메틸-벤조이미다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란(8.00 g, 19.88 mmol, 54.1% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 403.1 [M+H]⁺.

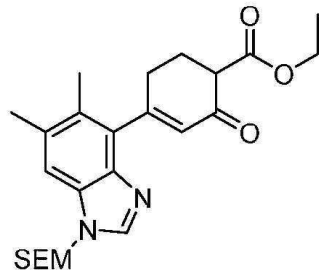
[1246] 단계 5: 3-[5,6-디메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)벤조이미다졸-4-일]시클로헥스-2-엔-1-온



[1247]

[1248] 질소 하에서, 아세트니트릴(10 mL) 및 물(2 mL) 중의 2-[(4-아이오도-5,6-디메틸-벤조이미다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란(2.00 g, 4.97 mmol), 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로헥스-2-엔-1-온(1.66 g, 7.46mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(0.35 g, 0.50 mmol) 및 플루오린화칼륨(0.58 g, 9.94 mmol)의 용액을 80 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[5,6-디메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)벤조이미다졸-4-일]시클로헥스-2-엔-1-온(1.80 g, 4.86 mmol, 97.7% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 371.2 [M+H]⁺

[1249] 단계 6: 에틸 4-[5,6-디메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)벤조이미다졸-4-일]-2-옥소-시클로헥스-3-엔-1-카복실레이트



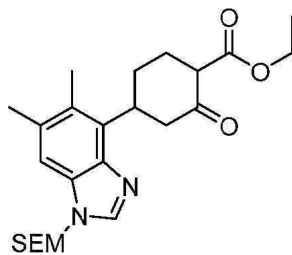
[1250]

[1251]

질소 하에서, 테트라히드로푸란(10 mL) 중의 3-[5,6-디메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)벤즈이미다졸-4-일]시클로헥스-2-엔-1-온(1.00 g, 2.7 mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(8.1 mL, 8.1 mmol, THF 중의 1.0 M)에 첨가하고, -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(0.8 g, 8.1 mmol)를 첨가하고 -78 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 킨칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용출시켜 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-[5,6-디메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)벤즈이미다졸-4-일]-2-옥소-시클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트(0.40 g, 0.90 mmol, 33.5% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 443.2 [M+H]⁺

[1252]

단계 7: 에틸 4-[5,6-디메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)벤즈이미다졸-4-일]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



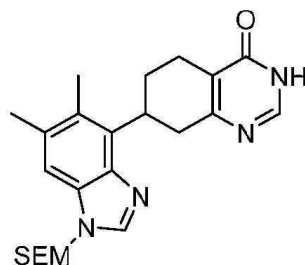
[1253]

[1254]

수소 하에서, 메틸 알콜(75 mL) 중의 에틸 4-[5,6-디메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)벤즈이미다졸-4-일]-2-옥소-시클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트(3.00 g, 6.78 mmol) 및 Pd/C(10%)(3.00 g, 6.78 mmol)의 용액을 50 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 445.2 [M+H]⁺

[1255]

단계 8: 7-[5,6-디메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)벤즈이미다졸-4-일]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온



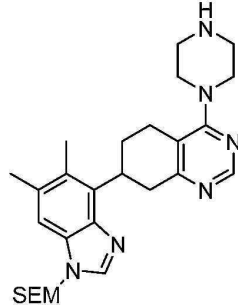
[1256]

[1257]

에탄올(60 mL) 중의 에틸 4-[5,6-디메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)벤즈이미다졸-4-일]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(3.00 g, 6.75 mmol), 포름아미딘 아세테이트(3.51 g, 33.74 mmol) 및 소듐 tert-부톡시드(4.54 g, 47.23 mmol)의 용액을 120 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용

출시켜 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[5,6-디메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)벤즈이미다졸-4-일]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(0.90 g, 2.12 mmol, 31.4% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 425.2 [M+H]⁺

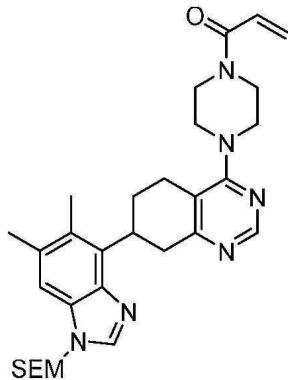
[1258] 단계 9: 2-[[5,6-디메틸-4-(4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)벤즈이미다졸-1-일]메톡시]에틸-트리메틸-실란



[1259]

[1260] 클로로포름(10 mL) 중의 7-[5,6-디메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)벤즈이미다졸-4-일]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(900.0 mg, 2.12 mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(1.87 g, 4.24 mmol), 피페라진(1.83 g, 21.2 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔(968.06 mg, 6.36 mmol)의 용액을 70 °C에서 4 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(1/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-[[5,6-디메틸-4-(4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)벤즈이미다졸-1-일]메톡시]에틸-트리메틸-실란(600.0 mg, 1.22 mmol, 57.4% 수율)을 색깔 있는 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 493.3 [M+H]⁺

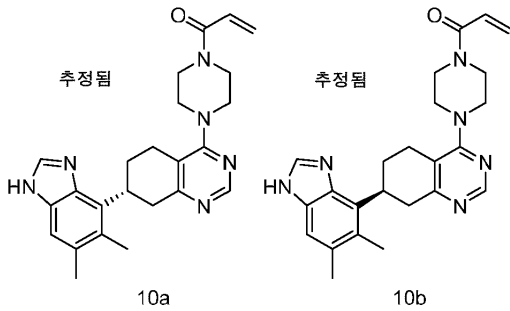
[1261] 단계 10: 1-[4-[7-[5,6-디메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)벤즈이미다졸-4-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[1262]

[1263] 디클로로메탄(10 mL) 중의 2-[[5,6-디메틸-4-(4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)벤즈이미다졸-1-일]메톡시]에틸-트리메틸-실란(600.0 mg, 1.22 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(314.75 mg, 2.44 mmol)의 용액을 아크릴로일 클로라이드(132.26 mg, 1.46 mmol)에 적가하고, 0 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 쉐킷시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 1-[4-[7-[5,6-디메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)벤즈이미다졸-4-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(600 mg, 조 생성물)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 547.3 [M+H]⁺

[1264] 단계 11: 1-[4-[7-(7-(5,6-디메틸-1H-벤즈이미다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 10a) 및 1-[4-[7-(7-(5,6-디메틸-1H-벤즈이미다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 10b)



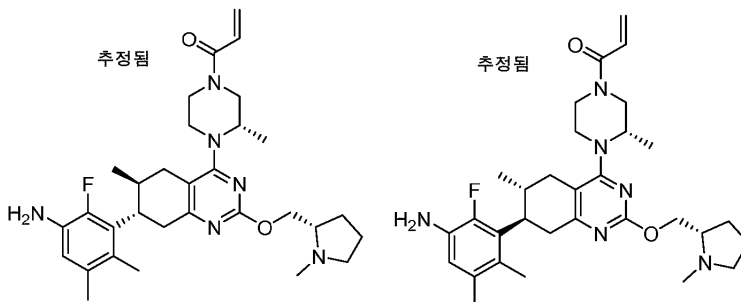
[1265]

[1266] 트리플루오로아세트산(4 mL) 및 디클로로메탄(4 mL) 중의 1-[4-[7-[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)벤즈이미다졸-4-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(584.6 mg, 조 생성물)의 용액을 40 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 포화 중탄산나트륨 용액으로 pH = 7로 조정하였다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 부분입체이성질체를 백색 고체로서 제공하였다. 그 다음, 부분입체이성질체를 Prep-키랄-HPLC(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4.6*100mm,3.0um; 이동상 A:Hex(0.1%DEA):EtOH = 50:50, 이동상 B; 유속: 1 mL/min)로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

[1267] **실시예 10a:** 1-[4-[(7R)-7-(5,6-디메틸-1H-벤즈이미다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(63.7 mg, 0.15 mmol, 13.9% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.15(brs, 1H), 8.49(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.21(brs, 1H), 6.85(dd, J = 16.5, 10.2 Hz, 1H), 6.15(dd, J = 16.5, 2.4 Hz, 1H), 5.72(dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.99 - 3.48(m, 8H), 3.30 - 3.20(m, 2H), 2.95 - 2.81(m, 2H), 2.69 - 2.64(m, 2H), 2.34(d, J = 12.5 Hz, 6H), 1.87(d, J = 12.2 Hz, 1H). LC-MS:(ESI, m/z): 417.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRAL Cellulose-SB(4.6*100 mm); 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA)/EtOH = 50/50; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 2.621 min(빠른 피크).

[1268] **실시예 10b:** 1-[4-[(7S)-7-(5,6-디메틸-1H-벤즈이미다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(81.5 mg, 0.19 mmol, 17.8% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.15(brs, 1H), 8.49(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.21(brs, 1H), 6.85(dd, J = 16.5, 10.2 Hz, 1H), 6.15(dd, J = 16.5, 2.4 Hz, 1H), 5.72(dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.99 - 3.48(m, 8H), 3.30 - 3.20(m, 2H), 2.95 - 2.81(m, 2H), 2.69 - 2.64(m, 2H), 2.34(d, J = 12.5 Hz, 6H), 1.87(d, J = 12.2 Hz, 1H). LC-MS:(ESI, m/z): 417.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRAL Cellulose-SB(4.6*100 mm); 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA)/EtOH = 50/50; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 3.244 min(느린 피크).

[1269] **실시예 11a 및 11b**



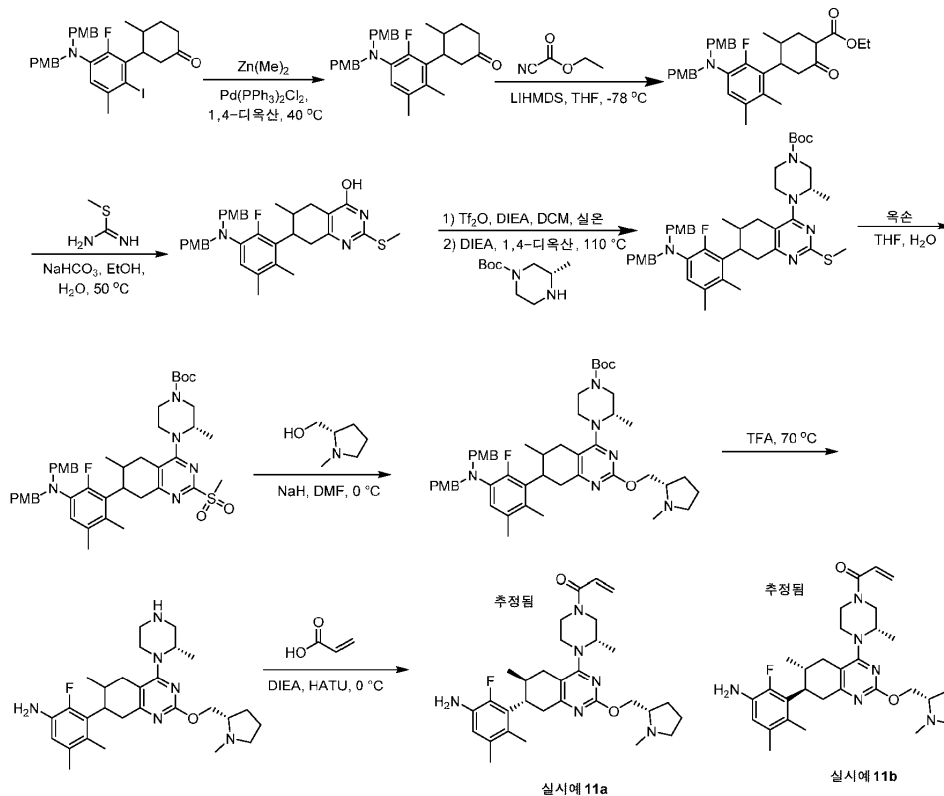
[1270]

[1271] 실시예 11a 실시예 11b

[1272] 1-[4-[(3S)-4-[(6S,7S)-7-(3-아미노-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐)-6-메틸-2-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 11a);

[1273]

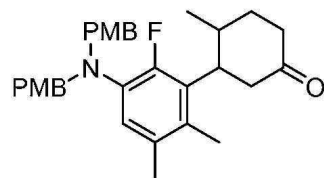
1-[(3*S*)-4-[(6*R*,7*R*)-7-(3-아미노-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐)-6-메틸-2-[[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 11b)



[1274]

[1275]

단계 1: 3-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5,6-디메틸페닐)-4-메틸시클로헥산-1-온



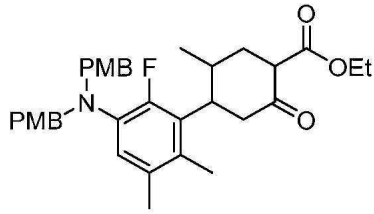
[1276]

[1277]

질소 하에서, 1,4-디옥산(100 mL) 중의 3-[3-비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸-페닐]-4-메틸-시클로헥사논(15.00 g, 24.94 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(1.75 g, 2.49 mmol)의 용액을 40 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 디메틸아연(74.81 mL, 74.81 mmol)을 첨가하고, 40 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 쉐칭시켰다. 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5,6-디메틸페닐)-4-메틸시클로헥산-1-온(5.90 g, 12.04 mmol, 48.4% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 490.3 [M+H]⁺.

[1278]

단계 2: 에틸 4-[3-비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산 카르복실레이트



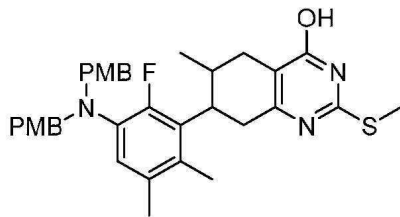
[1279]

[1280]

질소 하에서, 테트라히드로푸란(60 mL) 중의 3-(3-(비스(4-메톡시페닐)아미노)-2-플루오로-5,6-디메틸페닐)-4-메틸시클로헥산-1-온(5.00 g, 10.21 mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(20.42 mL, 20.42 mmol, THF 중의 1.0 M)에 적가하고, -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(2.33 g, 23.49 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 킨칭시켰다. 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(3.00 g, 5.34 mmol, 52.3% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 562.3 [M+H]⁺

[1281]

단계 3: 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐]-6-메틸-2-메틸술팜과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올



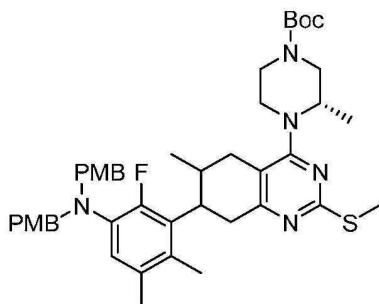
[1282]

[1283]

에탄올(187 mL) 및 물(37 mL) 중의 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(3.00 g, 5.34 mmol), 2-메틸이소티오우레아(14.85 g, 53.41 mmol) 및 중탄산나트륨(11.22 g, 133.53 mmol)의 용액을 50 °C에서 6 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 진공 하에서 농축시키고, 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 유기 층들을 합하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(1/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐]-6-메틸-2-메틸술팜과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(1.30 g, 2.21mmol, 41.4% 수율)을 무색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 588.3 [M+H]⁺.

[1284]

단계 4: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐]-6-메틸-2-메틸술팜과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



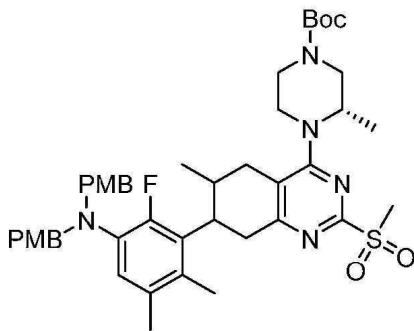
[1285]

[1286]

디클로로메탄(5 mL) 중의 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐]-6-메틸-2-메틸술팜과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(1.50 g, 2.55 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(3.29 g, 25.52

mmol)의 용액을 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 트리플루오로메탄술포닉 안하이드라이드(1.44 g, 5.1 mmol)를 첨가하고, 0 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 용매를 진공 하에서 농축시켜서 조 생성물을 제공하였다. 그 다음, 조 생성물, *N,N*-디이소프로필에틸아민(3.29 g, 25.52 mmol) 및 *tert*-부틸 (3*S*)-3-메틸-1-피페라진카르복실레이트(1.02 g, 5.1 mmol)를 첨가하고, 110 °C에서 1,4-독산(15 mL) 중에서 5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(4/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.40 g, 1.82 mmol, 71.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 770.4 [M+H]⁺.

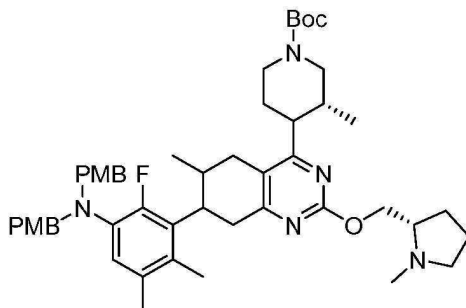
[1287] 단계 5: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



[1288]

[1289] 테트라히드로푸란(10 mL) 및 물(5 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.30 g, 1.69 mmol) 및 옥손(3.11 g, 5.06 mmol)의 용액을 실온에서 6 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 포화 아황산나트륨으로 퀘칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.20 g, 1.49 mmol, 88.6% 수율)를 무색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 802.4 [M+H]⁺

[1290] 단계 6 및 7: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐]-6-메틸-2-[[2-(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트

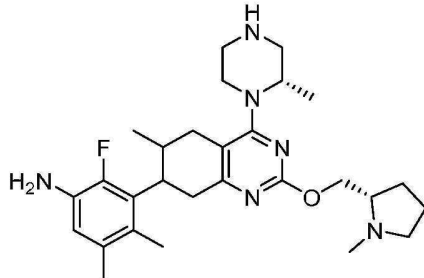


[1291]

[1292] *N,N*-디메틸포름아미드(10 mL) 중의 *N*-메틸-*L*-프로릴놀(0.69 g, 5.98 mmol) 및 수소화나트륨(0.18 g, 7.48 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)의 용액을 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.2 g, 1.5 mmol)를 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 포화 염화암모늄으로 퀘칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔

분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐]-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(0.80 g, 0.96 mmol, 63.9% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 836.5 [M+H]⁺

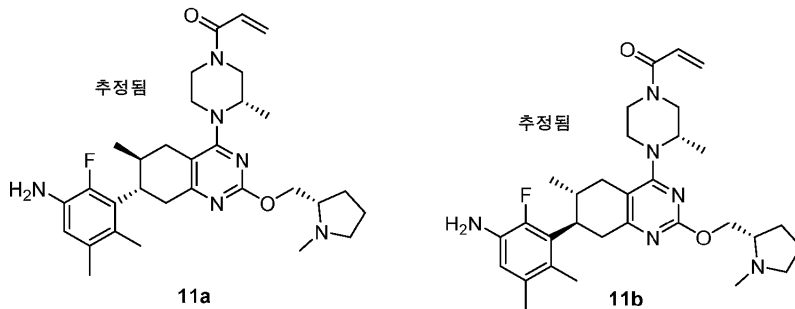
[1293] 단계 8: 2-플루오로-4,5-디메틸-3-[6-메틸-4-[[*(2S)*-2-메틸피페라진-1-일]-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]아닐린



[1294]

[1295] 트리플루오로아세트산(4.0 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐]-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.10 g, 1.31 mmol)의 용액을 70 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 물/아세트니트릴(1/2)로 용출시켜 역상 컬럼에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-플루오로-4,5-디메틸-3-[6-메틸-4-[[*(2S)*-2-메틸피페라진-1-일]-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]아닐린(0.50 g, 1.00 mmol, 76.6% 수율)을 담황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 497.3 [M+H]⁺.

[1296] 단계 9: 1-[[*(3S)*-4-[[*(6S,7S)*-7-(3-아미노-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐)-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 11a) 및 1-[[*(3S)*-4-[[*(6R,7R)*-7-(3-아미노-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐)-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 11b)



[1297]

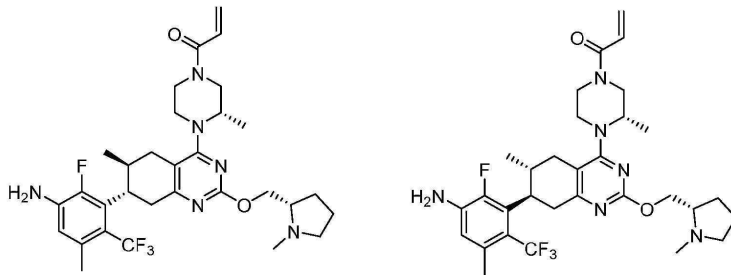
[1298] 디클로로메탄(100 mL) 중의 2-플루오로-4,5-디메틸-3-[6-메틸-4-[[*(2S)*-2-메틸피페라진-1-일]-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]아닐린(500.0 mg, 1.01 mmol), 아크릴산(91.12 mg, 1.01 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(194.8mg, 1.51mmol) 및 0-(7-2-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트(421.07 mg, 1.11 mmol)의 용액을 0 °C에서 15 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀸칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 디클로로메탄/메탄올(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 부분입체이성질체를 백색 고체로서 제공하였다. 그 다음, 부분입체이성질체를 Prep-키랄-HPLC(컬럼: CHIRALPAK IG-3, 4.6*50 mm, 3 um; 이동상 A: (Hex:DCM = 3:1)(0.1% DEA):EtOH = 50:50, 이동상 B:; 유속: 1 mL/min)로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

[1299] 실시예 11a: 1-[[*(3S)*-4-[[*(6S,7S)*-7-(3-아미노-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐)-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(32.8 mg, 0.05 mmol,

5.9% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.90 - 6.77(m, 1H), 6.49(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.15(d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.72(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.70(s, 2H), 4.33 - 4.00(m, 5H), 3.90 - 3.85(m, 1H), 3.66 - 3.62(m, 1H), 3.50 - 3.39(m, 2H), 3.16 - 3.05(m, 1H), 2.93 - 2.84(m, 4H), 2.65 - 2.61(m, 1H), 2.43 - 2.38(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.16 - 2.10(m, 8H), 1.94 - 1.85(m, 1H), 1.70 - 1.55(m, 3H), 0.97(brs, 3H), 0.81(d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LC-MS:(ESI, *m/z*): 551.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IG-3(0.46*5 cm); 254 nm에서 검출됨;(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA)/EtOH = 50/50; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 2.374 min(느린 피크).

[1300] **실시예 11b:** 1-[(3*S*)-4-[(6*R*,7*R*)-7-(3-아미노-2-플루오로-5,6-디메틸-페닐)-6-메틸-2-[[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(33.4 mg, 0.06 mmol, 6% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.90 - 6.78(m, 1H), 6.49(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.15(d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.73 - 5.69(m, 1H), 4.70(s, 2H), 4.38 - 3.88(m, 6H), 3.48 - 3.31(m, 1H), 3.15 - 3.03(m, 3H), 2.95 - 2.82(m, 4H), 2.45 - 2.40(m, 1H), 2.32(s, 4H), 2.17 - 2.09(m, 8H), 1.94 - 1.88(m, 1H), 1.66 - 1.56(m, 3H), 1.27(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.81(d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LC-MS:(ESI, *m/z*): 551.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IG-3(0.46*5 cm); 254 nm에서 검출됨; (Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA)/EtOH = 50/50; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 1.261 min(빠른 피크).

[1301] **실시예 12a 및 12b**



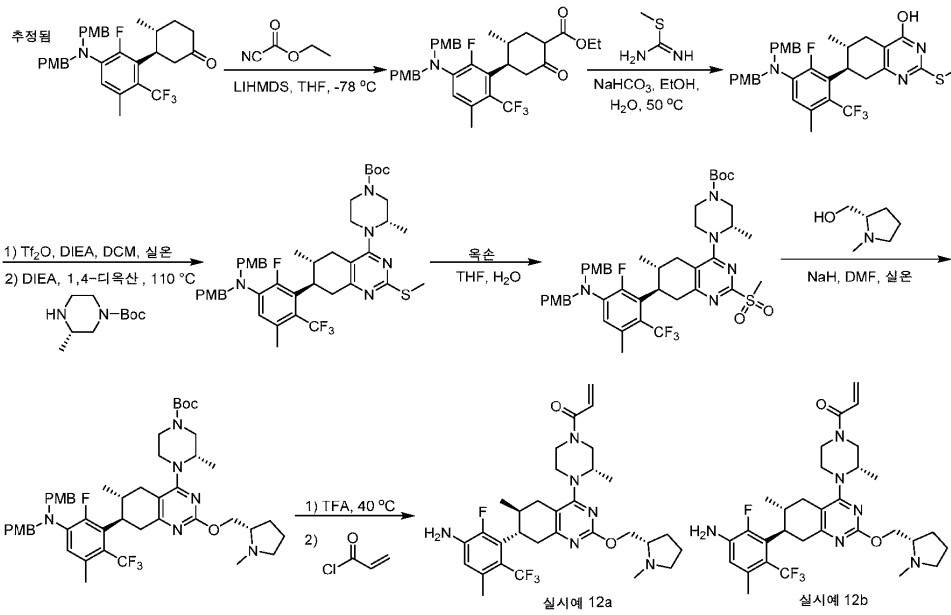
[1302]

실시예 12a 실시예 12b

[1303]

[1304] 1-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 12a)

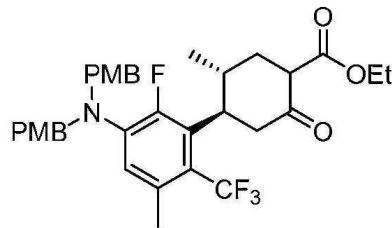
[1305] 1-((*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 12b)



[1306]

[1307]

단계 1: 에틸 (4*R*,5*R*)-4-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5-메틸-2-옥소시클로헥산-1-카르복실레이트



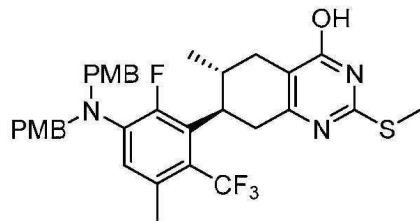
[1308]

[1309]

질소 하에서, 테트라히드로푸란(30 mL) 중의 (3*R*,4*R*)-3-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-4-메틸시클로헥산-1-온(2.70 g, 4.97 mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(9.93 mL, 9.93 mmol)에 적가하고, -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(1.13 g, 11.42 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 킨칭시켰다. 완료 후, 반응을 물로 킨칭시켰다. 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(4/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (4*R*,5*R*)-4-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5-메틸-2-옥소시클로헥산-1-카르복실레이트(1.70 g, 2.76 mmol, 55.6% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 616.3 [M+H]⁺

[1310]

단계 2: (6*R*,7*R*)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올



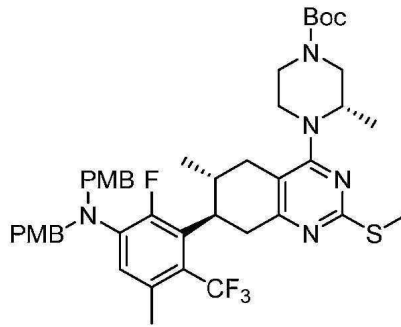
[1311]

[1312]

에탄올(12 mL) 및 물(2.5 mL) 중의 에틸 (4*R*,5*R*)-4-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5-메틸-2-옥소시클로헥산-1-카르복실레이트(1.70 g, 2.76 mmol), 2-메틸-2-티오슈도우레아 술페이트(7.68 g, 27.61 mmol) 및 중탄산나트륨(5.80 g, 69.03 mmol)의 용액을 50 °C에서 4 시간 동안 교반

시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(4/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (6*R*,7*R*)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(0.65 g, 1.01 mmol, 36.7% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 642.2 [M+H]⁺.

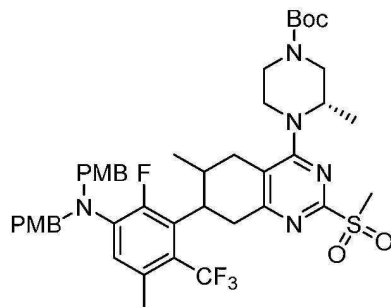
[1313] 단계 3: *tert*-부틸 (S)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트



[1314]

[1315] 디클로로메탄(5 mL) 중의 (6*R*,7*R*)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(650.0 mg, 1.01 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(653.32 mg, 5.06 mmol)의 용액을 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 트리플루오로메탄술포닉 안하이드라이드(571.3 mg, 2.03 mmol)를 첨가하고, 0 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 용매를 진공 하에서 농축시켜서 조 생성물을 제공하였다. 그 다음, 조 생성물, *N,N*-디이소프로필에틸아민(653.3 mg, 5.06 mmol) 및 *tert*-부틸 (3*S*)-3-메틸-1-피페라진카르복실레이트(202.9 mg, 1.01 mmol)를 첨가하고, 110 °C에서 1,4-디옥산(5 mL) 중에서 5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(4/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (S)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(660.0 mg, 0.80 mmol, 79.1% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 824.4 [M+H]⁺.

[1316] 단계 4: *tert*-부틸 (S)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-(메틸술포닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트

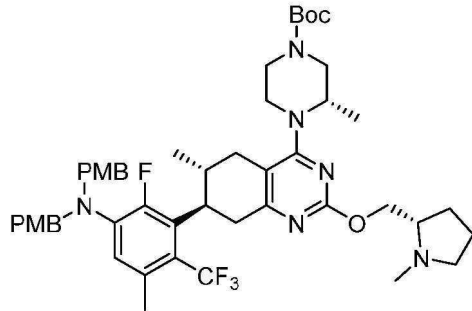


[1317]

[1318] 테트라히드로푸란(6 mL) 및 물(3 mL) 중의 *tert*-부틸 (S)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(660.0 mg, 0.80 mmol) 및 포타슘 퍼옥시모노술포레이트(1.48 g, 2.4 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켜서 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 856.4 [M+H]⁺.

[1319] 단계 5: *tert*-부틸 (S)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-

1-카르복실레이트



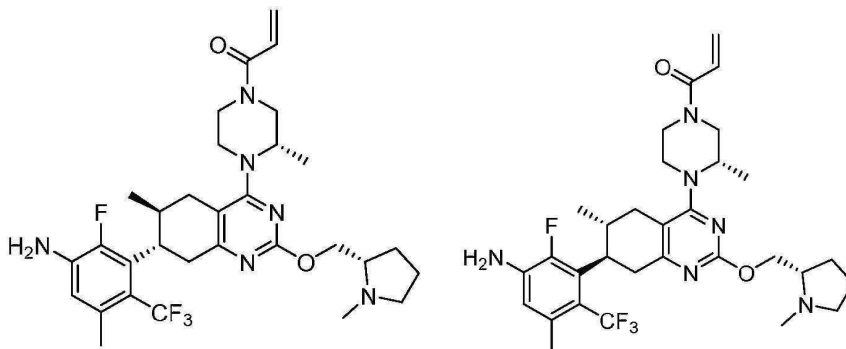
[1320]

[1321]

N,N-디메틸포름아미드(18 mL) 중의 수소화나트륨(163.56 mg, 4.09 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액) 및 *N*-메틸-*L*-프롤리놀(470.92 mg, 4.09 mmol)의 용액을 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 (*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-(메틸술포닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(777.8 mg, 0.82 mmol)를 첨가하고 실온에서 6 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 포화 염화암모늄 용액으로 퀸칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(7/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(550.0 mg, 0.62 mmol, 75.5% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 891.5 [M+H]⁺.

[1322]

단계 6: 1-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 12a); 1-((*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 12b)



[1323]

[1324]

실시예 12a

실시예 12b

[1325]

트리플루오로아세트산(1.5 mL) 및 디클로로메탄(7 mL) 중의 *tert*-부틸 (*S*)-4-((6*R*,7*S*)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(660.0 mg, 0.74 mmol)의 용액을 40 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켜서 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. 그 다음, 디클로로메탄(7 mL) 중의 조 생성물 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(477.75 mg, 3.7 mmol)에 아크릴릴 클로라이드(67.04 mg, 0.74 mmol)를 적가하고, -78 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 조 생성물을 제공하였다. 혼합물을 cSFC로 정제하였다. 효력에 기초해서 표제 화합물의 입체화학을 지정하였다.

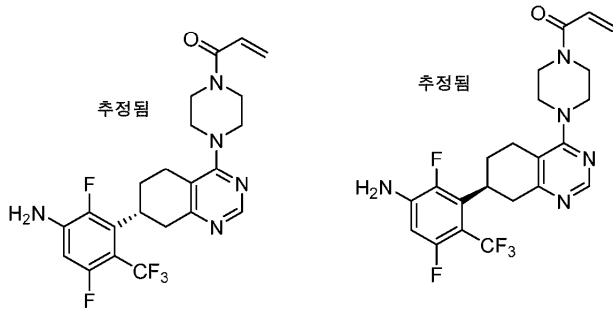
[1326]

실시예 12a: (피크 1): CHIRALPAK IF-3 4.6*50mm 3 um, Hex(0.1%DEA):EtOH = 75:25, 1.0 ml/min, RT = 1.61 min(빠름). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.95 - 6.70(m, 1H), 6.58(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.16(d, J =

16.7 Hz, 1H), 5.84 - 5.62(m, 3H), 4.37 - 4.15(m, 3H), 4.09 - 3.98(m, 1H), 3.92 - 3.57(m, 1H), 3.50 - 3.04(m, 5H), 3.02 - 2.77(m, 4H), 2.70 - 2.55(m, 1H), 2.43 - 2.09(m, 9H), 2.01 - 1.80(m, 1H), 1.73 - 1.47(m, 3H), 1.07 - 0.91(m, 3H), 0.82(d, J = 6.2 Hz, 3H). LC-MS:(ESI, m/z): 605.4 [M+H]⁺

[1327] **실시예 12b:** (피크 2): CHIRALPAK IF-3 4.6*50mm 3 um, Hex(0.1%DEA):EtOH = 75:25, 1.0 ml/min, RT = 2.22 min(느림). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.95 - 6.70(m, 1H), 6.58(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.16(d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.87 - 5.60(m, 3H), 4.46 - 3.77(m, 6H), 3.58 - 3.40(m, 1H), 3.24 - 3.01(m, 3H), 3.00 - 2.68(m, 4H), 2.44 - 2.04(m, 10H), 2.01 - 1.79(m, 1H), 1.73 - 1.46(m, 3H), 1.27(d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.81(d, J = 6.3 Hz, 3H).

[1328] **실시예 13a 및 13b**

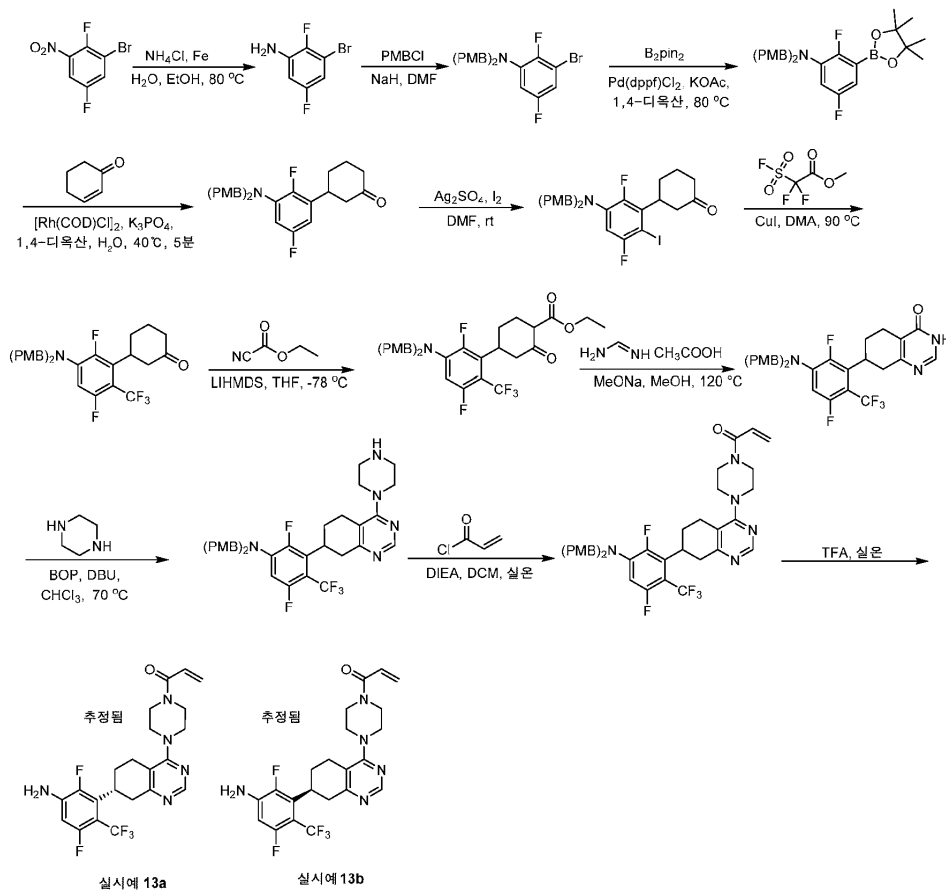


[1329]

[1330] 실시예 13a 실시예 13b

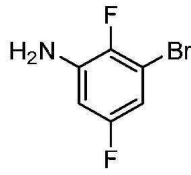
[1331] (R)-1-(4-(7-(3-아미노-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 13a);

[1332] (S)-1-(4-(7-(3-아미노-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 13b)



[1333]

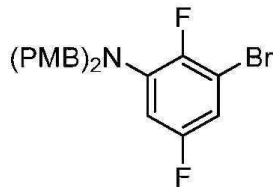
[1334] 단계 1: 3-브로모-2,5-디플루오로아닐린



[1335]

[1336] 에탄올(400 mL) 및 물(80 mL) 중의 1-브로모-2,5-디플루오로-3-니트로-벤젠(20.00 g, 84.04 mmol), 철 분말(14.08 g, 252.11 mmol) 및 염화암모늄(22.27 g, 420.19 mmol)의 용액을 80 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 3-브로모-2,5-디플루오로아닐린(12.00 g, 57.69 mmol, 68.7% 수율)을 적색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 207.9 $[M+H]^+$.

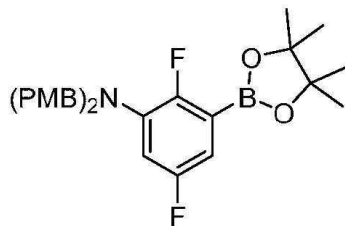
[1337] 단계 2: 3-브로모-2,5-디플루오로-*N,N*-비스(4-메톡시벤질)아닐린



[1338]

[1339] *N,N*-디메틸포름아미드(150 mL) 중의 3-브로모-2,5-디플루오로-아닐린(12.00 g, 57.69 mmol) 및 수소화나트륨(11.54 g, 288.46 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)의 용액을 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 4-메톡시벤질클로라이드(38.8 mL, 288.46 mmol)를 첨가하고, 실온에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 포화 염화암모늄으로 켄칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-2,5-디플루오로-*N,N*-비스(4-메톡시벤질)아닐린(20.00 g, 44.61 mmol, 77.3% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 448.1 $[M+H]^+$.

[1340] 단계 3: 2,5-디플루오로-*N,N*-비스(4-메톡시벤질)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린



[1341]

[1342] 질소 하에서, 1,4-디옥산(200 mL) 중의 3-브로모-2,5-디플루오로-*N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]아닐린(20.00 g, 44.61 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(33.99 g, 133.84 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드(3.27 g, 4.46 mmol) 및 아세트산칼륨(8.74 g, 89.23 mmol)의 용액을 80 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2,5-디플루오로-*N,N*-비스(4-메톡시벤질)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(14.00 g, 28.26 mmol, 63.3% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 496.2 $[M+H]^+$.

[1343] 단계 4: 3-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2,5-디플루오로페닐)시클로헥산-1-온



[1344]

[1345] 질소 하에서, 1,4-디옥산(100 mL) 중의 2-시클로헥센-1-온(8.15 g, 84.79 mmol), 2,5-디플루오로-*N,N*-비스(4-메톡시벤질)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(14.00 g, 28.26 mmol), 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(0.70 g, 1.41 mmol)의 용액을 수성 포화 인산칼륨(10 mL)에 첨가하고, 40℃에서 5 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2,5-디플루오로페닐)시클로헥산-1-온(8.00 g, 17.19 mmol, 60.8% 수율)을 황색 액체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 466.2 [M+H]⁺.

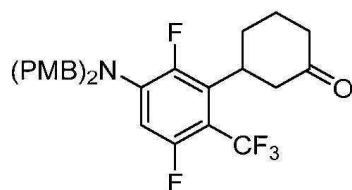
[1346] 단계 5: 3-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2,5-디플루오로-6-아이오도페닐)시클로헥산-1-온



[1347]

[1348] DMF(60 mL) 중의 3-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2,5-디플루오로페닐)시클로헥산-1-온(6.00 g, 12.89 mmol), 황산은(4.42 g, 14.18 mmol) 및 아이오딘(3.60 g, 14.18 mmol)의 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2,5-디플루오로-6-아이오도페닐)시클로헥산-1-온(3.50 g, 5.92 mmol, 45.9% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 592.1 [M+H]⁺.

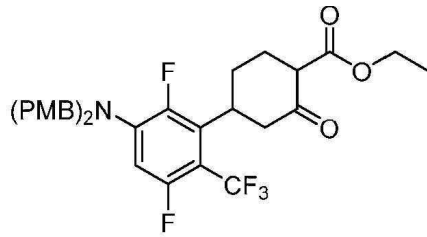
[1349] 단계 6: 3-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)시클로헥산-1-온



[1350]

[1351] 질소 하에서, *N,N*-디메틸아세트아미드(40 mL) 중의 3-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2,5-디플루오로-6-아이오도페닐)시클로헥산-1-온(4.00 g, 6.76 mmol), 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세테이트(6.50 g, 33.82 mmol) 및 아이오딘화제일구리(1.29 g, 6.76 mmol)의 용액을 90 ℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)시클로헥산-1-온(2.00 g, 3.75 mmol, 55.4% 수율)을 담황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 534.2 [M+H]⁺.

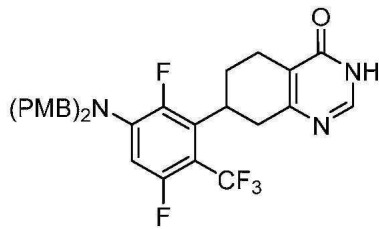
[1352] 단계 7: 에틸 4-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-2-옥소시클로헥산-1-카르복실레이트



[1353]

[1354] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(20 mL) 중의 3-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)시클로헥산-1-온(1.80 g, 3.37 mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(6.75 mL, 6.75 mmol, THF 중의 1.0 M)에 첨가하고, -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(0.77 g, 7.76 mmol)를 -78 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀀칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(4/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-2-옥소시클로헥산-1-카르복실레이트(0.70 g, 1.16 mmol, 34.3% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 606.2 [M+H]⁺.

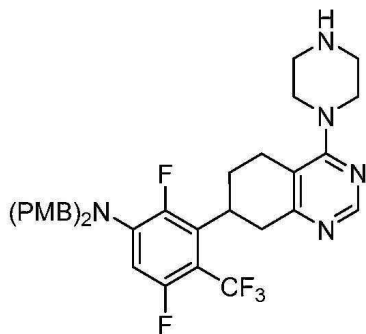
[1355] 단계 8: 7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4(3H)-온



[1356]

[1357] 메탄올(10 mL) 중의 에틸 4-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-2-옥소시클로헥산-1-카르복실레이트(800.0 mg, 1.32 mmol), 포름아미딘 아세테이트(687.7 mg, 6.61 mmol) 및 MeONa(888.7 mg, 9.25 mmol)의 용액을 120 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄으로 희석시키고 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4(3H)-온(400.0 mg, 0.68 mmol, 51.7% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 586.2 [M+H]⁺.

[1358] 단계 9: 2,5-디플루오로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-3-(4-(피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

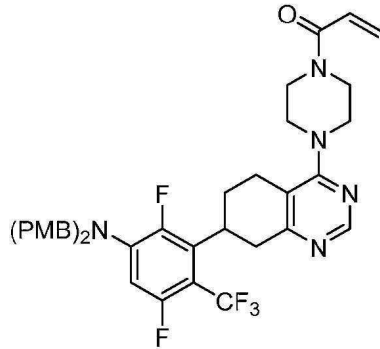


[1359]

[1360] 클로로포름(6 mL) 중의 7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4(3H)-온(400.0 mg, 0.68 mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)-포

스포늄 헥사플루오로포스페이트(604.3 mg, 1.37 mmol), 피페라진(588.4 mg, 6.83 mmol) 및 1,8-디아자비시클로 [5.4.0]운데스-7-엔(312.0 mg, 2.05 mmol)의 용액을 70 °C에서 4 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀀칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(1/1)로 용출시켜 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2,5-디플루오로-*N,N*-비스(4-메톡시벤질)-3-(4-(피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린(300.0 mg, 0.46 mmol, 67.2% 수율)을 색깔있는 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 654.3 [M+H]⁺.

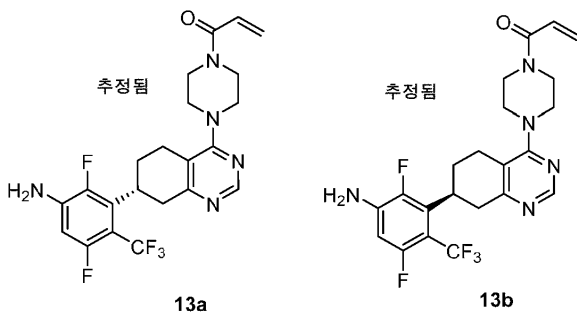
[1361] 단계 10: 1-(4-(7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



[1362]

[1363] 디클로로메탄(4 mL) 중의 2,5-디플루오로-*N,N*-비스(4-메톡시벤질)-3-(4-(피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린(250.0 mg, 0.38 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(98.7 mg, 0.76 mmol)의 용액을 아크릴로일 클로라이드(51.9 mg, 0.57 mmol)에 적가하고, 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀀칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-(7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(270.0 mg, 0.38 mmol, 99.8% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 708.3 [M+H]⁺.

[1364] 단계 11: (*R*)-1-(4-(7-(3-아미노-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시에 13a) 및 (*S*)-1-(4-(7-(3-아미노-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시에 13b)



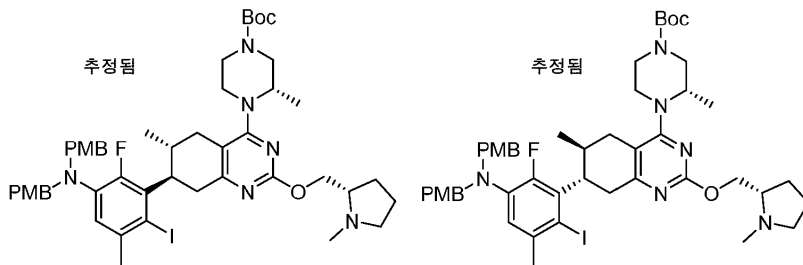
[1365]

[1366] 트리플루오로아세트산(3 mL) 및 디클로로메탄(3 mL) 중의 1-(4-(7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(200.0 mg, 0.28 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄으로 희석시켰다. 반응 혼합물을 *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 pH = 7로 조정하였다. 잔분을 물/아세트니트릴(4/6)로 용출시켜 역상 컬럼에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 부분입체이성질체를 백색 고체로서 제공하였다. 그 다음, 부분입체이성질체를 Prep-키랄-HPLC(컬럼: CHIRALPAK IC-3, 4.6*50mm 3um; 이동상 A:Hex(0.1%DEA):EtOH = 50:50, 이동상 B:; 유속:1 mL/min)로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

[1367] **실시예 13a:** (*R*)-1-(4-(7-(3-아미노-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(34.2 mg, 0.07 mmol, 25.9% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52(s, 1H), 6.83(dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.54(dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 6.29(s, 2H), 6.14(dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.72(dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.69(m, 2H), 3.65 - 3.52(m, 5H), 3.22 - 3.20(m, 1H), 3.04 - 2.97(m, 3H), 2.85 - 2.74(m, 1H), 2.68 - 2.62(m, 1H), 1.99(brs, 2H). LC-MS:(ESI, *m/z*): 468.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IC-3(4.6*50 mm); 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA)/EtOH = 50/50; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 1.444 min(빠른 피크).

[1368] **실시예 13b:** (*S*)-1-(4-(7-(3-아미노-2,5-디플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(34.0 mg, 0.07 mmol, 25.7% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52(s, 1H), 6.83(dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.54(dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 6.29(s, 2H), 6.14(dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.72(dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.69(m, 2H), 3.65 - 3.52(m, 5H), 3.22 - 3.20(m, 1H), 3.04 - 2.97(m, 3H), 2.85 - 2.74(m, 1H), 2.68 - 2.62(m, 1H), 1.99(brs, 2H). LC-MS:(ESI, *m/z*): 468.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IC-3(4.6*50 mm); 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA)/EtOH = 50/50; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 1.920 min(느린 피크).

[1369] **실시예 14a 및 14b**

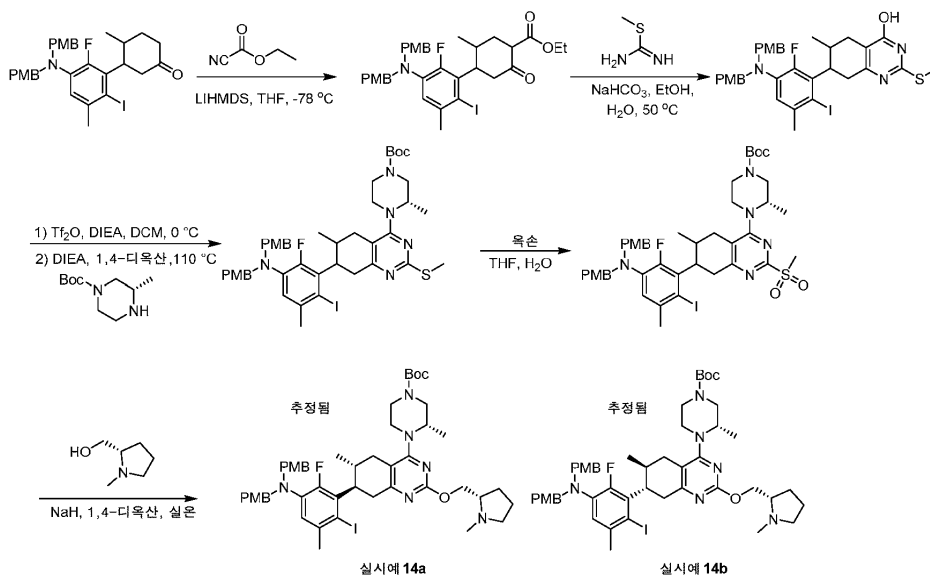


[1370]

[1371] 실시예 14a 실시예 14b

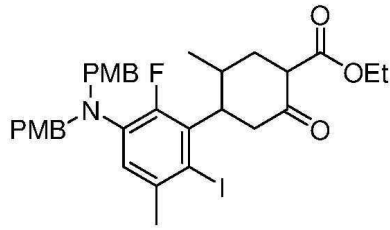
[1372] *tert*-부틸 (S)-4-((6*R*, 7*R*)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(실시예 14a)

[1373] *tert*-부틸 (S)-4-((6*S*, 7*S*)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(실시예 14b)



[1374]

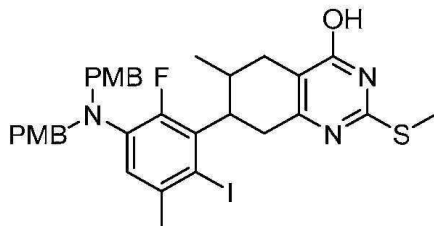
[1375] 단계 1: 에틸 4-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-5-메틸-2-옥소시클로hex산-1-카르복실레이트



[1376]

[1377] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(50 mL) 중의 3-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-4-메틸시클로hex산-1-온(6.00 g, 9.98 mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(19.95 mL, 19.95 mmol, THF 중의 1.0 M)에 적가하고, -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(2.27 g, 22.94 mmol)에 적가하고, -78 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀸칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(4/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-5-메틸-2-옥소시클로hex산-1-카르복실레이트(2.50 g, 3.71 mmol, 37.2% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 674.2 [M+H]⁺.

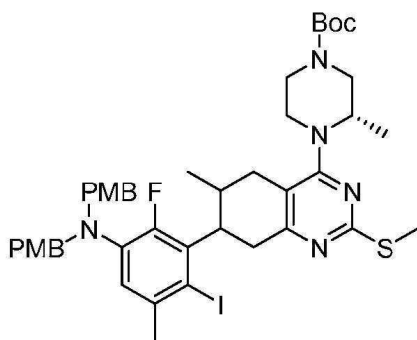
[1378] 단계 2: 7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-6-메틸-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올



[1379]

[1380] 에탄올(50 mL) 및 물(10 mL) 중의 에틸 4-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-5-메틸-2-옥소시클로hex산-1-카르복실레이트(3.00 g, 4.45 mmol), 2-메틸이소티오우레아(12.38 g, 44.54 mmol) 및 중탄산나트륨(9.35 g, 111.35 mmol)의 용액을 50 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-6-메틸-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(0.70 g, 1.00 mmol, 22.5% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 700.1 [M+H]⁺.

[1381] 단계 3: *tert*-부틸 (3S)-4-(7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-6-메틸-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트

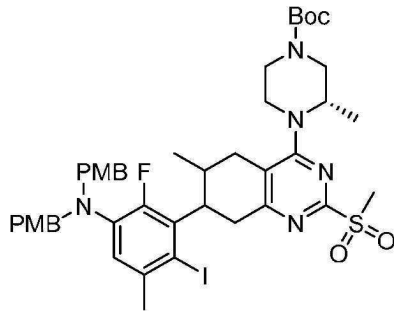


[1382]

[1383] 디클로로메탄(5 mL) 중의 7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-6-메틸-2-(메틸

티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(700.0 mg, 1.00 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.45 g, 3.00 mmol)의 용액을 0 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 트리플루오로메탄술포닉 안하이드라이드(564.6 mg, 2.00 mmol)를 첨가하고, 0 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 용매를 진공 하에서 농축시켜서 조 생성물을 제공하였다. 그 다음, 1,4-디옥산(6 mL) 중의 조 생성물, *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.29 g, 10.01 mmol) 및 *tert*-부틸 (3*S*)-3-메틸-1-피페라진카르복실레이트(1.20 g, 6.00 mmol)를 110 °C에서 5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-6-메틸-2-(메틸티오))-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(400.0 mg, 0.45 mmol, 45.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 882.3 [M+H]⁺.

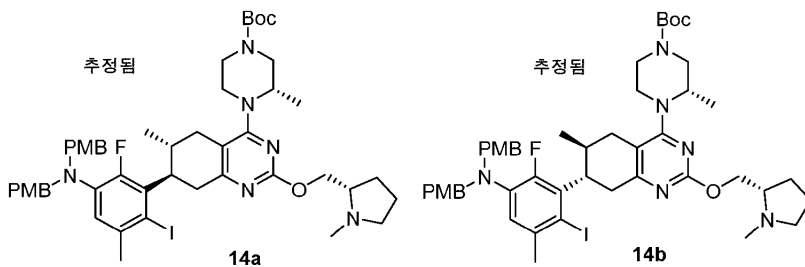
[1384] 단계 4: *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-6-메틸-2-(메틸술포닐))-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트



[1385]

[1386] 테트라히드로푸란(6 mL) 및 물(3 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-6-메틸-2-(메틸티오))-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(660.0 mg, 0.80 mmol) 및 포타슘 퍼옥시모노술포레이트(1.48 g, 2.4 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화 티오황산나트륨 수용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 914.3[M+H]⁺.

[1387] 단계 5: *tert*-부틸 (*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-6-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시))-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(실시예 14a) 및 *tert*-부틸 (*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-6-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시))-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(실시예 14b)



[1388]

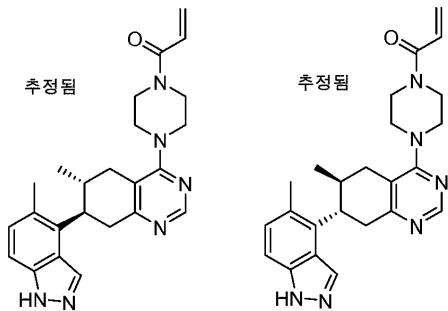
[1389] 1,4-디옥산(4 mL) 중의 *N*-메틸-*L*-프롤리놀(75.6 mg, 0.66 mmol) 및 수소화나트륨(65.7 mg, 1.64 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)의 용액을 실온에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-6-메틸-2-(메틸술포닐))-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(300.0 mg, 0.33 mmol)를 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀸칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 부분입체이성질체를 백색 고체로서 제공하였다. 그 다음, 부분입체이성질체를 Prep-키랄-HPLC(컬럼: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50mm 3um; 이동상

A: MtBE(0.1%DEA): EtOH=80:20, 이동상 B; 유속: 1 mL/min)로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다. 표제 화합물의 입체화학을 임의로 지정하였다.

[1390] **실시예 14a:** *tert*-부틸 (S)-4-((6R,7R)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(54.4 mg, 0.06 mmol, 17.5% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.17(d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.94(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.84(d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 4.24 - 4.12(m, 6H), 4.00(dd, *J* = 10.8, 6.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.85(m, 1H), 3.70 - 3.67(m, 7H), 3.48 - 3.42(m, 2H), 2.95 - 2.90(m, 2H), 2.84(d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 2.60 - 2.56(m, 2H), 2.47 - 2.40(m, 1H), 2.34 - 2.28(m, 7H), 2.19 - 2.09(m, 1H), 1.93 - 1.84(m, 1H), 1.67 - 1.53(m, 3H), 1.42(s, 9H), 1.23(s, 1H), 1.00 - 0.93(m, 4H), 0.80(d, *J* = 6.0 Hz, 3H). LCMS(ESI, *m/z*): 949.4 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IE-3(4.6*50 mm); 254 nm에서 검출됨; MtBE(0.1%DEA)/EtOH = 70/30; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 0.992 min(빠른 피크).

[1391] **실시예 14b:** *tert*-부틸 (S)-4-((6S,7S)-7-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸페닐)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(44.3 mg, 0.05 mmol, 14.2% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.17(d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.94(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.84(d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 4.25 - 4.12(m, 5H), 4.08 - 3.97(m, 2H), 3.94 - 3.82(m, 2H), 3.73 - 3.70(m, 7H), 3.44 - 3.40(m, 2H), 3.10(brs, 2H), 2.96 - 2.90(m, 2H), 2.83 - 2.80(m, 2H), 2.45 - 2.39(m, 1H), 2.32 - 2.28(m, 7H), 2.19 - 2.11(m, 1H), 1.94 - 1.85(m, 1H), 1.69 - 1.53(m, 3H), 1.42(s, 9H), 1.30 - 1.23(m, 4H), 0.80(d, *J* = 6.0 Hz, 3H). LCMS(ESI, *m/z*): 949.4 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IE-3(4.6*50 mm); 254 nm에서 검출됨; MtBE(0.1%DEA)/EtOH = 70/30; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 1.553 min(느린 피크).

[1392] **실시예 15a 및 15b**



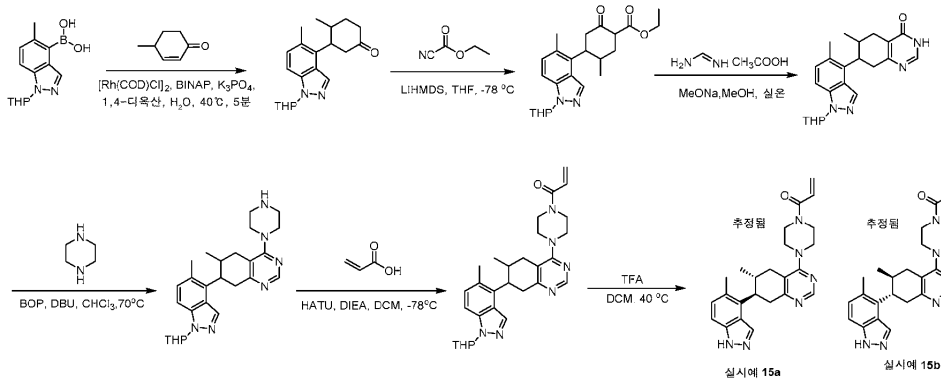
[1393]

[1394] 실시예 15a

실시예 15b

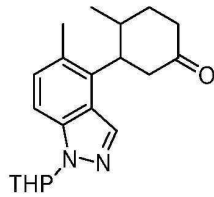
[1395] 1-(4-((6R,7R)-6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 15a);

[1396] 1-(4-((6S,7S)-6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 15b)



[1397]

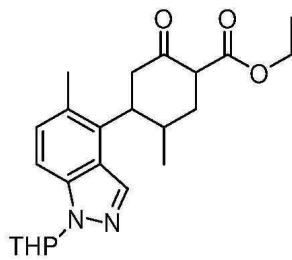
[1398] 단계 1: 4-메틸-3-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)시클로헥사논



[1399]

[1400] 질소 하에서, 1,4-디옥산(15 mL) 중의 (5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)보론산(3.00 g, 11.76 mmol), 4-메틸시클로헥스-2-엔-1-온(2.58 g, 23.58 mmol), (+/-)-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(1.44 g, 2.34 mmol) 및 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(0.60 g, 1.20 mmol)의 용액을 수성 포화 인산칼륨(3 mL)에 첨가하고, 40 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(2/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-메틸-3-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)시클로헥사논(1.50 g, 4.60 mmol, 39% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 327.2 [M+H]⁺.

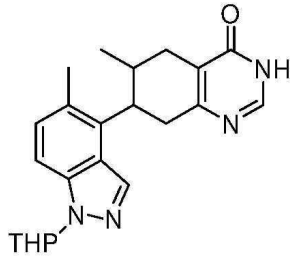
[1401] 단계 2: 에틸 5-메틸-4-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



[1402]

[1403] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(50 mL) 중의 4-메틸-3-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)시클로헥사논(1.50 g, 4.62 mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(6.0 mL, 6.00 mmol)(THF 중의 1 M)에 적가하고, -78 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(0.69 g, 6.93 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 수성 포화 염화암모늄으로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(2/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 5-메틸-4-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(0.78 g, 1.96 mmol, 42.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 399.2 [M+H]⁺.

[1404] 단계 3: 6-메틸-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온



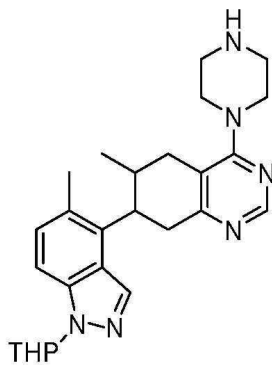
[1405]

[1406]

메틸 알콜(20 mL) 중의 에틸 5-메틸-4-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(0.72 g, 1.806 mmol), 포름아미딘 아세테이트(0.57 g, 5.43 mmol) 및 소듐메톡시드(0.39 g, 7.24 mmol)의 용액을 25 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 1,4-디옥산 중의 HCl로 pH = 7로 조정하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 6-메틸-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(450.0 mg, 1.20 mmol, 66.4% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 379.2 [M+H]⁺.

[1407]

단계 4: 6-메틸-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린



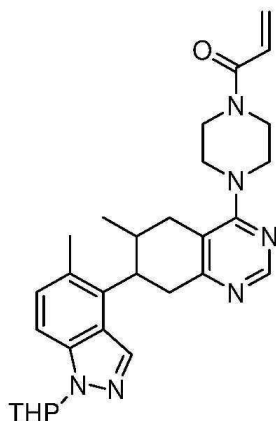
[1408]

[1409]

클로로포름(10 mL) 중의 6-메틸-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(0.45 g, 1.13 mmol), 피페라진(0.25 g, 2.97 mmol), BOP(0.68 g, 1.55 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔(0.53 mL, 3.57 mmol)의 용액을 70 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 6-메틸-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(460.0 mg, 1.03 mmol, 86.6% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 447.3 [M+H]⁺.

[1410]

단계 5: 1-[4-[6-메틸-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



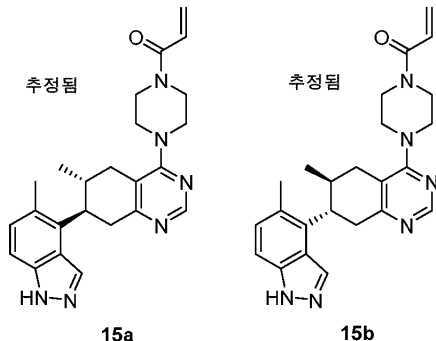
[1411]

[1412]

디클로로메탄(3 mL) 중의 아크릴산(142.0 mg, 1.97 mmol), 6-메틸-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(440.0 mg, 0.99 mmol), HATU(487.0 mg, 1.28 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.34 mL, 1.97 mmol)의 용액을 -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-[4-[6-메틸-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(200.0 mg, 0.40 mmol, 40.5% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 501.3 [M+H]⁺.

[1413]

단계 5: 1-(4-((6*R*,7*R*)-6-메틸-7-(5-메틸-1*H*-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 15a); 1-(4-((6*S*,7*S*)-6-메틸-7-(5-메틸-1*H*-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 15b)



[1414]

[1415]

트리플루오로아세트산(1 mL) 및 디클로로메탄(5 mL) 중의 1-[4-[6-메틸-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(180.0 mg, 0.36 mmol)의 용액을 40 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 조건: 컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼 19X150mm 5um; 이동상 A: 물(10MMOL/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유속: 25 mL/min; 구배: 7 분 이내에 25% B부터 50% B까지; 254220 nm; Rt: 7.23 min으로 Prep-HPLC로 정제하였다. 거울상이성질체의 혼합물을 다음 조건: 컬럼: CHIRALPAK IA, 2*25cm, 5um; 이동상 A: Hex(8mmol/L NH₃.MeOH)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 12 mL/min; 구배: 23 분 이내에 50 B부터 50 B까지; 220/254 nm; RT1: 10.5; RT2: 16.5으로 키랄-Prep-HPLC로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

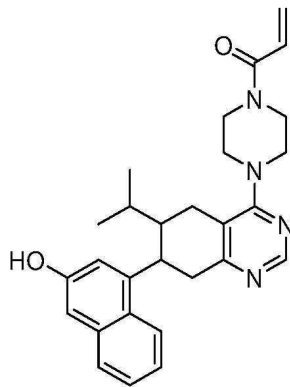
[1416]

실시예 15a: 1-[4-[6*R*,7*R*)-6-메틸-7-(5-메틸-1*H*-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(4.3 mg, 0.01 mmol, 2.9% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.97(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.32(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86(dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.17(dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.77(dd, *J* = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 3.82 - 3.74(m, 2H), 3.68 - 3.52(m, 4H), 3.43 - 3.40(m, 1H), 3.28(brs, 2H), 3.20 - 3.12(m, 1H), 3.01 - 2.97(m, 1H),

2.77 - 2.62(m, 2H), 2.44(s, 4H), 0.73(d, $J = 6.0$ Hz, 3H). LCMS(ESI, m/z): 417.2 $[M+H]^+$. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IA-3(0.46*5cm;3um); 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):IPA = 50:50; 유속 = 1.0 ml/min; 체류 시간: 1.281 min(빠른 피크).

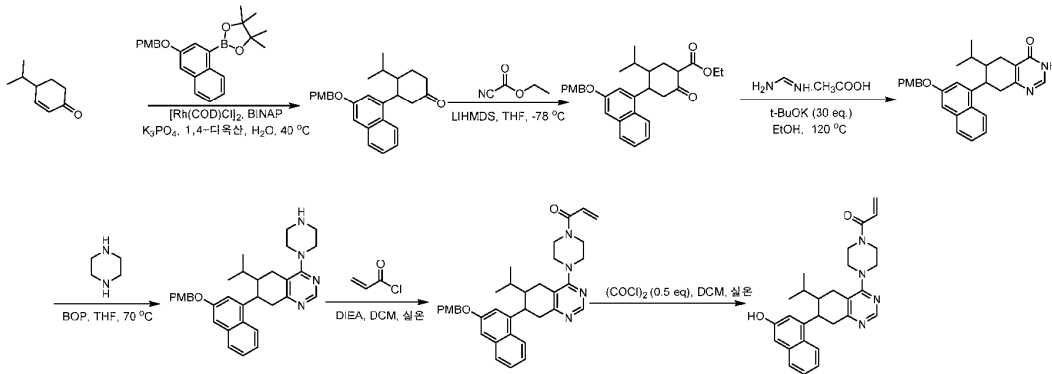
[1417] **실시예 15b**: 1-[4-[(6S,7S)-6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(5.2 mg, 0.01 mmol, 3.5% 수율, 백색 고체). 1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 12.97(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.32(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.19(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.86(dd, $J = 16.8, 10.5$ Hz, 1H), 6.17(dd, $J = 16.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.77(dd, $J = 10.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.82 - 3.74(m, 2H), 3.68 - 3.52(m, 4H), 3.43 - 3.40(m, 1H), 3.28(brs, 2H), 3.20 - 3.12(m, 1H), 3.01 - 2.97(m, 1H), 2.77 - 2.62(m, 2H), 2.44(s, 4H), 0.73(d, $J = 6.0$ Hz, 3H). LCMS(ESI, m/z): 417.2 $[M+H]^+$. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IA-3; 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):IPA = 50:50; 유속 = 1.0 ml/min; 체류 시간: 1.872 min(느린 피크).

[1418] **실시예 16**



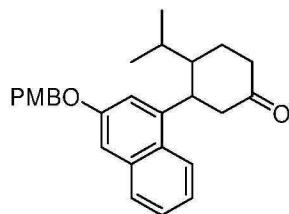
[1419]

[1420] 1-(4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-6-이소프로필-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



[1421]

[1422] **단계 1**: 4-이소프로필-3-(3-(4-메톡시벤질옥시)나프탈렌-1-일)시클로헥사논

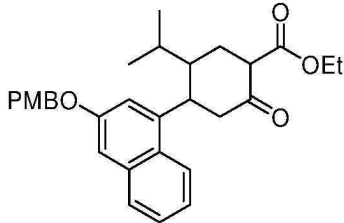


[1423]

[1424] 질소 하에서, 1,4-디옥산(3 mL) 중의 4-이소프로필시클로헥스-2-엔-1-온(0.27 g, 1.92 mmol), 2-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]-1-나프틸]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(0.50 g, 1.28 mmol), 클로로(1,5-시클로옥타

디엔)로뎀(I) 이량체(0.06 g, 0.13 mmol), (+/-)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(0.16 g, 0.26 mmol)의 용액을 수성 포화 인산칼륨(0.6 mL)에 첨가하고, 40 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-이소프로필-3-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]-1-나프틸]시클로헥사논(0.14 g, 0.35 mmol, 27.1% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 403.2 [M+H]⁺.

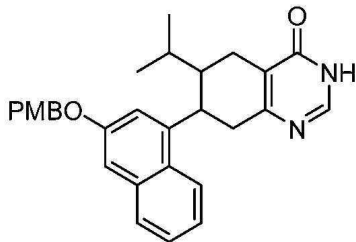
[1425] 단계 2: 에틸 5-이소프로필-4-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]-1-나프틸]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



[1426]

[1427] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(30 mL) 중의 4-이소프로필-3-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]-1-나프틸]시클로헥사논(0.67 g, 1.66 mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(3.3 mL, 3.33 mmol, THF 중의 1.0 M)에 적가하고, -78 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(0.38 g, 3.83 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 염화암모늄으로 퀀칭시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물 에틸 5-이소프로필-4-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]-1-나프틸]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(600.0 mg, 조 생성물)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 475.2 [M+H]⁺.

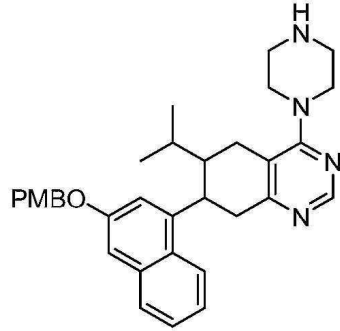
[1428] 단계 3: 6-이소프로필-7-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]-1-나프틸]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온



[1429]

[1430] 에탄올(50 mL) 중의 에틸 5-이소프로필-4-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]-1-나프틸]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(0.60 g, 조 생성물), 폼아미딘 아세테이트(1.97 g, 18.96 mmol) 및 포타슘 tert-부톡시드(4.26 g, 37.93 mmol)의 용액을 120 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, HCl/1,4-디옥산으로 pH = 7로 조정하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메틸 알콜(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 6-이소프로필-7-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]-1-나프틸]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(150.0 mg, 0.33 mmol, 26.1% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 455.2 [M+H]⁺.

[1431] 단계 4: 6-이소프로필-7-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]-1-나프틸]-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린



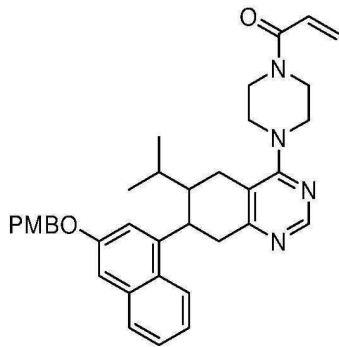
[1432]

[1433]

테트라히드로푸란(4 mL) 중의 6-이소프로필-7-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]-1-나프틸]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(0.19 g, 0.42 mmol), 피페라진(0.36 g, 4.18 mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(0.24 g, 0.54 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔(0.13 mL, 0.84 mmol)의 용액을 70 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜서 6-이소프로필-7-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]-1-나프틸]-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(160.0 mg, 조 생성물)을 황색 오일로서 제공하였다. 조 생성물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS(ESI, m/z): 523.3 [M+H]⁺.

[1434]

단계 5: 1-[4-[6-이소프로필-7-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]-1-나프틸]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나-졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



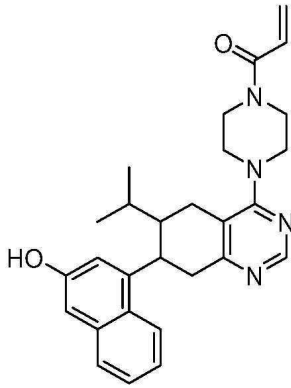
[1435]

[1436]

디클로로메탄(10 mL) 중의 조 6-이소프로필-7-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]-1-나프틸]-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(0.16 g, 조 생성물) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(98.7 mg, 0.76 mmol)의 용액을 아크릴릴 클로라이드(0.03 g, 0.31 mmol)에 적가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메틸 알콜(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-[4-[6-이소프로필-7-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]-1-나프틸]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나-졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(80.0 mg, 0.14 mmol, 45.3% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 577.3 [M+H]⁺.

[1437]

단계 6: 1-(4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-6-이소프로필-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



[1438]

[1439]

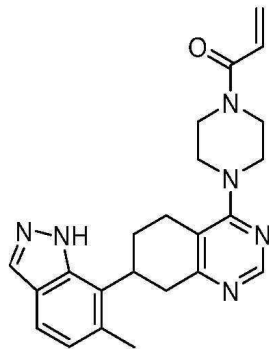
디클로로메탄(2 mL) 중의 1-[4-[6-이소프로필-7-[3-[(4-메톡시페닐)메톡시]-1-나프틸]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(0.06 g, 0.10 mmol), 에탄디오일 디클로라이드(0.02 mL, 0.21 mmol)의 용액을 25 °C에서 48 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 다음 조건: 컬럼: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼 30*150mm,5um ;이동상 A:물(10MMOL/L NH4HCO3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7분 이내에 36% B부터 56% B까지; 220/254 nm; Rt: 6.22 min으로 Prep-HPLC로 정제하여 1-(4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-6-이소프로필-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(11.3 mg, 0.025 mmol, 23.8% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 457.3 [M+H]⁺

[1440]

실시예 16: ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.68(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.13(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.70(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.38(t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.28(m, 1H), 7.03 - 6.97(m, 2H), 6.84(dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.15(dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.72(dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.97(brs, 1H), 3.76 - 3.62(m, 4H), 3.52 - 3.47(m, 3H), 3.32 - 3.29(m, 1H), 3.18 - 3.09(m, 1H), 2.85 - 2.65(m, 2H), 2.56 - 2.54(m, 1H), 2.04(brs, 1H), 1.70(brs, 1H), 0.96(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.65(d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[1441]

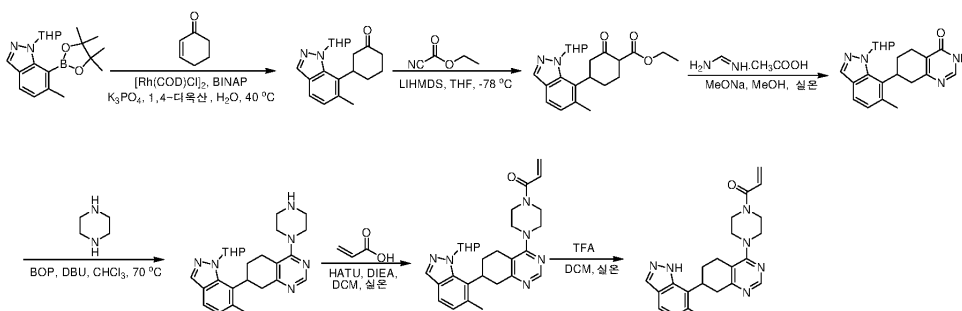
실시예 17



[1442]

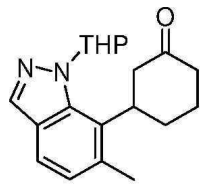
[1443]

1-[4-[7-(6-메틸-1H-인다졸-7-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[1444]

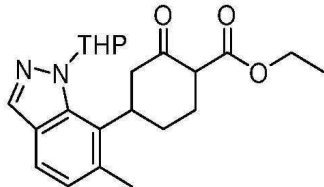
[1445] 단계 1: 3-(6-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-7-일)시클로헥사논



[1446]

[1447] 질소 하에서, 1,4-디옥산(10 mL) 중의 6-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)인다졸(1.51 g, 2.65 mmol), 2-시클로헥센-1-온(0.76 g, 7.94 mmol), (+/-)-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(0.33 g, 0.53 mmol) 및 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(0.13 g, 0.26 mmol)의 용액을 수성 포화 인산칼륨(2 mL)에 첨가하고, 40 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-7-일)시클로헥사논(1.00 g, 2.43 mmol, 91.9% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 313.2 [M+H]⁺.

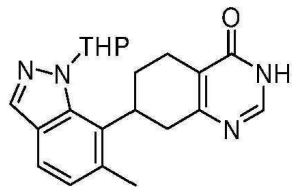
[1448] 단계 2: 에틸 4-(6-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-7-일)-2-옥소-시클로hexan카르복실레이트



[1449]

[1450] 질소 하에서, 테트라히드로피란(20 mL) 중의 3-(6-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-7-일)시클로헥사논(1.00 g, 2.55 mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(0.56 g, 3.32 mmol)에 적가하고, -78 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(0.38 g, 3.80 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 염화암모늄으로 퀀칭시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-(6-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-7-일)-2-옥소-시클로hexan카르복실레이트(0.68 g, 1.78 mmol, 69.6% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 385.2 [M+H]⁺.

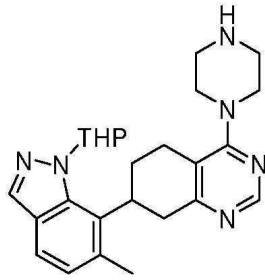
[1451] 단계 3: 7-(6-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-7-일)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온



[1452]

[1453] 메틸 알콜(5 mL) 중의 에틸 4-(6-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-7-일)-2-옥소-시클로hexan카르복실레이트(0.60 g, 1.56 mmol), 폼아미딘 아세테이트(0.49 g, 4.69 mmol) 및 소듐 메톡시드(0.42 g, 7.82 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, HCl/1,4-디옥산으로 pH=7로 조정하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용출시켜 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-(6-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-7-일)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(0.52 g, 1.44 mmol, 92.1% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 365.2 [M+H]⁺.

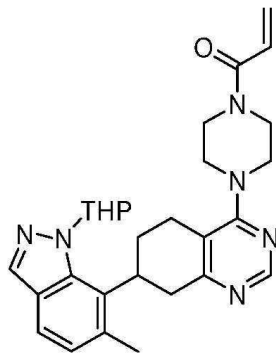
[1454] 단계 4: 7-(6-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-7-일)-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린



[1455]

[1456] 클로로포름(10 mL) 중의 7-(6-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-7-일)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(0.50 g, 1.33 mmol), 피페라진(1.72 g, 19.99 mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(0.88 g, 2.0 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔(0.53 mL, 3.57 mmol)의 용액을 70 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-(6-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-7-일)-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(0.43 g, 0.99 mmol, 74.3% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 433.3 [M+H]⁺.

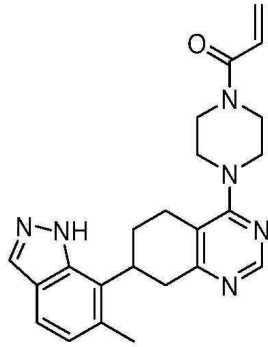
[1457] 단계 5: 1-[4-[7-(6-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-7-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[1458]

[1459] 디클로로메탄(10 mL) 중의 7-(6-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-7-일)-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(0.30 g, 0.70 mmol), 아크릴산(0.25 g, 3.51 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.24 mL, 1.41 mmol) 및 HATU(0.35 g, 0.91 mmol)의 용액을 25 °C에서 5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 쉐킷시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-[4-[7-(6-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-7-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(100.0 mg, 0.21 mmol, 29.2% 수율)을 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 487.3 [M+H]⁺.

[1460] 단계 6: 1-[4-[7-(6-메틸-1H-인다졸-7-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[1461]

[1462]

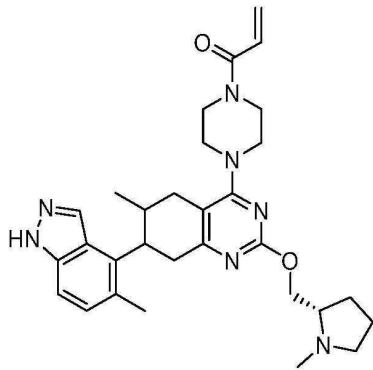
트리플루오로아세트산(1 mL) 및 디클로로메탄(1 mL) 중의 1-[4-[7-(6-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-7-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(0.10 g, 0.14 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 추가로 조건: XBridge Prep C18 OBD 컬럼 19 X 150mm 5um; 이동상 A: 물(10MMOL/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유속: 25 mL/min; 구배: 10 분 이내에 22% B부터 43% B까지; 254220 nm; Rt: 8.48 min으로 Prep-HPLC로 분리하여 1-[4-[7-(6-메틸-1H-인다졸-7-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(37.9 mg, 0.094 mmol, 65.5% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 403.3 [M+H]⁺.

[1463]

실시예 17: ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.75(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.50(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.95(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.84(dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.14(dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.71(dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.79 - 3.61(m, 6H), 3.52 - 3.46(m, 2H), 3.29 - 3.19(m, 2H), 2.99 - 2.88(m, 2H), 2.72 - 2.68(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.45 - 2.34(m, 1H), 1.90 - 1.85(m, 1H).

[1464]

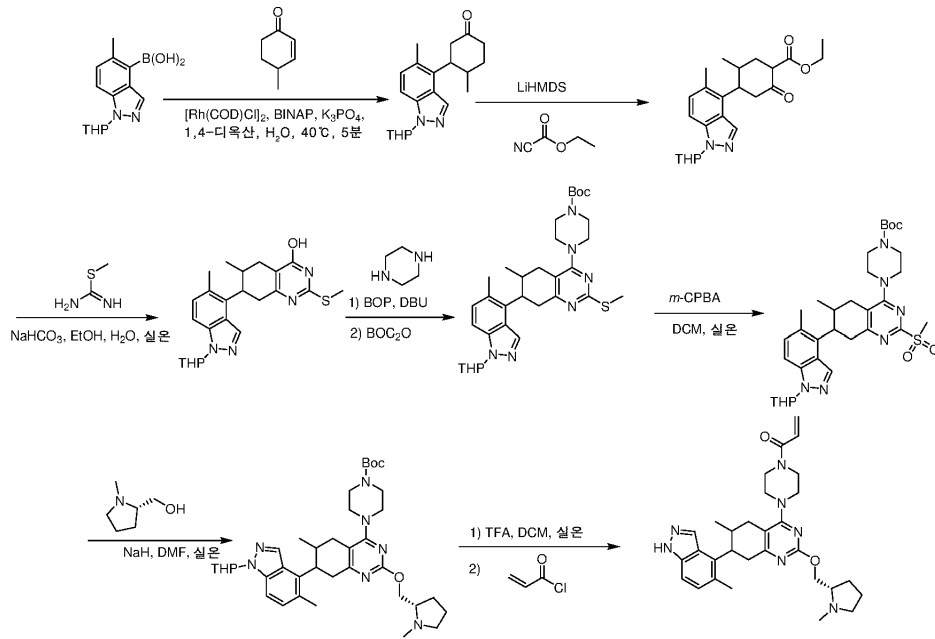
실시예 18a



[1465]

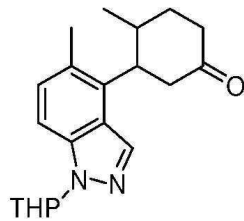
[1466]

1-(4-(6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시))-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[1467]

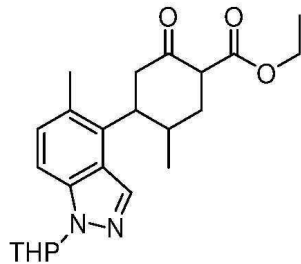
[1468] 단계 1: 4-메틸-3-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)시클로헥사논



[1469]

[1470] 질소 하에서, 1,4-디옥산(30 mL) 중의 (5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)보론산(3.00 g, 11.76 mmol), 4-메틸시클로헥스-2-엔-1-온(2.58 g, 23.58 mmol), (+/-)-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(1.44 g, 2.34 mmol), 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(0.60 g, 1.20 mmol)의 용액을 수성 포화 인산칼륨(6 mL)에 첨가하고, 40 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(2/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-메틸-3-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)시클로헥사논(1.50 g, 4.60 mmol, 39% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 327.2 [M+H]⁺.

[1471] 단계 2: 에틸 5-메틸-4-(5-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-2-옥소시클로헥산-1-카르복실레이트

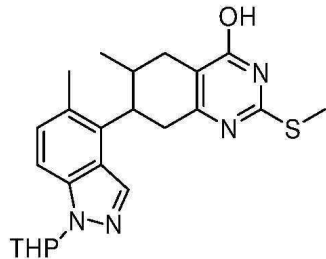


[1472]

[1473] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(50 mL) 중의 4-메틸-3-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-시클로헥사논(1.50 g, 4.62 mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(6.0 ml, 6 mmol, THF 중의 1.0 M)에 적가하고, -78 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(0.69 g, 6.93 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 염화암모늄으로 퀀칭시켰다. 반응 혼합물

을 디클로로메탄으로 회석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(2/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 5-메틸-4-(5-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-2-옥소시클로헥산-1-카르복실레이트(0.78 g, 1.96 mmol, 42.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 399.2 [M+H]⁺.

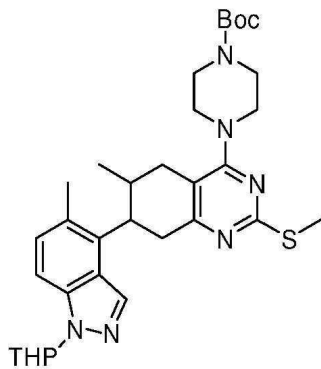
[1474] 단계 3: 6-메틸-2-메틸술폰과닐-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올



[1475]

[1476] 에탄올(5 mL) 및 물(1 mL) 중의 에틸 5-메틸-4-(5-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-2-옥소시클로헥산-1-카르복실레이트(0.20 g, 0.5 mmol), 2-메틸이소티오우레아(0.27 g, 3.01 mmol) 및 중탄산나트륨(0.43 g, 5.02 mmol)의 용액을 25 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 회석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 6-메틸-2-메틸술폰과닐-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(100.0 mg, 0.24 mmol, 46.9% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 425.2 [M+H]⁺.

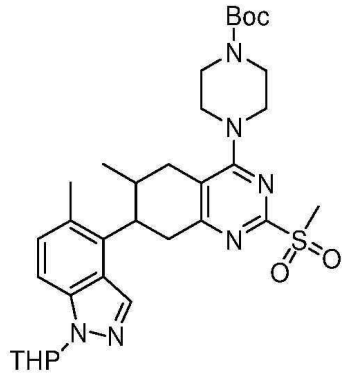
[1477] 단계 4: tert-부틸 4-[6-메틸-2-메틸술폰과닐-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트



[1478]

[1479] 클로로포름(3 mL) 중의 피페라진(0.28 g, 3.30 mmol), 6-메틸-2-메틸술폰과닐-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(0.14 g, 0.33 mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(0.19g, 0.43mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔(0.15 mL, 0.99 mmol)의 용액을 70 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, di-tert-부틸 디카르보네이트(1.44 g, 6.60 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 회석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-[6-메틸-2-메틸술폰과닐-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(130.0 mg, 0.22 mmol, 66.5% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 593.3 [M+H]⁺.

[1480] 단계 5: tert-부틸 4-[6-메틸-2-메틸술폰과닐-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트



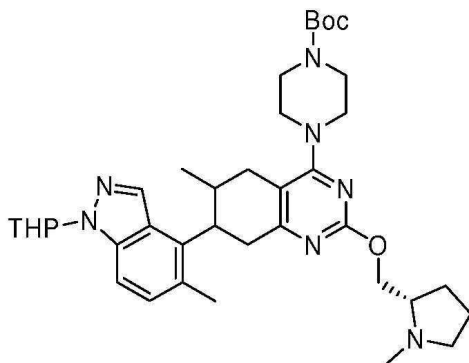
[1481]

[1482]

디클로로메탄(3 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[6-메틸-2-메틸술폰닐-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(0.20 g, 0.34 mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산(0.17 g, 1.01 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 NaHSO₃으로 퀘칭시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 *tert*-부틸-4-[6-메틸-2-메틸술폰닐-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(200.0 mg, 조 생성물)를 제공하였고, 이 조 생성물은 정제 없이 바로 다음 단계에 사용될 것이다. LCMS(ESI, m/z): 625.3 [M+H]⁺.

[1483]

단계 6: *tert*-부틸 4-[6-메틸-2-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트



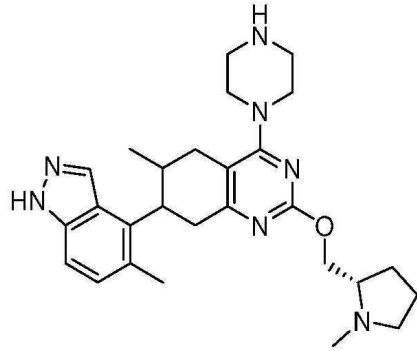
[1484]

[1485]

N,N-디메틸포름아미드(2 mL) 중의 *N*-메틸-*L*-프롤리놀(66.7 mg, 0.58 mmol) 및 수소화나트륨(0.09 g, 2.88 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)의 용액을 25 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 조 생성물 *tert*-부틸 4-[6-메틸-2-메틸술폰닐-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(0.18 g, 0.29 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 20 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 퀘칭시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 4-[6-메틸-2-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(150.0 mg, 0.23 mmol, 78.9% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 660.4 [M+H]⁺.

[1486]

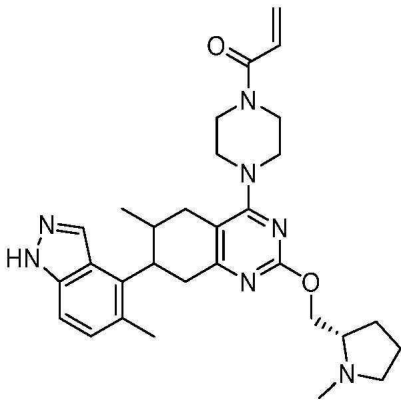
단계 7a: 6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린



[1487]

[1488] 디클로로메탄(4 mL) 및 트리플루오로아세트산(0.2 mL) 중의 tert-부틸 4-[6-메틸-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(0.14 g, 0.21 mmol)의 용액을 25 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 진공 하에서 농축시켜 6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(150.0 mg, 조 생성물)을 제공하였고, 이 조생성물은 정제 없이 바로 다음 단계에 사용될 것이다. LCMS(ESI, m/z): 476.3 [M+H]⁺.

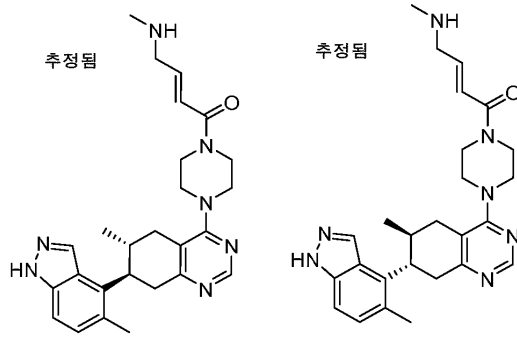
[1489] 단계 7b: 1-(4-(6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



[1490] 디클로로메탄(2 mL) 중의 6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(0.15 g, 0.27 mmol) 및 N,N-디이소프로필-에틸아민(0.09 mL, 0.54 mmol)의 용액을 -78 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 아크릴릴 클로라이드(0.02 mL, 0.24 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 킨칭시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 추가로 조건: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼 30 X150mm 5um; 이동상 A: 물(10MMOL/L NH4HCO3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 10분 이내에 22% B부터 42% B까지; 254/220 nm; Rt: 9.02 min으로 Prep-HPLC로 단리하여 1-[4-[6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(7.6 mg, 0.014 mmol, 5.4% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 530.5 [M+H]⁺.

[1491] 실시예 18a: ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.96(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.29(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85(dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.15(dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.72(dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.19(m, 1H), 4.07 - 3.93(m, 1H), 3.87 - 3.71(m, 2H), 3.71 - 3.48(m, 4H), 3.32 - 3.20(m, 3H), 3.17 - 3.00(m, 1H), 3.00 - 2.82(m, 2H), 2.73 - 2.52(m, 3H), 2.41(s, 4H), 2.33(s, 3H), 2.20 - 2.11(m, 1H), 1.97 - 1.85(m, 1H), 1.73 - 1.48(m, 3H), 0.70(d, J = 6.1 Hz, 3H).

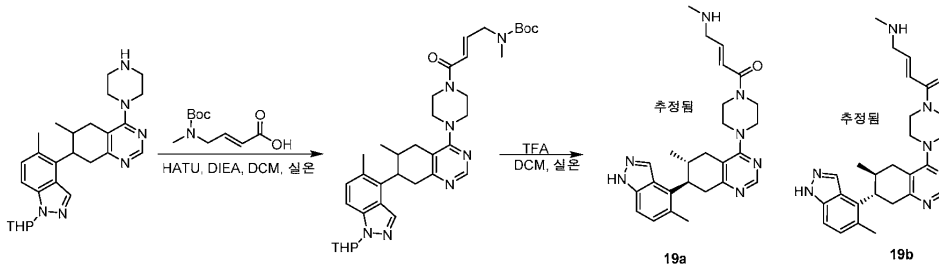
[1492] 실시예 19a 및 19b



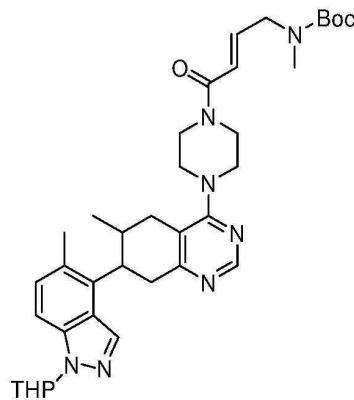
실시예 19a 실시예 19b

(E)-1-(4-((6R,7R)-6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-4-(메틸아미노)부트-2-엔-1-온 (실시예 19a)

(E)-1-(4-((6S,7S)-6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-4-(메틸아미노)부트-2-엔-1-온 (실시예 19b)



단계 1: tert-부틸 N-메틸-N-[(E)-4-[4-[6-메틸-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]-4-옥소-부트-2-에닐]카르바메이트

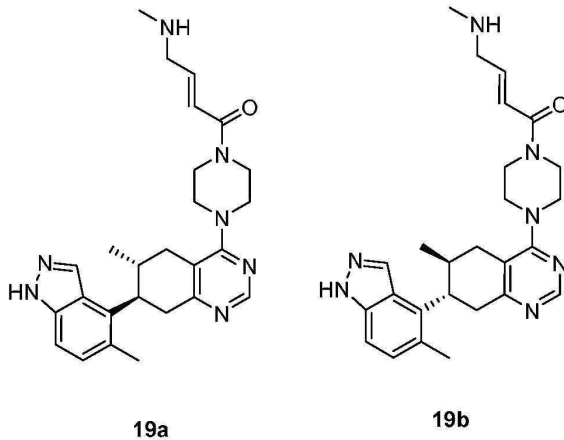


디클로로메탄(3 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드(3 mL) 중의 6-메틸-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(0.59 g, 0.79 mmol), (E)-4-[tert-부톡시-카르보닐(메틸)아미노]부트-2-엔산(0.51 g, 2.38 mmol), HATU(0.39 g, 1.03 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.28 mL, 1.59 mmol)의 용액을 25 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-메틸-N-[(E)-4-[4-[6-메틸-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]-4-옥소-부트-2-에닐]카르바메이트(0.15 g, 0.17 mmol, 22% 수율)를 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 644.4 [M+H]⁺.

단계 2: (E)-1-(4-((6R,7R)-6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-

1-일)-4-(메틸아미노)부트-2-엔-1-온(실시예 19a) 및

[1502] (E)-1-(4-((6S,7S)-6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-4-(메틸아미노)부트-2-엔-1-온(실시예 19b)



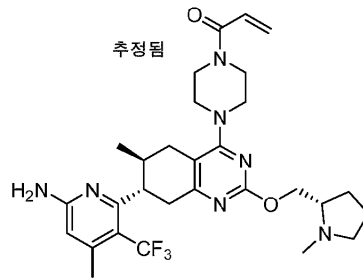
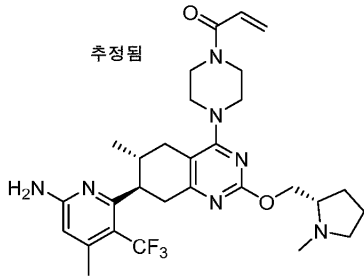
[1503]

[1504] 트리플루오로아세트산(1.5 mL) 및 디클로로메탄(1.5 mL) 중의 tert-부틸 N-메틸-N-[(E)-4-[4-[6-메틸-7-(5-메틸-1-테트라히드로피란-2-일-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]-4-옥소-부트-2-에닐]카르바메이트(0.13 g, 0.20 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 그 다음, 조 생성물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼 30*150mm, 5um; 이동상 A: 물(10MMOL/L NH4HCO3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 10 분 이내에 13% B부터 36% B까지; 220/254 nm; Rt: 9.53 min으로 Prep-HPLC로 정제하여 요망되는 생성물을 제공하였다. 거울상이성질체의 혼합물을 다음 조건: 컬럼: CHIRALPAK IC, 2*25cm, 5 um; 이동상 A:Hex:DCM=1:1(10mM NH3-MEOH)--HPLC, 이동상 B:Hex--HPLC; 유속:20 mL/min; 구배: 16 분 이내에 50 B부터 50 B까지; 254/220 nm으로 키랄-Prep-HPLC로 분리 하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

[1505] 실시예 19a: (E)-1-(4-((6R,7R)-6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-4-(메틸아미노)부트-2-엔-1-온(3.5 mg, 0.0076 mmol, 3.8% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.95(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.27(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.16(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 - 6.55(m, 2H), 3.86 - 3.45(m, 8H), 3.30 - 3.05(m, 5H), 3.05 - 2.90(m, 1H), 2.75 - 2.58(m, 2H), 2.41(s, 4H), 2.28(s, 3H), 0.70(d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS(ESI, m/z): 460.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IC-3(0.46*5cm; 3 um); 254 nm에서 검출됨; (Hex:DCM=1:1)(0.1%DEA):EtOH = 50:50; 유속 = 1.0 ml/min; 체류 시간: 2.159 min(빠른 피크).

[1506] 실시예 19b: (E)-1-(4-((6S,7S)-6-메틸-7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-4-(메틸아미노)부트-2-엔-1-온(2.3 mg, 0.005 mmol, 2.5% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.95(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.27(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.16(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 - 6.55(m, 2H), 3.86 - 3.45(m, 8H), 3.30 - 3.05(m, 5H), 3.05 - 2.90(m, 1H), 2.75 - 2.58(m, 2H), 2.41(s, 4H), 2.28(s, 3H), 0.70(d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS(ESI, m/z): 460.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IC-3(0.46*5cm;3um); 254 nm에서 검출됨; (Hex:DCM=1:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50; 유속 = 1.0 ml/min; 체류 시간: 3.065 min(느린 피크).

[1507] 실시예 20a 및 20b



[1508]

[1509]

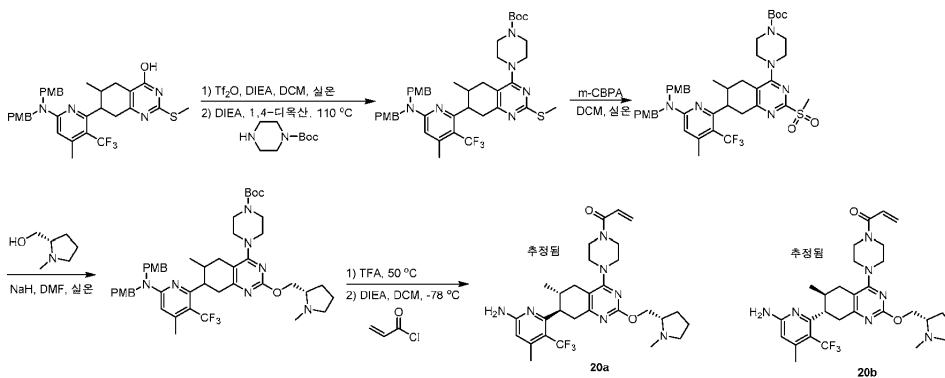
실시예 20a 실시예 20b

[1510]

1-(4-((6R,7R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (실시예 20a)

[1511]

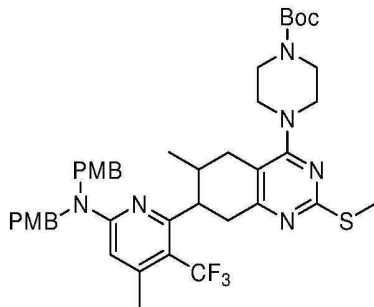
1-(4-((6S,7S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (실시예 20b)



[1512]

[1513]

단계 1: *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트



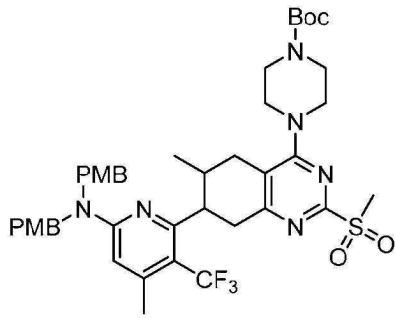
[1514]

[1515]

디클로로메탄(10 mL) 중의 7-[6-비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(1.30 g, 2.08 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.81 mL, 10.4 mmol)의 용액을 트리플루오로메탄술폰닉 안하이드라이드(0.63 mL, 3.75 mmol)에 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 1,4-디옥산으로 희석시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 pH > 7로 조정하였다. 그 다음, *tert*-부틸 1-피페라진카르복실레이트(1.16 g, 6.24 mmol)를 첨가하고, 110 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(1.30 g, 2.08 mmol)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 793.4 [M+H]⁺.

[1516]

단계 2: *tert*-부틸 4-[7-[6-비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트



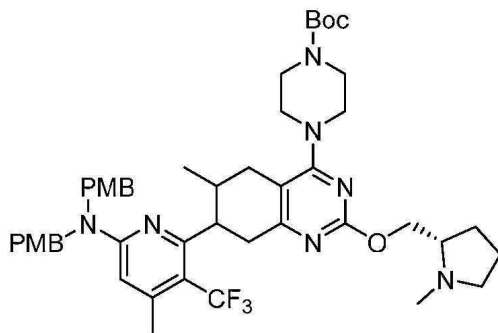
[1517]

[1518]

디클로로메탄(10 mL) 중의 tert-부틸 4-(7-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(1.00 g, 1.26 mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산(0.65 g, 3.78 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 Na₂SO₃로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 tert-부틸 4-[7-[6-[비스(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(1.20 g, 조 생성물)를 제공하였고, 이 조 생성물은 정제 없이 바로 다음 단계에 사용될 것이다.

[1519]

단계 3: tert-부틸 4-[7-[6-[비스(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-[[2S]-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트



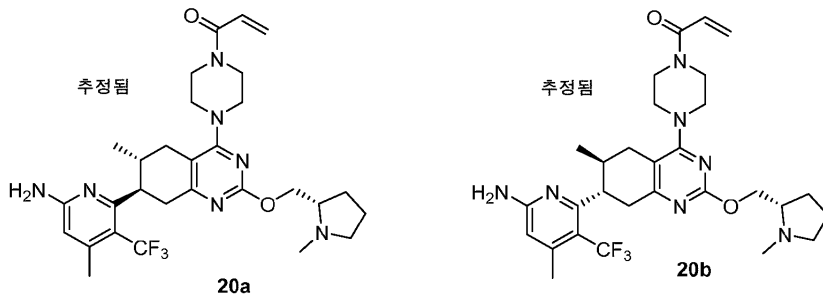
[1520]

[1521]

N,N-디메틸포름아미드(5 mL) 중의 N-메틸-L-프롤리놀(635.9 mg, 5.53 mmol) 및 수소화나트륨(0.22 g, 5.53 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)의 용액을 25 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 마지막 단계 조 생성물 tert-부틸 4-[7-[6-[비스(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(1.20 g, 조 생성물)를 첨가하고, 25 °C에서 20 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 켄칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-[7-[6-[비스(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-[[2S]-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(700.0 mg, 0.81 mmol, 73.6% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 860.5 [M+H]⁺.

[1522]

단계 4: 1-(4-((6R,7R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 20a) 1-(4-((6S,7S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 20b)



[1523]

[1524]

트리플루오로아세트산(5 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딘]-6-메틸-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(0.70 g, 0.81 mmol)의 용액을 50 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켜 조 4-메틸-6-[6-메틸-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(500 mg, 조 생성물)을 제공하였다. 디클로로메탄(10 mL) 중의 조 4-메틸-6-[6-메틸-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(0.50 g, 조 생성물)의 용액을 *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 pH > 7로 조정하였다. 그 다음, 아크릴릴 클로라이드(0.07 g, 0.78 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X150mm 5um; 이동상 A: 물(10MMOL/L NH4HCO3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 분 이내에 35 B 부터 53 B까지; 254/220 nm; RT1: 6.57; RT2:; 주입 부피: ml; 실시 회수로 Prep-HPLC로 정제하였다. 부분입체이성질체의 혼합물을 다음 조건: 컬럼: CHIRALPAK IE, 2*25cm, 5um; 이동상 A: MTBE(10mM NH3-MEOH)--HPLC, 이동상 B:MeOH--HPLC; 유속:20 mL/min; 구배: 21분 이내에 5 B부터 5 B까지; 220/254 nm; RT1: 11.022; RT2: 13.553; 주입 부피: 0.3 ml으로 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다. 표제 화합물의 입체화학을 임의로 지정하였다.

[1525]

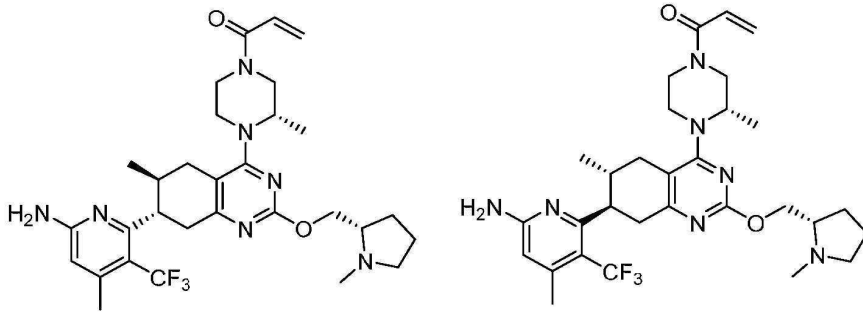
실시예 20a: 1-(4-((6R,7R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(51.4 mg, 0.09 mmol, 10.3% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.80(dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.44(s, 2H), 6.27 - 6.03(m, 2H), 5.69(dd, *J* = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 4.21(dd, *J* = 10.7, 4.8 Hz, 1H), 3.97(dd, *J* = 10.7, 6.5 Hz, 1H), 3.81 - 3.43(m, 6H), 3.32 - 3.18(m, 2H), 3.14 - 2.84(m, 3H), 2.79 - 2.65(m, 1H), 2.60 - 2.51(m, 1H), 2.48 - 2.38(m, 2H), 2.38 - 2.21(m, 6H), 2.20 - 2.0(m, 2H), 1.97 - 1.81(m, 1H), 1.73 - 1.41(m, 3H), 0.71(d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS(ESI, *m/z*): 574.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IE-3(0.46*5cm;3um); 254 nm에서 검출됨; MtBE(0.1%DEA): MeOH = 95:5; 유속 = 1.0 ml/min; 체류 시간: 2.928 min(빠른 피크).

[1526]

실시예 20b: 1-(4-((6S,7S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(48.5 mg, 0.08 mmol, 9.8% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.80(dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.44(s, 2H), 6.22 - 6.06(m, 2H), 5.69(dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.20(dd, *J* = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 3.99(dd, *J* = 10.7, 6.5 Hz, 1H), 3.71(brs, 2H), 3.62 - 3.45(m, 4H), 3.31 - 3.20(m, 2H), 3.15 - 2.86(m, 3H), 2.86 - 2.66(m, 1H), 2.61 - 2.52(m, 1H), 2.49 - 2.32(m, 2H), 2.28(d, *J* = 11.7 Hz, 6H), 2.20 - 2.11(m, 1H), 2.10 - 1.98(m, 1H), 1.97 - 1.81(m, 1H), 1.79 - 1.41(m, 3H), 0.71(d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS(ESI, *m/z*): 574.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IE-3(0.46*5cm;3um); 254 nm에서 검출됨; MtBE(0.1%DEA):MeOH = 95:5; 유속 = 1.0 ml/min; 체류 시간: 3.483 min(느린 피크).

[1527]

실시예 21a 및 21b



[1528]

[1529]

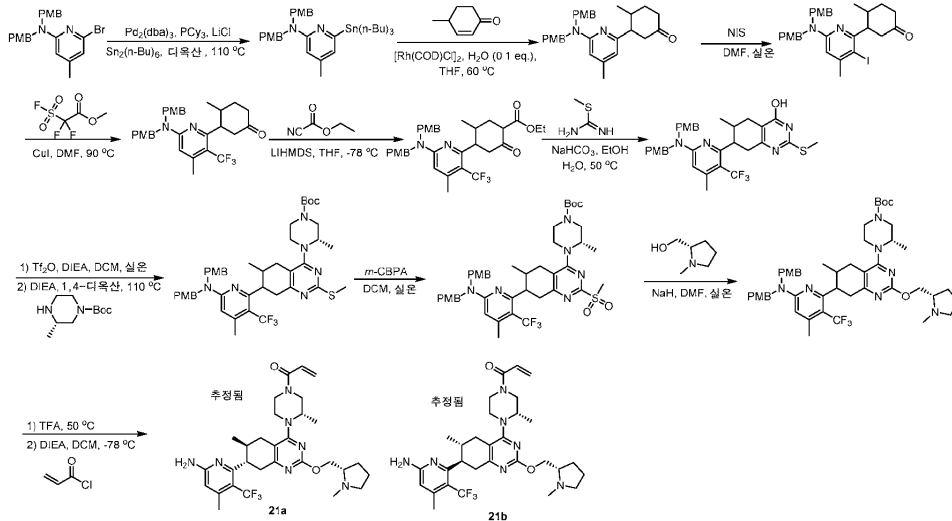
실시예 21a 실시예 21b

[1530]

1-((S)-4-((6S,7S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 21a)

[1531]

1-((S)-4-((6R,7R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 21b)



[1532]

[1533]

단계 1: *N,N*-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸-6-(트리부틸스타닐)피리딘-2-아민



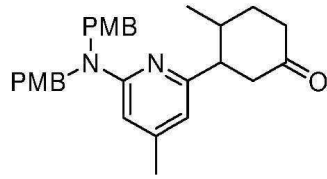
[1534]

[1535]

질소 하에서, 디옥산(300 L) 중의 6-브로모-*N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-피리딘-2-아민(42.00 g, 98.28 mmol), 헥사부틸디틴(74.5 mL, 147.43 mmol), 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(5.65 g, 9.83 mmol), 염화리튬(21.33 g, 491.42 mmol) 및 트리시클로헥실 포스핀(5.51, 19.66 mol)의 용액을 110 °C에서 4 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 감압 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-6-트리부틸스타닐-피리딘-2-아민(60.0 g, 79.1 mmol, 84.0% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 639.3 [M+H]⁺.

[1536]

단계 2: 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논



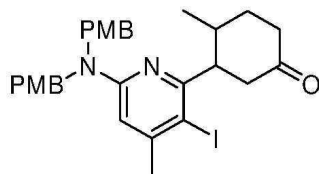
[1537]

[1538]

질소 하에서, 테트라히드로푸란(100 mL) 중의 4-메틸시클로헥스-2-엔-1-온(2.18, 19.77 mol) 및 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(0.65 g, 1.32 mmol)의 용액을 *N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-6-트리부틸스타닐-피리딘-2-아민(10.00 g, 13.18 mmol)에 첨가하고, 60 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3:1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(3.40 g, 7.41 mmol, 56.3% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 459.3 [M+H]⁺.

[1539]

단계 3: 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-아이오도-4-메틸-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논



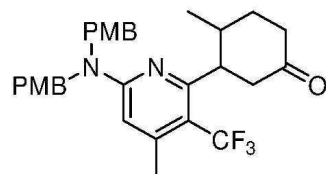
[1540]

[1541]

N,N-디메틸포름아미드(125 mL) 중의 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(10.00 g, 21.81 mmol) 및 *N*-아이오도숙신이미드(6.38 g, 28.35 mmol)의 용액을 r.t.에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-아이오도-4-메틸-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(11.00 g, 18.82 mmol, 86.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 585.2 [M+H]⁺.

[1542]

단계 4: 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)-메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논



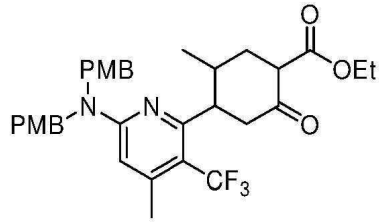
[1543]

[1544]

질소 하에서, DMF(60 mL) 중의 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세테이트(16.43 g, 85.54 mmol) 및 아이오딘화제일구리(9.76 g, 51.33 mmol)의 용액을 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-아이오도-4-메틸-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(10.00 g, 17.11 mmol)에 첨가하고, 90 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)-메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(8.50 g, 16.14 mmol, 94.3% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 527.2 [M+H]⁺.

[1545]

단계 5: 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



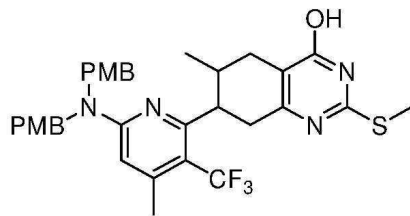
[1546]

[1547]

질소 하에서, 테트라히드로푸란(400 mL) 중의 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(12.0 g, 22.79 mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(45.6 mL, 45.58 mmol, THF 중의 1M)에 적가하고, -78 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(5.19 g, 52.41 mmol)를 적가하고, -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 염화암모늄으로 퀸칭시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(10.70 g, 조 생성물)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 599.3 [M+H]⁺.

[1548]

단계 6: 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온



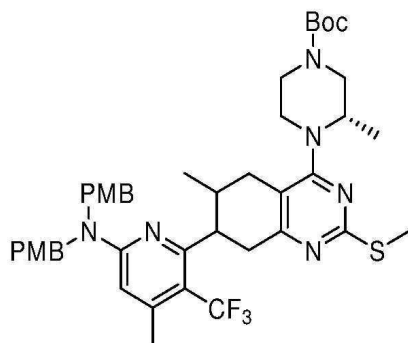
[1549]

[1550]

에탄올(50 mL) 및 물(10 mL) 중의 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(9.00 g, 15.03 mmol), 2-메틸이소티오우레아(27.11 g, 300.68 mmol) 및 중탄산나트륨(31.95 g, 375.85 mmol)의 용액을 50 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(1/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(2.30 g, 3.68 mmol, 24.5% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 625.2 [M+H]⁺.

[1551]

단계 7: tert-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



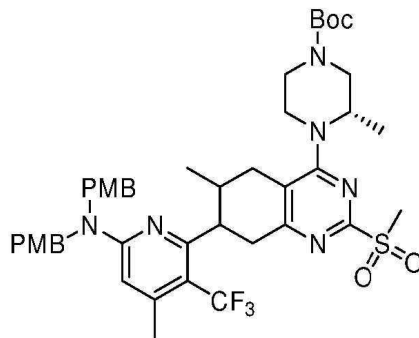
[1552]

[1553]

디클로로메탄(5 mL) 중의 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(1.00 g, 1.60 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민

(1.39 mL, 8.00 mmol)의 용액을 트리플루오로메탄술포닉 안하이드라이드(0.48 mL, 2.88 mmol)에 첨가하고, r.t.에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 1,4-디옥산(10 mL)로 희석시키고, DIEA로 pH >7로 조정하였다. 그 다음, *tert*-부틸 (3S)-3-메틸-1-피페라진카르복실레이트(1.60 g, 8.00 mmol)를 첨가하고, 110 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(850.0 mg, 1.05 mmol, 65.8% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 807.4 [M+H]⁺.

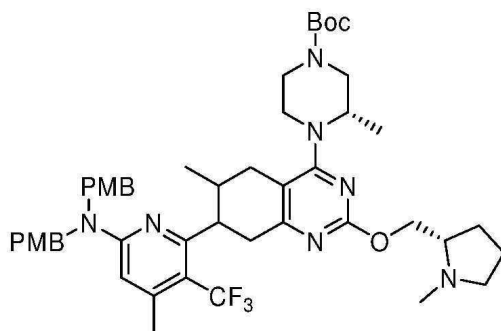
[1554] 단계 8: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



[1555]

[1556] 디클로로메탄(3 mL) 중의 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(0.20 g, 0.25 mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산(0.13 g, 0.74 mmol)의 용액을 r.t.에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 Na₂SO₃으로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 *tert*-부틸(3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(300 mg, 조 생성물)를 제공하였고, 이 조 생성물은 정제 없이 바로 다음 단계에 사용될 것이다. LCMS(ESI, *m/z*): 839.4 [M+H]⁺.

[1557] 단계 9: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트

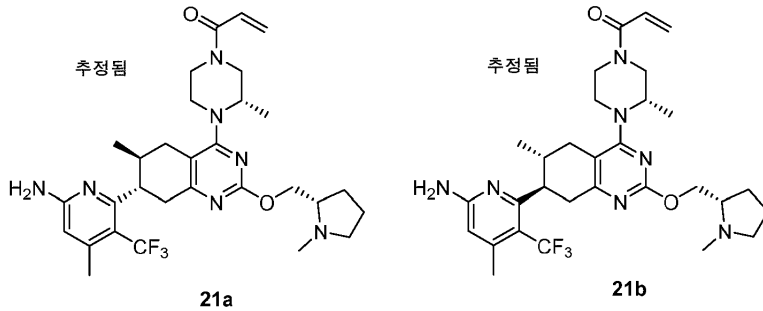


[1558]

[1559] *N,N*-디메틸포름아미드(3 mL) 중의 *N*-메틸-*L*-프롤리놀(141.4 mg, 1.23 mmol) 및 수소화나트륨(0.05 g, 1.23 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)의 용액을 r.t.에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(0.30 g, 조 생성물)를 첨가하고, r.t.에서 5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 염화암모늄으로 켄칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조

시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(100.0 mg, 0.11 mmol, 46.4% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 874.5 [M+H]⁺.

- [1560] 단계 10: 1-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 21a)
; 1-((*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 21b)



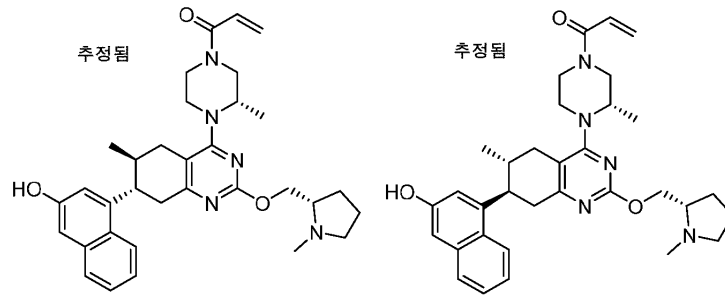
- [1561]
- [1562] 트리플루오로아세트산(5 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(0.70 g, 0.80 mmol)의 용액을 50 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켜서 조 4-메틸-6-[6-메틸-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]-2-[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(900 mg, 조 생성물)을 제공하였다. 디클로로메탄(10 mL) 중의 조 4-메틸-6-[6-메틸-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]-2-[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(0.90 g, 조 생성물)을 DIEA로 pH > 7로 조정하였다. 그 다음, 아크릴릴 클로라이드(0.14 g, 1.52 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 수성 포화 염화암모늄으로 켄칭시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 그 다음, 조 생성물을 다음 조건: 컬럼, CHIRALPAK IE2*25cm,5umS90IEOSCJ-VA001S90IEOSCJ-VA001; 이동상: Hex(8mmol/L NH₃.MeOH); 검출기, UV 254 nm으로 Prep-HPLC로 정제하였다. 부분입체이성질체의 혼합물을 다음 조건: 컬럼: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50mm, 3 um; 이동상 A:Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50, 이동상 B; 유속:1 mL/min으로 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

- [1563] 실시예 21a: 1-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(84.1 mg, 0.14 mmol, 8.5% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.97 - 6.71(m, 1H), 6.44(s, 2H), 6.27 - 6.10(m, 2H), 5.72(dd, *J* = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 4.39 - 3.94(m, 5H), 3.92 - 3.52(m, 1H), 3.50 - 3.41(m, 1H), 3.28 - 3.17(m, 2H), 3.13 - 2.67(m, 5H), 2.65 - 2.57(m, 1H), 2.48 - 2.40(m, 1H), 2.38 - 2.22(m, 6H), 2.21 - 1.78(m, 3H), 1.72 - 1.51(m, 3H), 1.02 - 0.88(m, 3H), 0.71(d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS(ESI, *m/z*): 588.4 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IE-3(4.6*50mm 3um); 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):EtOH = 50:50; 유속 = 1.0 ml/min; 체류 시간: 2.100 min(느린 피크).

- [1564] 실시예 21b: 1-((*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(74.9 mg, 0.13 mmol, 7.6% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.95 - 6.70(m, 1H), 6.45(s, 2H), 6.26 - 6.10(m, 2H), 5.75(dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.43 - 3.67(m, 6H), 3.38 - 3.25(m, 2H), 3.16 - 2.68(m, 6H), 2.48 - 2.41(m, 2H), 2.36 - 2.23(m, 6H), 2.14(q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.08 - 1.85(m, 2H), 1.71 - 1.45(m, 3H), 1.22(brs, 3H), 0.70(d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS(ESI, *m/z*): 588.4 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IE-3(4.6*50mm 3um); 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):EtOH = 50:50; 유속 = 1.0 ml/min; 체류 시

간: 1.780 min(빠른 피크).

[1565] **실시예 22a 및 22b**

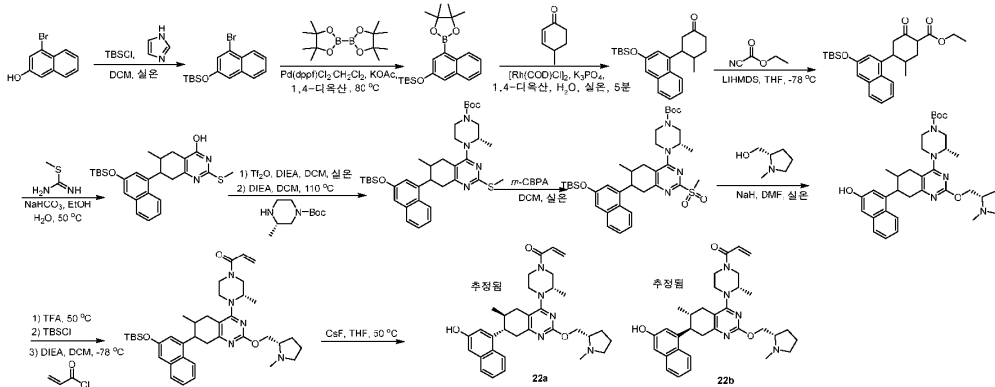


[1566]

[1567] 실시예 22a 실시예 22b

[1568] 1-((S)-4-((6S,7S)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (실시예 22a)

[1569] 1-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (실시예 22b)



[1570]

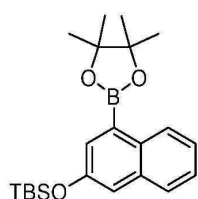
[1571] **단계 1:** (4-브로모-2-나프틸)옥시-tert-부틸-디메틸-실란



[1572]

[1573] 디클로로메탄(200 mL) 중의 4-브로모나프탈렌-2-올(35.00 g, 156.90 mmol), tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (35.47 g, 235.35 mmol) 및 이미다졸(32.04 g, 470.7 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (4-브로모-2-나프틸)옥시-tert-부틸-디메틸-실란(48.00 g, 142.29 mmol, 90.7% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다.

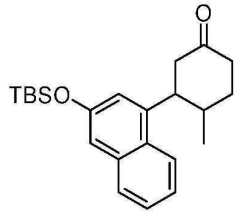
[1574] **단계 2:** tert-부틸-디메틸-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-나프틸]옥시]실란



[1575]

[1576] 질소 하에서, 1,4-디옥산(200 mL) 중의 (4-브로모-2-나프틸)옥시-*tert*-부틸-디메틸-실란(48.00 g, 142.29 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(108.40 g, 426.88 mmol), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂(11.76 g, 14.23 mmol) 및 아세트산칼륨(41.80 g, 426.88 mmol)의 용액을 80 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸-디메틸-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-나프틸]옥시]실란(50.00 g, 130.08 mmol, 91.4% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 385.2 [M+H]⁺.

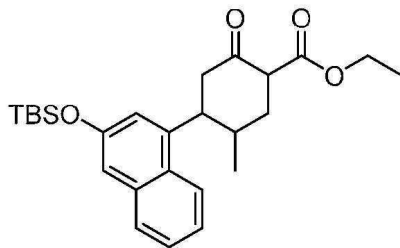
[1577] 단계 3: 3-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-4-메틸-시클로헥사논



[1578]

[1579] 질소 하에서, 1,4-디옥산(50 mL) 중의 4-메틸시클로헥스-2-엔-1-온(12.90 g, 117.07 mmol), *tert*-부틸-디메틸-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-나프틸]옥시]실란(30.00 g, 78.05 mmol), 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(3.86 g, 7.80 mmol), (+/-)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(9.72 g, 15.61 mmol)의 용액을 수성 포화 인산칼륨(10 mL)에 첨가하고, 실온에서 5 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-4-메틸-시클로헥사논(16.00 g, 43.41 mmol, 55.6% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 369.2 [M+H]⁺.

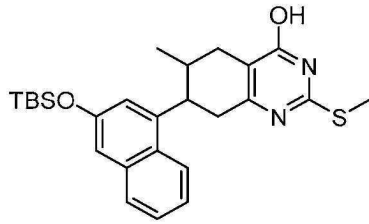
[1580] 단계 4: 에틸 4-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



[1581]

[1582] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(200 mL) 중의 3-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-4-메틸-시클로헥사논(17.00 g, 46.12 mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(92.2 mL, 92.25 mmol, THF 중의 1.0 M)에 첨가하고, -78 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(10.51 g, 106.08 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 염화암모늄으로 키텝시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물 에틸 4-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(20.00 g, 조 생성물)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 441.2 [M+H]⁺.

[1583] 단계 5: 7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-6-메틸-2-메틸술폰과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올



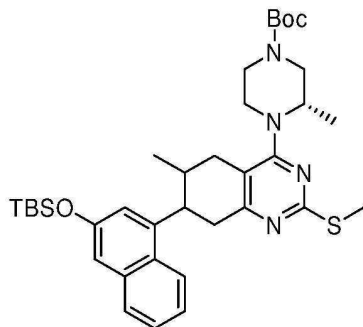
[1584]

[1585]

에탄올(200 mL) 및 물(40 mL) 중의 에틸 4-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(20.00 조 생성물), 2-메틸이소티오우레아(122.75 g, 1361.6 mmol) 및 중탄산나트륨(144.70 g, 1702 mmol)의 용액을 50 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(1/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(10.30 g, 22.07 mmol)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 467.2 [M+H]⁺.

[1586]

단계 6: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



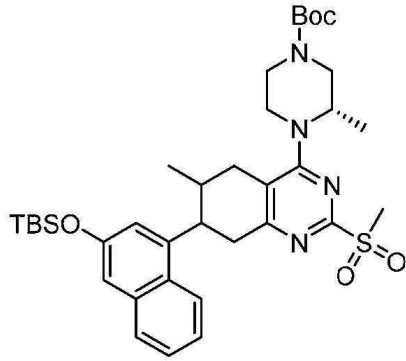
[1587]

[1588]

DCM(10 mL) 중의 7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(2.00 g, 4.29 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(3.73 mL, 21.43 mmol)의 용액을 트리플루오로메탄술폰닉 안하이드라이드(1.3 mL, 7.71 mmol)에 첨가하고, r.t.에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄(10 mL)으로 희석시키고, DIEA로 pH >7로 조정하였다. 그 다음, *tert*-부틸 (3S)-3-메틸-1-피페라진카르복실레이트(2.57 g, 12.86 mmol)를 첨가하고, 110 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.80 g, 2.77 mmol, 64.7% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 649.4 [M+H]⁺.

[1589]

단계 7: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



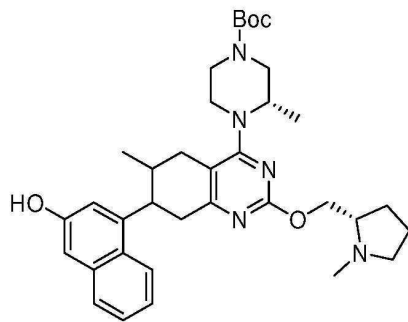
[1590]

[1591]

디클로로메탄(10 mL) 중의 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-6-메틸-2-메틸술폰과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(2.70 g, 4.16 mmol) 및 3-클로로피옥시벤조산(2.15 g, 12.48 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 Na₂SO₃으로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-6-메틸-2-메틸술폰과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(3.50 g, 조 생성물)를 제공하였고, 이 조 생성물은 정제 없이 바로 다음 단계에 사용될 것이다.

[1592]

단계 8: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-6-메틸-2-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



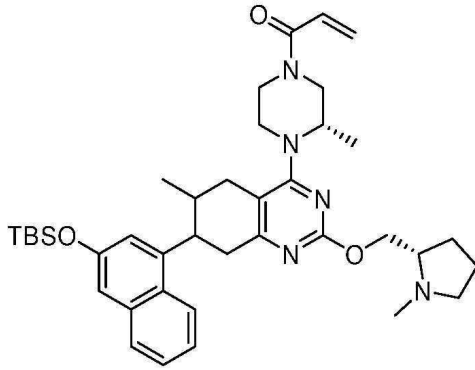
[1593]

[1594]

N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중의 *N*-메틸-*L*-프로리놀(1.83 g, 15.93 mmol) 및 수소화나트륨(0.64 g, 15.93 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)의 용액을 25 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 조 생성물 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-6-메틸-2-메틸술폰-포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(3.5 g, 조 생성물)를 첨가하고, 25 °C에서 6 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 염화암모늄으로 켄칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-6-메틸-2-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.20 g, 1.99 mmol, 62.6% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 602.3 [M+H]⁺.

[1595]

단계 9: 1-((S)-4-(7-(3-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)나프탈렌-1-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시))-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



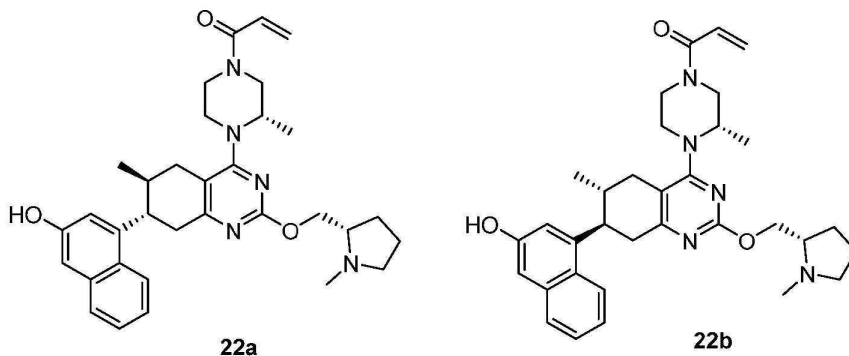
[1596]

[1597]

디클로로메탄(5 mL) 및 트리플루오로아세트산(1 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-6-메틸-2-[[[(2*S*)-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(0.7 g, 1.16mmol)의 용액을 50 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 디클로로메탄(5 mL) 중의 조 생성물의 용액을 *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 pH > 7로 조정하였다. 그 다음, 이미다졸(0.24 g, 3.49 mmol) 및 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(0.88 g, 5.82 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 메탄올/H₂O(100/0)로 용출시켜 역상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 조 *tert*-부틸-디메틸-[[4-[6-메틸-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]-2-[[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-2-나프틸]옥시]실란(790 mg, 조 생성물)을 제공하였다. 디클로로메탄(5 mL) 중의 조 *tert*-부틸-디메틸-[[4-[6-메틸-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]-2-[[[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-2-나프틸]옥시]실란(790 mg, 조 생성물)의 용액을 *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 pH > 7로 조정하였다. 그 다음, 아크릴릴 클로라이드(0.10 g, 1.15 mmol)를 첨가하고, -78°C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 킨칭시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-((*S*)-4-(7-(3-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)나프탈렌-1-일)-6-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(560.0 mg, 0.84 mmol, 65.2% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 670.4 [M+H]⁺.

[1598]

단계 10: 1-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-6-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 22a); 1-((*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-6-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 22b)



[1599]

[1600]

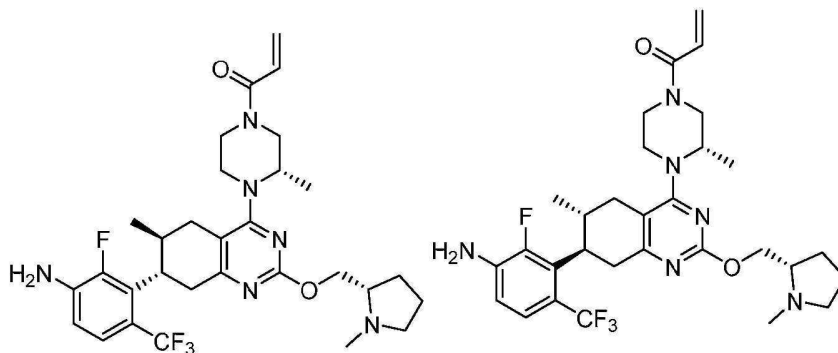
테트라히드로푸란(5 mL) 중의 1-((*S*)-4-(7-(3-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)나프탈렌-1-일)-6-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(0.50 g, 0.75 mmol) 및 CsF(0.34 g, 2.24 mmol)의 용액을 50 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 그 다음, 조 생성물을 다음 조건: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X150mm 5um; 이동상 A: 물(10MMOL/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7분 이내에 30 B부터 60 B까지; 254 nm; RT1: 6.45; RT2:; 주입 부피: ml; 실시 회수로 Prep-HPLC로 정제하였다. 부분입체이성질체의 혼합물을 다음 조건:

컬럼: CHIRALPAK ID-03, 2.0cm I.D*25cm L(5um); 이동상 A:MTBE(10mM NH₃-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 38 mL/min; 구배: 28 분 이내에 10 B부터 10 B까지; 220/254 nm; RT1: 9.157; RT2: 20.703; 주입 부피: 3 ml; 실시 회수: 3으로 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

[1601] **실시예 22a:** 1-((S)-4-((6S,7S)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(89.9 mg, 0.16 mmol, 21.7% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.63(s, 1H), 8.14(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.70(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.39(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28(t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14(s, 2H), 6.93 - 6.78 (m, 1H), 6.18(d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.73(dd, *J* = 10.6, 2.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.02(m, 5H), 3.98 - 3.61(m, 2H), 3.56 - 3.45(m, 1H), 3.40 - 3.33(m, 1H), 3.28 - 3.20(m, 1H), 3.11 - 2.90(m, 3H), 2.89 - 2.74(m, 1H), 2.69 - 2.60(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.23 - 2.00(m, 2H), 1.99 - 1.84(m, 1H), 1.78 - 1.51(m, 3H), 1.05(d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 0.78(d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS(ESI, *m/z*): 556.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK ID-3(0.46*5cm;3um); 254 nm에서 검출됨; MtBE(0.1%DEA):EtOH = 90:10; 유속 = 1.0ml/min; 체류 시간: 2.793 min(느린 피크).

[1602] **실시예 22b:** 1-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(83.0 mg, 0.15 mmol, 20% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.64(s, 1H), 8.10(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.70(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28(t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09 - 6.98(m, 2H), 6.97 - 6.72(m, 1H), 6.22 - 6.11(m, 1H), 5.72(dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.45 - 3.99(m, 5H), 3.92 - 3.81(m, 1H), 3.78 - 3.63(m, 1H), 3.52 - 3.36(m, 1H), 3.25 - 2.92(m, 4H), 2.88 - 2.70(m, 1H), 2.65 - 2.57(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.24 - 2.01(m, 2H), 2.00 - 1.85(m, 1H), 1.77 - 1.51(m, 3H), 1.41(s, 1H), 1.30 - 1.14(m, 3H), 1.13 - 1.08(m, 1H), 0.82(d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS(ESI, *m/z*): 556.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK ID-3(0.46*5cm;3um); 254 nm에서 검출됨; MtBE(0.1%DEA):EtOH = 90:10; 유속 = 1.0 ml/min; 체류 시간: 1.387 min(빠른 피크).

[1603] **실시예 23a 및 23b**

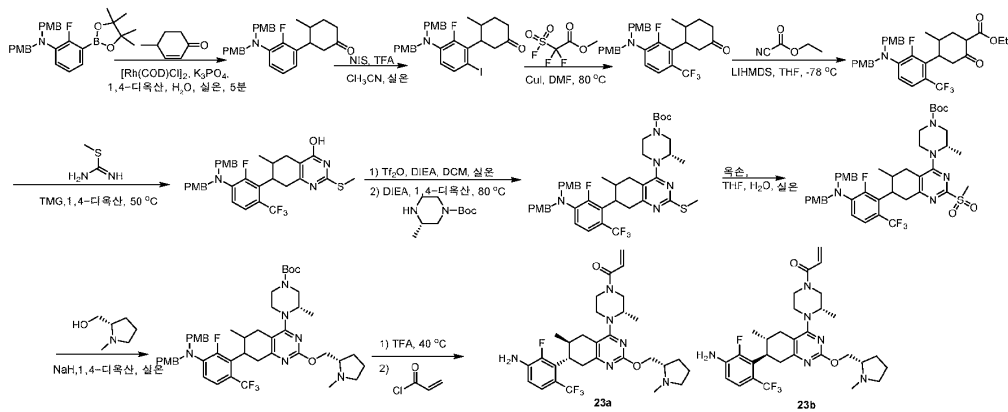


실시예 23a

실시예 23b

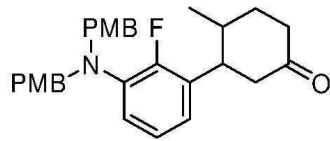
[1605] 1-((S)-4-((6S,7S)-7-(3-아미노-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 23a)

[1606] 1-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-아미노-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 23b)



[1607]

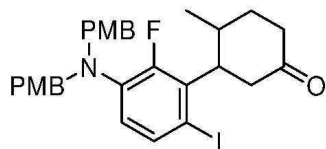
[1608] 단계 1: 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-페닐]-4-메틸-시클로헥사논



[1609]

[1610] 질소 하에서, 1,4-디옥산(50 mL) 중의 2-플루오로-*N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(13.00 g, 27.23 mmol), 4-메틸시클로헥스-2-엔-1-온(4.50 g, 40.85 mmol) 및 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(1.35 g, 2.72 mmol)의 용액을 수성 포화 인산칼륨(10 mL)에 첨가하고, 50 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-페닐]-4-메틸-시클로헥사논(5.20 g, 11.27 mmol, 41.4% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 462.2 [M+H]⁺.

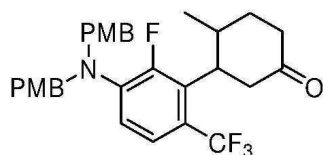
[1611] 단계 2: 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-아이오도-페닐]-4-메틸-시클로헥사논



[1612]

[1613] 아세트니트릴(10 mL) 중의 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-페닐]-4-메틸-시클로헥사논(9.00 g, 19.5 mmol) 및 *N*-아이오도숙신이미드(5.70 g, 25.35 mmol)의 용액을 트리플루오로아세트산(0.15 mL, 1.95 mmol)에 첨가하고, 25 °C에서 15 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-아이오도-페닐]-4-메틸-시클로헥사논(6.20 g, 5.80 mmol, 29.8% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 588.1 [M+H]⁺.

[1614] 단계 3: 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]-4-메틸-시클로헥사논

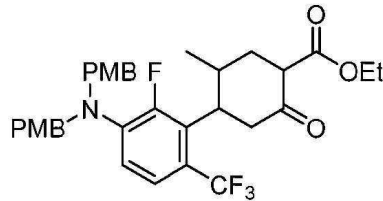


[1615]

[1616] 질소 하에서, DMF(10 mL) 중의 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세테이트(5.63 g, 29.32 mmol) 및 아이오딘화제일구리(3.35 g, 17.59 mmol)의 용액을 2 시간 동안 80 °C에서

3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-아이오도-페닐]-4-메틸-시클로헥사논(6.50 g, 5.86 mmol)에 첨가하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]-4-메틸-시클로헥사논(3.00 g, 5.67 mmol, 96.6% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 530.2 [M+H]⁺.

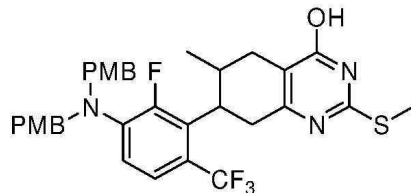
[1617] 단계 4: 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



[1618]

[1619] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(100 mL) 중의 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]-4-메틸-시클로헥사논(3.30 g, 6.23 mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(12.46 mL, 12.46 mmol, THF 중의 1 M)에 적가하고, -78 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(1.42 g, 14.33 mmol)를 적가하고, -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 염화 암모늄으로 퀀칭시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(3.9 g, 조 생성물)를 황색 고체로서 제공하였다.

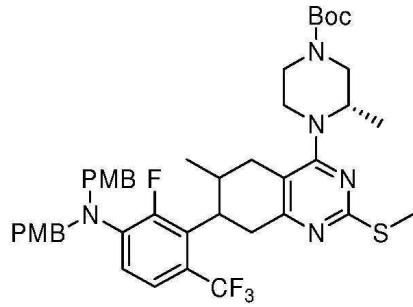
[1620] 단계 5: 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술팜과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올



[1621]

[1622] 1,4-디옥산 중의 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(3.9 g, 조 생성물), 2-메틸이소티오우레아(7.67 g, 85.2 mmol) 및 테트라메틸구아니딘(13.35 mL, 106.38 mmol)의 용액을 50 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(1/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술팜과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(0.90 g, 1.43 mmol, 33.7% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 628.2 [M+H]⁺.

[1623] 단계 6: tert-부틸 (3S)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술팜과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



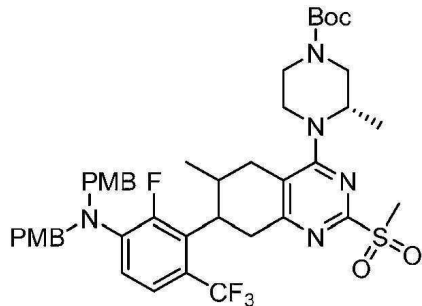
[1624]

[1625]

DCM(5 mL) 중의 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)-페닐]-6-메틸-2-메틸
 술폰아닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(0.90 g, 1.43 mmol), 트리플루오로메탄술폰닉 안하이드라이드(0.43
 mL, 2.58 mmol) 및 N,N-디소프로필에틸아민(1.25 mL, 7.17 mmol)의 용액을 r.t.에서 1 시간 동안
 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 1,4-디옥산으로 희석시키고, DIEA로 pH
 > 7로 조정하였다. 그 다음, tert-부틸 (3S)-3-메틸-1-피페라진카르복실레이트(0.86 g, 4.3 mmol)를 첨가하
 고, 80°C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸
 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (3S)-4-[7-[3-[비스
 [(4-메톡시페닐)메틸]-아미노]-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술폰아닐-5,6,7,8-테트라히
 드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(0.86 g, 1.06 mmol, 74.1% 수율)를 황색 고체로서 제공
 하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 810.4 [M+H]⁺.

[1626]

단계 7: tert-부틸 (3S)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]-
 6-메틸-2-메틸술폰아닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



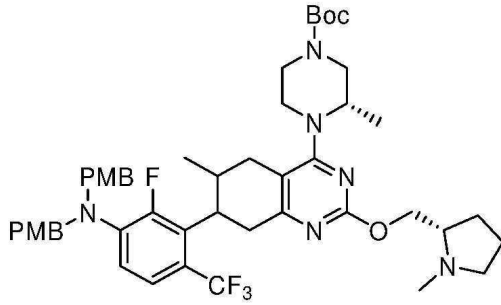
[1627]

[1628]

THF(5 mL) 중의 tert-부틸 (3S)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-(트리플루오로-메
 틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술폰아닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(0.80 g,
 0.99 mmol) 및 옥손(0.5 g, 2.96 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성
 포화 Na₂SO₃으로 퀀칭시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하고, 유기 층을 무수 황
 산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 tert-부틸(3S)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-
 2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술폰아닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페
 라진-1-카르복실레이트(0.90 g, 조 생성물)를 제공하였고, 이 조 생성물은 정제 없이 바로 다음 단계에 사용될
 것이다.

[1629]

단계 8: tert-부틸 (3S)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)-페닐]-
 6-메틸-2-[[2-(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복
 실레이트



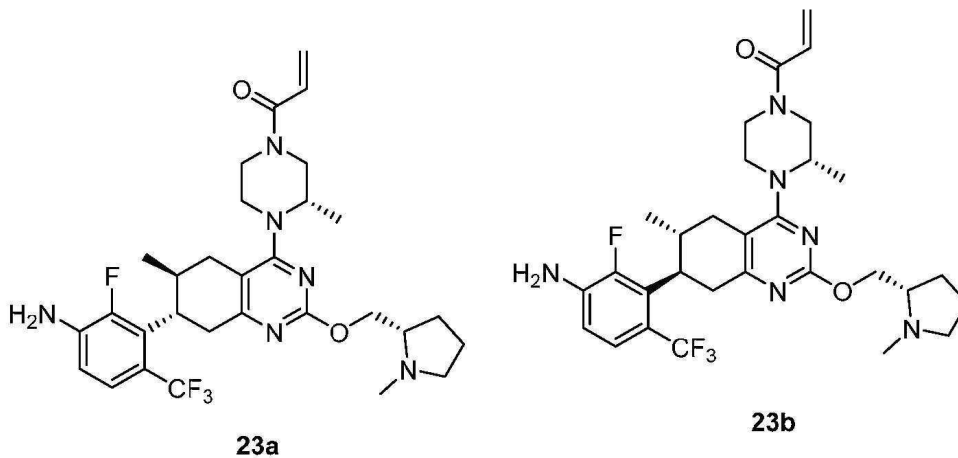
[1630]

[1631]

1,4-디옥산(4.5 mL) 중의 *N*-메틸-*L*-프롤리놀(540.5 mg, 4.70 mmol) 및 수소화나트륨(0.19 g, 4.7 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)의 용액을 25 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 조 생성물 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(0.90 g, 조 생성물)를 첨가하고, 25 °C에서 6 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 쉐킷시키고 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-[[*(2S)*]-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(0.46 g, 0.52 mmol, 55.8% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 877.5 [M+H]⁺.

[1632]

단계 9: 1-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(3-아미노-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 23a); 1-((*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-아미노-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 23b)



[1633]

[1634]

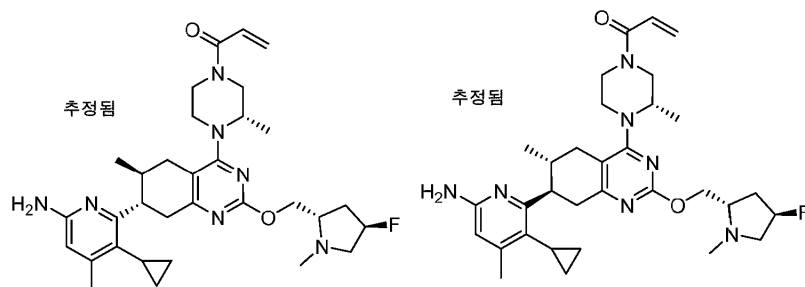
디클로로메탄(5 mL) 및 트리플루오로아세트산(1.37 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-[[*(2S)*]-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.40 g, 1.60 mmol)의 용액을 40 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켜 2-플루오로-3-[6-메틸-4-[[*(2S)*]-2-메틸피페라진-1-일]-2-[[*(2S)*]-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-4-(트리플루오로메틸)아닐린(1.5g, 조 생성물)을 황색 고체로서 제공하였다. 디클로로메탄(20 mL) 중의 조 2-플루오로-3-[6-메틸-4-[[*(2S)*]-2-메틸피페라진-1-일]-2-[[*(2S)*]-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-4-(트리플루오로메틸)아닐린(1.50 g, 조 생성물)의 용액을 DIEA로 pH > 7로 조정하였다. 그 다음, 아크릴릴 클로라이드(0.21 g, 2.35 mmol)를 적가하고, 25 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 그 다음, 조 생성물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30X150mm 5um; 이동상 A:물(10MMOL/L NH4HCO3), 이동상 B:ACN; 유속:60 mL/min; 구배: 7분 이내에 30 B 부터 48 B까지; 254 nm; RT1: 9.40; RT2:; 주입 부피: ml; 실시 회수:로 Prep-HPLC로 정제하였고; 거울상이성

질체의 혼합물을 다음 조건: 컬럼: CHIRALPAK IE, 2*25cm, 5 μ m; 이동상 A: Hex(8mmol/L NH₃.MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 17 mL/min; 구배: 16.5 분 이내에 50 B부터 50 B 까지; 220/254 nm; RT1: 10.132; RT2: 12.679; 주입 부피: 0.6 mL; 실시 회수: 11로 키랄-Prep-HPLC로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

[1635] **실시예 23a:** 1-((S)-4-((6S,7S)-7-(3-아미노-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(40.3 mg, 0.068 mmol, 2.6% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7.22(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.90 - 6.72(m, 2H), 6.14(d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.87(s, 2H), 5.72(dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.38 - 3.98(m, 5H), 3.94 - 3.55(m, 1H), 3.52 - 3.41(m, 2H), 3.29 - 3.18(m, 1H), 3.10 - 2.80(m, 5H), 2.67 - 2.58(m, 1H), 2.45 - 2.07(m, 6H), 1.98 - 1.82(m, 1H), 1.72 - 1.49(m, 3H), 0.97(d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 0.82(d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS(ESI, *m/z*): 591.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IE-3(4.6*50mm 3 μ m); 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50; 유속 = 1.0 ml/min; 체류 시간: 2.031 min(느린 피크).

[1636] **실시예 23b:** 1-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-아미노-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(56.6 mg, 0.096 mmol, 3.7% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.23(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.70(m, 2H), 6.14(d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.88(s, 2H), 5.73(dd, *J* = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 4.44 - 3.79(m, 6H), 3.55 - 3.40(m, 1H), 3.31 - 3.23(m, 1H), 3.22 - 2.78(m, 6H), 2.60 - 2.56(m, 1H), 2.45 - 2.05(m, 6H), 2.00 - 1.82(m, 1H), 1.72 - 1.48(m, 3H), 1.25(brs, 3H), 0.82(d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS(ESI, *m/z*): 591.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IE-3(4.6*50mm 3 μ m); 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):EtOH = 50:50; 유속 = 1.0 ml/min; 체류 시간: 1.564 min(빠른 피크).

[1637] **실시예 24a 및 24b**

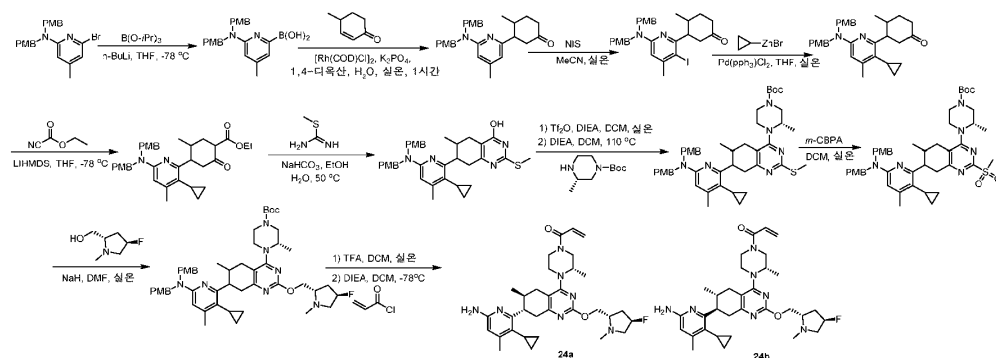


실시예 24a 실시예 24b

[1638]

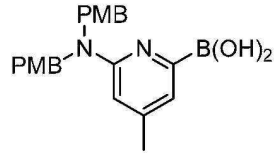
[1639] 1-((S)-4-((6S,7S)-7-(6-아미노-3-시클로프로필-4-메틸피리딘-2-일)-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (실시예 24a)

[1641] 1-((S)-4-((6R,7R)-7-(6-아미노-3-시클로프로필-4-메틸피리딘-2-일)-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (실시예 24b)



[1642]

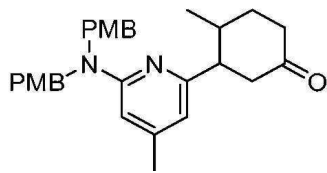
[1643] **단계 1:** (6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)보론산



[1644]

[1645] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(200 mL) 중의 트리이소프로필 보레이트(44.01 g, 234.01 mmol)의 용액을 -78 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 6-브로모-*N,N*-비스[(4-메톡시페닐)-메틸]-4-메틸-피리딘-2-아민(20.00 g, 46.8 mmol)을 적가하고, -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *n*-부틸리튬(헥산 중의 2.5 M)(28 mL, 70.2 mmol)을 첨가하고, -78 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켜서 조 (6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)보론산(60.0 g, 조 생성물)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 393.2 [M+H]⁺.

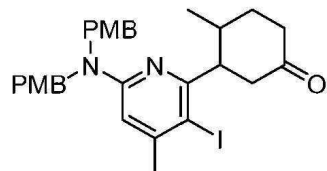
[1646] 단계 2: 3-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-4-메틸시클로hexan-1-온



[1647]

[1648] 질소 하에서, 1,4-디옥산(200 mL) 중의 조 (6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)보론산(60.0 g, 조 생성물), 4-메틸시클로hexan-2-엔-1-온(5.16 g, 46.8 mmol) 및 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(2.31 g, 4.68 mmol)를 포화 인산칼륨 용액(40 mL)에 첨가하고, 25°C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-4-메틸시클로hexan-1-온(11.00 g, 23.9 mmol, 51.3% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 459.3 [M+H]⁺.

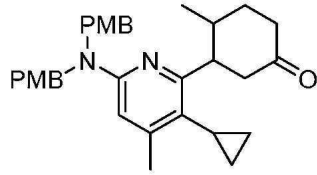
[1649] 단계 3: 3-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-아이오도-4-메틸피리딘-2-일)-4-메틸시클로hexan-1-온



[1650]

[1651] 아세트니트릴(250 mL) 중의 3-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4-메틸피리딘-2-일)-4-메틸시클로hexan-1-온(25.0 g, 54.50 mmol) 및 *N*-아이오도숙신이미드(14.19 g, 63.0 mmol)의 용액을 실온에서 2 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 트리플루오로아세트산(0.60 g, 5.20 mmol)을 첨가하고, 25 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 용액을 물로 희석시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-아이오도-4-메틸피리딘-2-일)-4-메틸시클로hexan-1-온(30.00 g, 51.3 mmol, 94.1% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 585.2 [M+H]⁺.

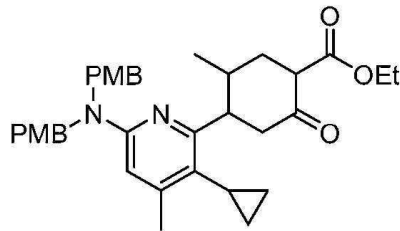
[1652] 단계 4: 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-시클로프로필-4-메틸-2-피리딜]-4-메틸-시클로hexan-1-온



[1653]

[1654] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(110 mL) 중의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(2.64 g, 3.70 mmol) 및 브로모(시클로프로필)아민(THF 중의 0.5 M)(60 mL, 28.2 mmol)의 용액을 25 °C에서 3 분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-시클로프로필-4-메틸-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(8.00 g, 16.0 mmol, 85.2% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 499.3 [M+H]⁺

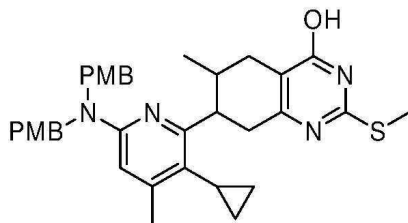
[1655] 단계 5: 에틸 4-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-시클로프로필-4-메틸피리딘-2-일)-5-메틸-2-옥소시클로헥산-1-카르복실레이트



[1656]

[1657] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(20 mL) 중의 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-시클로프로필-4-메틸-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(8.40 g, 16.85 mmol)의 용액을 -78 °C에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(25.27 mL, 25.27 mmol, THF 중의 1.0 M)에 적가하고, -78 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(2.00 g, 20.21 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 킨칭시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 에틸 4-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-시클로프로필-4-메틸피리딘-2-일)-5-메틸-2-옥소시클로헥산-1-카르복실레이트(12.00 g, 조 생성물)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 571.3 [M+H]⁺.

[1658] 단계 6: 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-시클로프로필-4-메틸-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올

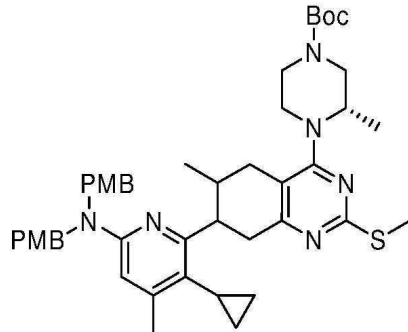


[1659]

[1660] 그 다음, 에탄올(25 mL) 및 물(5 mL) 중의 조 에틸 4-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-3-시클로프로필-4-메틸피리딘-2-일)-5-메틸-2-옥소시클로헥산-1-카르복실레이트(12.00 g, 조 생성물), 중탄산나트륨(35.37 g, 421.13 mmol) 및 2-메틸이소티오우레아(15.19 g, 168.45 mmol)의 용액을 50 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석시켰다. 유기 층을 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(6/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-시클로프로필-4-메틸-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(1.90 g, 2.93

mmol, 17.4% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 597.3 [M+H]⁺.

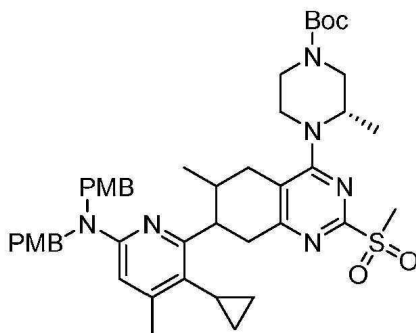
[1661] 단계 7: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-시클로프로필-4-메틸-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술폰과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



[1662]

[1663] DCM(10 mL) 중의 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-시클로프로필-4-메틸-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술폰과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일(1.9 g, 3.18 mmol), 트리플루오로-메탄술폰닉 안하이드라이드(0.96 mL, 5.73 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(2.77 mL, 15.92 mmol)의 용액을 r.t.에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(10 mL)으로 희석시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 pH >7로 조정하였다. 그 다음, *tert*-부틸 (3S)-3-메틸-1-피페라진카르복실레이트(1.91 g, 9.55 mmol)를 첨가하고, 110 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-시클로프로필-4-메틸-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술폰과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.90 g, 2.44 mmol, 76.6% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 779.4 [M+H]⁺.

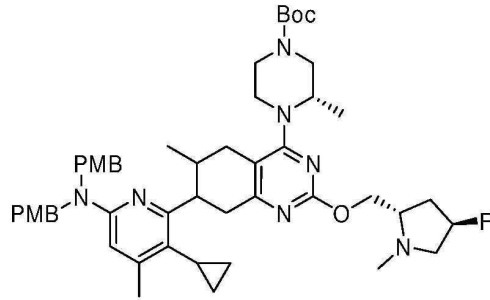
[1664] 단계 8: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-시클로프로필-4-메틸-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술폰과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



[1665]

[1666] DCM(10 mL) 및 물(5 mL) 중의 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-시클로프로필-4-메틸-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술폰과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.90 g, 2.44 mmol) 및 *m*-CBPA(1.24 g, 7.32 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 Na₂SO₃로 퀀칭시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-시클로프로필-4-메틸-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술폰과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(2.00 g, 조 생성물)를 제공하였고, 이 조 생성물은 정제 없이 바로 다음 단계에 사용될 것이다.

[1667] 단계 9: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-시클로프로필-4-메틸-2-피리딜]-2-[[2S,4R]-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트

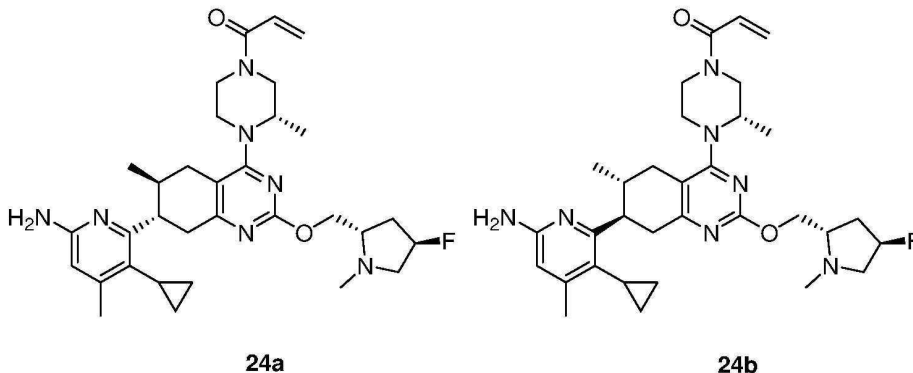


[1668]

[1669] DMF(10 mL) 중의 [(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메탄올(1.49 g, 11.1 mmol) 및 수소화나트륨(0.44 g, 11.1 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)의 용액을 25 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 마지막 단계 조 생성물 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-시클로프로필-4-메틸-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(2.00 g, 조 생성물)를 첨가하고, 25 °C에서 6 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 수성 포화 염화암모늄으로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-시클로프로필-4-메틸-2-피리딜]-2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.10 g, 1.27 mmol, 57.4% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 864.5 [M+H]⁺.

[1670] 단계 10: 1-((S)-4-((6S,7S)-7-(6-아미노-3-시클로프로필-4-메틸피리딘-2-일)-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸 피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실 시예 24a)

[1671] 1-((S)-4-((6R,7R)-7-(6-아미노-3-시클로프로필-4-메틸피리딘-2-일)-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 24b)



[1672]

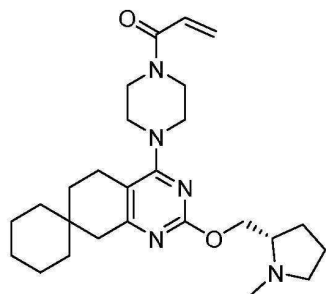
[1673] 트리플루오로아세트산(10 mL) 중의 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-시클로프로필-4-메틸-2-피리딜]-2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.10 g, 1.27 mmol)의 용액을 25 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시켰다. 디클로로메탄(10 mL) 중의 조 5-시클로프로필-6-((6R,7R)-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-4-메틸피리딘-2-아민의 용액을 DIEA로 pH > 9로 조정하였다. 그 다음, 아크릴릴 클로라이드(0.08 g, 0.86 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 켄칭시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 아세트니트릴/물(45/55)로 용출시켜서 역상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 제공하였다. 생성물을 추가로 다음 조건: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30*150mm,5um ; 이동상 A: 물(10MMOL/L NH4HCO3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 분 이내에 34 B부터 64 B까지; 254 nm로 Prep-HPLC로 정제하였고; 부분입체이성질체의 혼합물을 다음 조건: 컬럼: CHIRALPAK

IE, 3*25cm,5um; 이동상 A: Hex:DCM=3:1(10mM NH3-MEOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속:30 mL/min; 구배: 30 분 이내에 50 B부터 50 B까지; 220/254 nm; RT1: 16.281; RT2: 25.907; 주입 부피: 3 ml로 Prep-키랄-HPLC로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

[1674] **실시예 24a:** 1-((S)-4-((6S,7S)-7-(6-아미노-3-시클로프로필-4-메틸피리딘-2-일)-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(1 6.4 mg, 0.028 mmol, 3% 수율), 백색 고체. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 6.91 - 6.76(m, 1H), 6.21 - 5.95(m, 2H), 5.70(dd, J = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 5.48(s, 2H), 5.15(d, J = 56.4 Hz, 1H), 4.46 - 3.83(m, 5H), 3.65 - 3.34(m, 4H), 3.29- 3.19(m, 1H), 3.15 - 2.65(m, 4H), 2.59(s, 1H), 2.44 - 2.37(m, 5H), 2.25(s, 3H), 2.17 - 2.02(m, 1H), 1.97 - 1.75(m, 2H), 1.60 - 1.49(m, 1H), 1.08 - 0.89(m, 5H), 0.69(d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.50 - 0.30(m, 2H). LCMS(ESI, m/z): 578.4 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IE-3(4.6*50mm 3um); 254 nm에서 검출됨;(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH; 유속 = 1.5 ml/min; 체류 시간: 2.342 min(느린 피크).

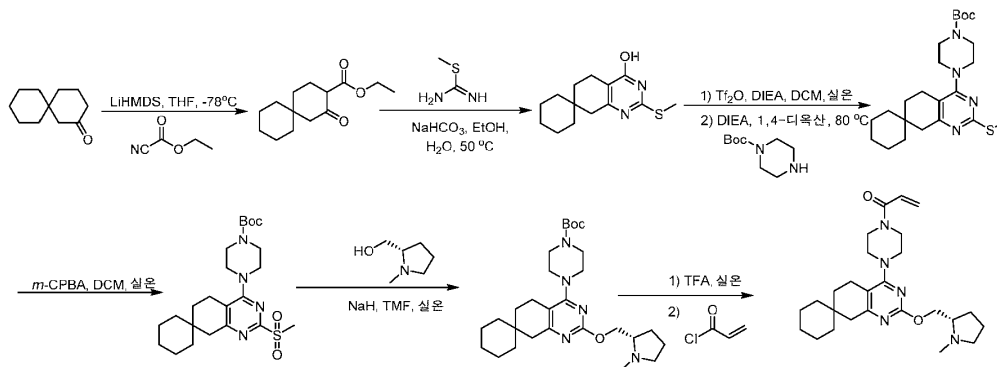
[1675] **실시예 24b:** 1-((S)-4-((6R,7R)-7-(6-아미노-3-시클로프로필-4-메틸피리딘-2-일)-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(2 2.7 mg, 0.039 mmol, 4.1% 수율). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 6.91 - 6.75(m, 1H), 6.30 - 5.95(m, 2H), 5.72(dd, J = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 5.49(s, 2H), 5.15(d, J = 56.4 Hz, 1H), 4.47 - 3.78(m, 6H), 3.62 - 3.36(m, 3H), 3.21 - 2.65(m, 5H), 2.49 - 2.41(m, 3H), 2.37(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.17 - 2.02(m, 1H), 1.99 - 1.74(m, 2H), 1.60 - 1.48(m, 1H), 1.26(d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95(d, J = 8.4 Hz, 2H), 0.69(d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.44 - 0.29(m, 2H). LCMS(ESI, m/z): 578.4 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IE-3(4.6*50mm 3um); 254 nm에서 검출됨;(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH; 유속 = 1.5 ml/min; 체류 시간: 1.470 min(빠른 피크).

[1676] **실시예 25a**



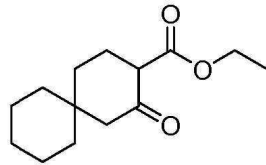
[1677]

[1678] (S)-1-(4-(2'-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,7'-퀴나졸린]-4'-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온



[1679]

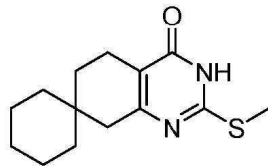
[1680] 단계 1: 에틸 2-옥소스피로[5.5]운데칸-3-카르복실레이트



[1681]

[1682] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(30 mL) 중의 스피로 [5.5] 운데칸-4-온(3.0 g, 18.04 mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(27.0 mL, 헥산 중의 1 mol/L)에 첨가하고, -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(3.6 g, 36.09 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 킨칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/4)로 용출시켜서 실리카겔 컬럼에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-옥소스피로[5.5]운데칸-3-카르복실레이트(2.0 g, 8.39 mmol, 46.5% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 239.3 [M+H]⁺.

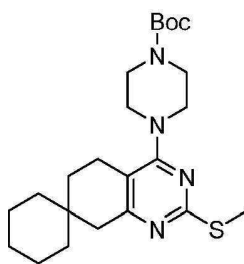
[1683] 단계 2: 2'-(메틸티오)-5',8'-디히드로-3'H-스피로[시클로헥산-1,7'-퀴나졸린]-4'(6'H)-온



[1684]

[1685] 에탄올(20 mL) 중의 에틸 4-옥소스피로[5.5]운데칸-3-카르복실레이트(2.20 g, 9.23 mmol) 및 2-메틸이소티오우레아(8.32 g, 92.31 mmol)의 용액을 50 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 중탄산나트륨(15.51 g, 184.63 mmol)을 첨가하고, 50 °C에서 10 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 메탄올/디클로로메탄(1/10)으로 용출시켜서 실리카겔 컬럼에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2'-(메틸티오)-5',8'-디히드로-3'H-스피로[시클로헥산-1,7'-퀴나졸린]-4'(6'H)-온(600 mg, 2.27 mmol, 24.6% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 265.4 [M+H]⁺.

[1686] 단계 3: *tert*-부틸 4-(2'-(메틸티오)-5', 8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1, 7'-퀴나졸린]-4'-일)피페라진-1-카르복실레이트

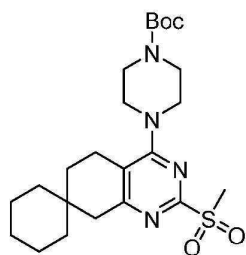


[1687]

[1688] 디클로로메탄(6 mL) 중의 2'-(메틸티오)-5',8'-디히드로-3'H-스피로[시클로헥산-1,7'-퀴나졸린]-4'(6'H)-온(600.0 mg, 2.27 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(585.5 mg, 4.54 mmol)의 용액을 25 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 트리플루오로메탄술포닉 안하이드라이드(960.4 mg, 3.4 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시키고, 1,4-디옥산(6 mL)으로 희석시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 1-피페라진카르복실레이트(845.34 mg, 4.54 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(585.5 mg, 4.54 mmol)의 용액을 첨가하고, 80 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/6)로 용출시켜 실리카겔 컬럼에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 4-(2'-(메틸티오)-5',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,7'-퀴나졸린]-4'-일)피페라진-1-카르복실레이트(500 mg, 1.16 mmol, 50.9% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 433.3

[M+H]⁺.

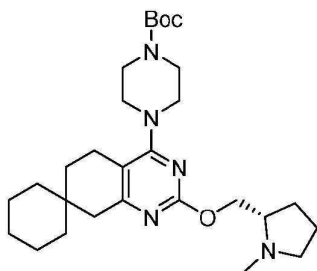
[1689] 단계 4: *tert*-부틸 4-(2'-(메틸술폨닐)-5',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,7'-퀴나졸린]-4'-일)피페라진-1-카르복실레이트



[1690]

[1691] 디클로로메탄(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(2'-(메틸티오)-5',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,7'-퀴나졸린]-4'-일)피페라진-1-카르복실레이트(300.0 mg, 0.69 mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산(239.3 mg, 1.39 mmol)의 용액을 25 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/5)로 용출시켜서 실리카겔 컬럼에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 4-(2'-(메틸술폨닐)-5',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,7'-퀴나졸린]-4'-일)피페라진-1-카르복실레이트(260 mg, 0.56 mmol, 80.7% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 465.2 [M+H]⁺.

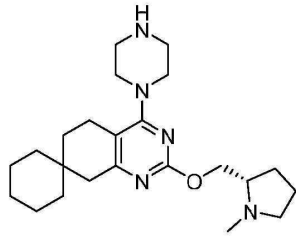
[1692] 단계 5: *tert*-부틸 4-[2-[[2(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]스피로[6,8-디히드로-5H-퀴나졸린-7,1'-시클로헥산]-4-일]피페라진-1-카르복실레이트



[1693]

[1694] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(6 mL) 중의 *n*-메틸-1-프롤리놀(99.15 mg, 0.86 mmol)의 용액을 수소화나트륨(30.99 mg, 1.29 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 25 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 4-(2'-(메틸술폨닐)-5',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,7'-퀴나졸린]-4'-일)피페라진-1-카르복실레이트(200.0 mg, 0.43 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 메탄올/디클로로메탄(1/10)으로 용출시켜 실리카겔 컬럼에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 4-[2-[[2(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]스피로[6,8-디히드로-5H-퀴나졸린-7,1'-시클로헥산]-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(150 mg, 0.30 mmol, 69.7% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 500.7 [M+H]⁺.

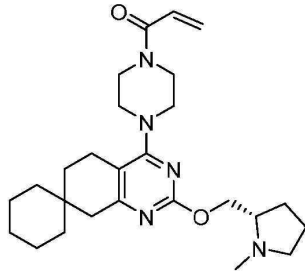
[1695] 단계 6a: (S)-2'-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4'-(피페라진-1-일)-5',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,7'-퀴나졸린]



[1696]

[1697] 디클로로메탄(2.00 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]스피로[6,8-디히드로-5H-퀴나졸린-7,1'-시클로헥산]-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(150.0 mg, 0.30 mmol) 및 트리플루오로아세트산(1.00 mL)의 용액을 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 메탄올/디클로로메탄(1/5)으로 용출시켜 실리카겔 컬럼에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-스피로[6,8-디히드로-5H-퀴나졸린-7,1'-시클로헥산](100 mg, 0.25 mmol, 83.4% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 400.6 [M+H]⁺.

[1698] 단계 6b: (S)-1-(4-(2'-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,7'-퀴나졸린]-4'-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

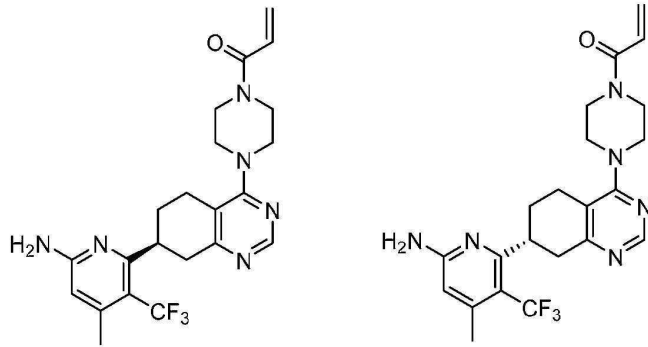


[1699]

[1700] 디클로로메탄(10 mL) 중의 2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-스피로[6,8-디히드로-5H-퀴나졸린-7,1'-시클로헥산](200.0 mg, 0.50 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.09 mL, 0.50 mmol)의 용액을 -78 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 아크릴로일 클로라이드(46.0 mg, 0.51 mmol)를 첨가하고 -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30*150mm, 5 um; 이동상 A: 물(10MMOL/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 분 이내에 29 B부터 70 B까지; 220 nm; RT1: 6.5; RT2: 주입 부피: mL; 실시 회수로 Prep-HPLC로 정제하여 (S)-1-(4-(2'-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5',8'-디히드로-6'H-스피로[시클로헥산-1,7'-퀴나졸린]-4'-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(20.3 mg, 0.04 mmol, 8.9% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 454.6 [M+H]⁺

[1701] 실시예 25a: ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄, ppm) 6.84 - 6.78(m, 1H), 6.28(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.81(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.39(m, 2H), 3.80 - 3.78(m, 4H), 3.54 - 3.79(m, 4H), 3.26(s, 1H), 3.06(s, 1H), 2.66(s, 3H), 2.63 - 2.54(m, 3H), 2.55(s, 2H), 2.20 - 2.13(m, 1H), 1.93 - 1.83(m, 2H), 1.79 - 1.76(m, 1H), 1.60(m, 2H), 1.58 - 1.45(m, 6H), 1.44 - 1.40(m, 4 H).

[1702] 실시예 26

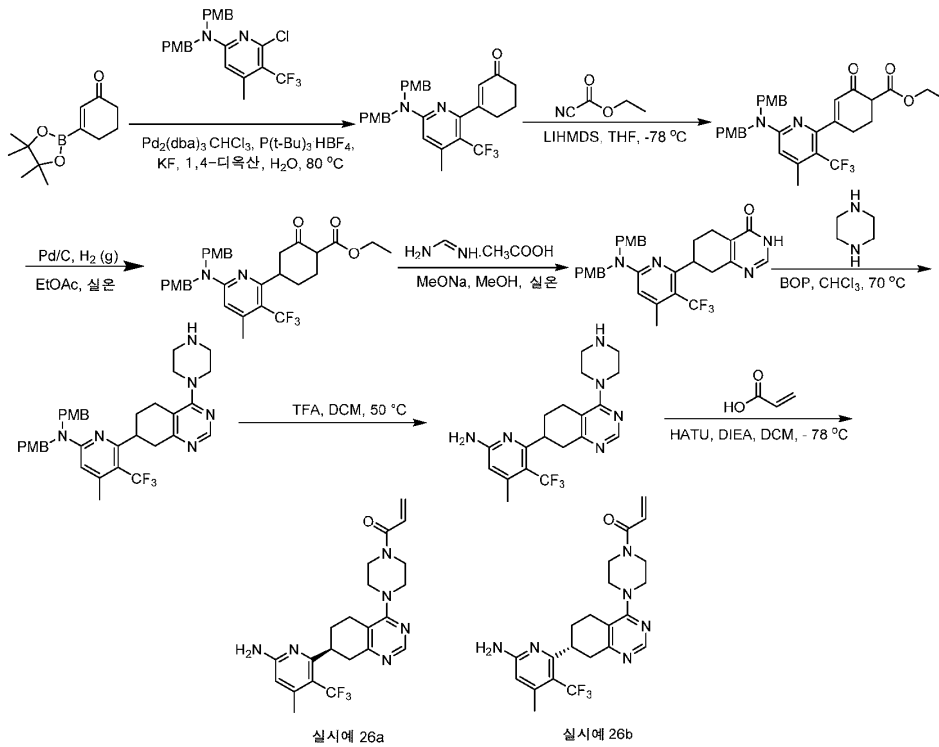


[1703]

[1704] 실시예 26a 실시예 26b

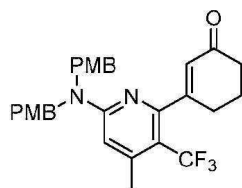
[1705] (S)-1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 26a)

[1706] (R)-1-(4-(7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 26b)



[1707]

[1708] 단계 1: 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]시클로헥스-2-엔-1-온

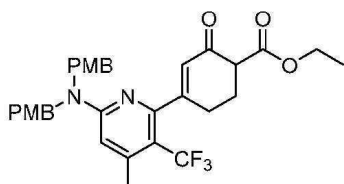


[1709]

[1710] 질소 하에서, 1,4-디옥산(100 mL) 및 물(10 mL) 중의 6-클로로-N,N-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(20.24 g, 44.89 mmol), 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로헥스-2-엔-1-온(4.99 g, 22.45 mmol), 트리스(디벤질리튬아세톤)디팔라듐-클로로포름 부가물(3.48 g, 3.37

mmol), 트리-tert-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트(1.3 g, 4.49 mmol) 및 플루오린화칼륨(2.6 g, 44.89 mmol)의 용액을 80 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(97/3)로 용출시켜 실리카겔 컬럼에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]시클로헥스-2-엔-1-온(5.96 g, 11.32 mmol, 50.4% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 511.2 [M+H]⁺.

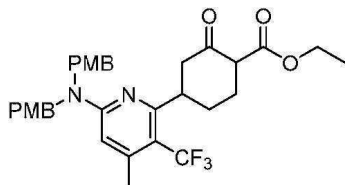
[1711] 단계 2: 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-2-옥소-시클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트



[1712]

[1713] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(50 mL) 중의 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]시클로헥스-2-엔-1-온(2.59 g, 5.06 mmol)의 용액을 1 시간 동안 -78 °C에서 LiHMDS(10.13 mL, 10.13 mmol)에 첨가하였다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(0.75 g, 7.59 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 에탄올로 쉐킷시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(97/3)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-2-옥소-시클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트(2.21 g, 3.63 mmol, 71.8% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 583.2 [M+H]⁺.

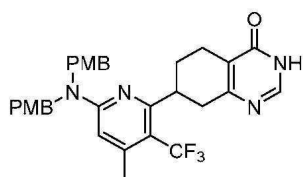
[1714] 단계 3: 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



[1715]

[1716] 수소 하에서, 에틸 아세테이트(50 mL) 중의 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-2-옥소-시클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트(2.95 g, 5.06 mmol) 및 Pd/C(0.30 g, 2.84 mmol)의 용액을 25 °C에서 5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축시켜 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(2.7 g, 4.61 mmol, 91.1% 수율)를 백색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 585.2 [M+H]⁺.

[1717] 단계 4: 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온

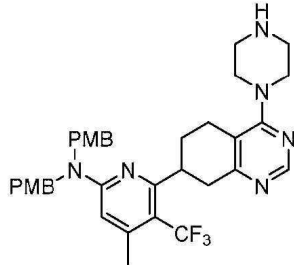


[1718]

[1719] 메탄올(50 mL) 중의 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(2.95 g, 5.04 mmol), 포름아미디늄아세테이트(3.15 g, 30.26 mmol) 및 소듐 메탄올레이트(2.72 g, 50.43 mmol)의 용액을 25 °C에서 5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을

진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(93/7)로 용출시켜 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(1.51 g, 2.68 mmol, 53.1% 수율)을 백색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 565.2 $[M+H]^+$.

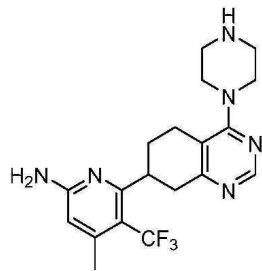
[1720] 단계 5: *N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-6-(4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[1721]

[1722] 클로로포름(30 mL) 중의 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(0.99 g, 1.74 mmol), 피페라진(3.01 g, 34.89 mmol) 및 BOP(1.54 g, 3.49 mmol)의 용액을 70 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 물/아세트니트릴(65/35)로 용출시켜서 역상 컬럼으로 정제하여 *N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-6-(4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(0.46 g, 0.72 mmol, 41.3% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 633.3 $[M+H]^+$.

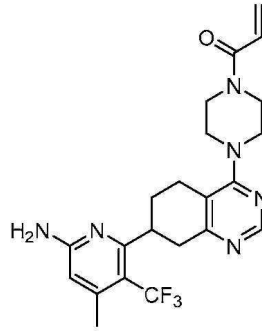
[1723] 단계 6: 4-메틸-6-(4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[1724]

[1725] 트리플루오로아세트산(10 mL, 134.65 mmol) 중의 *N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-6-(4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(651 mg, 1.03 mmol)의 용액을 50 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄으로 희석시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민으로 pH 9로 조정하였다. 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 물/아세트니트릴(62/38)로 용출시켜서 역상 컬럼으로 정제하여 4-메틸-6-(4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(191 mg, 0.49 mmol, 47.5% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 393 $[M+H]^+$.

[1726] 단계 7: 1-[4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

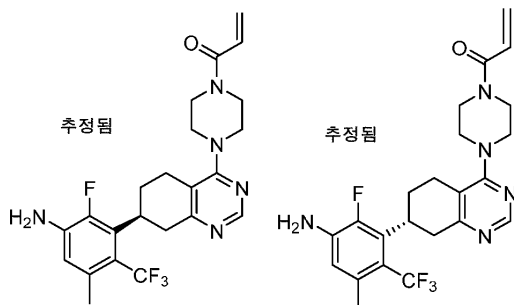


[1727]

[1728] 디클로로메탄(5 mL) 중의 아크릴산(0.19 g, 2.57 mmol), HATU(0.98 g, 2.57 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.13 g, 1.03 mmol)의 용액을 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 이 용액을 25 °C에서 디클로로메탄(5 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(5 mL) 중의 4-메틸-6-(4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(0.19 g, 0.49 mmol)의 용액에 첨가하고, 결과적으로 얻은 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 물로 쉐킷시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 유기 층을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(93/7)로 용출시켜 실리카겔 에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 120 mg의 조 생성물을 제공하였다. 그 다음, 조 생성물을 추가로 다음 조건으로 Prep-HPLC로 정제하여 1-[4-[7-[6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(68.8 mg, 0.15 mmol, 30.6% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. Prep-HPLC 조건: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼 30 X150mm 5um; 이동상 A: 물(10mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유속: 25 mL/min; 구배: 7 분 이내에 28% B부터 52% B까지; 254220 nm; Rt: 5.85 min.

[1729] **실시예 26:** ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) 8.47(s, 1H), 6.83(dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.49(s, 2H), 6.22(s, 1H), 6.15(dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.72(dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.82 - 3.68(m, 2H), 3.67 - 3.54(m, 2H), 3.49 - 3.40(m, 3H), 3.32 - 3.16(m, 3H), 2.85 - 2.75(m, 2H), 2.65 - 2.56(m, 1H), 2.29(s, 3H), 1.92(d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.80 - 1.65(m, 1H). LCMS(ESI, *m/z*): 447.2 [M+H]⁺.

[1730] **실시예 27a 및 27b**

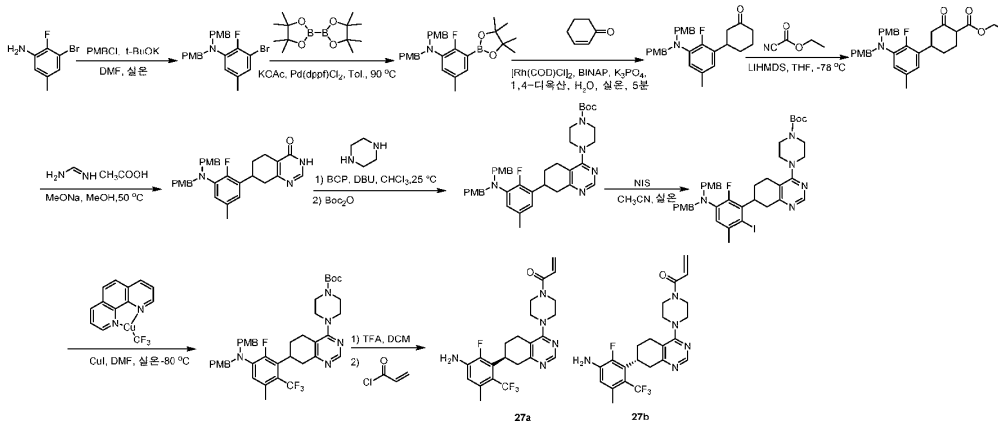


[1731]

[1732] 실시예 27a 실시예 27b

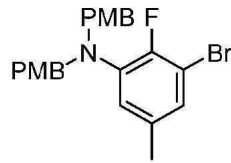
[1733] 1-[4-[(7*S*)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 27a); 및

[1734] 1-[4-[(7*R*)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 27b)



[1735]

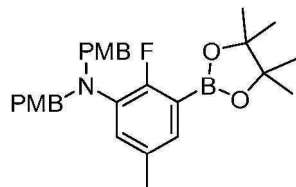
[1736] 단계 1: 3-브로모-2-플루오로-*N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-아닐린



[1737]

[1738] *N,N*-디메틸포름아미드(65 mL) 중의 3-브로모-2-플루오로-5-메틸-아닐린(6.5 g, 31.8 mmol) 및 포타슘 *tert*-부톡사이드(10.7 g, 95.5 mmol)의 용액을 25 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 4-메톡시벤질클로라이드(17.2 mL, 127.4 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 16 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 메탄올 중에 트리투레이팅(tritulating)시키고, 진공 여과하여 3-브로모-2-플루오로-*N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-아닐린(9 g, 20.25 mmol, 63.6% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 444.1 [M+H]⁺.

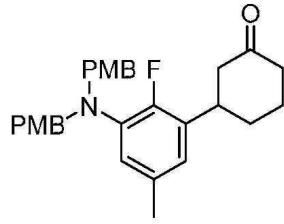
[1739] 단계 2: 2-플루오로-*N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린



[1740]

[1741] 질소 하에서, 톨루엔(90 mL) 중의 비스(피나콜라토)디보론(15.4 g, 60.7 mmol), 3-브로모-2-플루오로-*N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-아닐린(9.0 g, 20.2 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)(1.48 g, 2.0 mmol) 및 아세트산칼륨(3.9 g, 40.5 mmol)의 용액을 90 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄으로 용해시키고 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-플루오로-*N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(9 g, 14.6 mmol, 72.3% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 492.3 [M+H]⁺.

[1742] 단계 3: 3-[3-비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-페닐]시클로헥사논



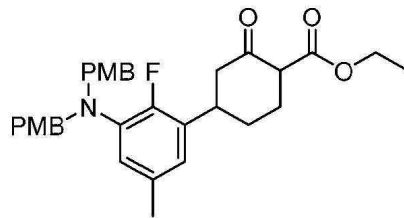
[1743]

[1744]

질소 하에서, 1,4-디옥산(180 mL) 및 물(36 mL) 중의 2-시클로헥센-1-온(8.8 g, 91.58 mmol), 2-플루오로-*N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(9.0 g, 18.3 mmol), 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(902.9 mg, 1.8 mmol), BINAP(2.28 g, 3.6 mmol) 및 인산칼륨(11.64 g, 54.9 mmol)의 용액을 30 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄으로 용해시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-페닐]시클로헥사논(5.5 g, 11.9 mmol, 65.1% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 462.3 [M+H]⁺.

[1745]

단계 4: 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-페닐]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



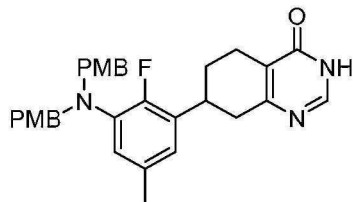
[1746]

[1747]

질소 하에서, 테트라히드로푸란(45 mL) 중의 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-페닐]시클로헥사논(4.5 g, 9.7 mmol)의 용액 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1 M)(29.0 mL, 29.2 mmol)를 -78 °C에서 첨가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 -78 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(2.8 g, 28.6 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀘칭시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물은 정제 없이 바로 다음 단계에 사용될 것이다. LCMS(ESI, m/z): 534.3 [M+H]⁺

[1748]

단계 5: 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-페닐]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온



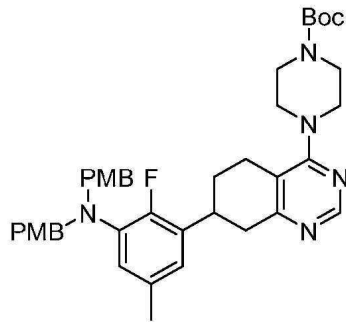
[1749]

[1750]

메탄올(100 mL) 중의 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-페닐]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(10.0 g, 18.7 mmol), 포름아미딘 아세테이트(11.6 g, 112.44 mmol) 및 소듐 메탄올레이트(10.8 g, 187.4 mmol)의 용액을 50 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 포화 염화암모늄 용액으로 pH 8로 조정하고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-페닐]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(5 g, 9.7 mmol, 51.9% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z):

514.2 [M+H]⁺.

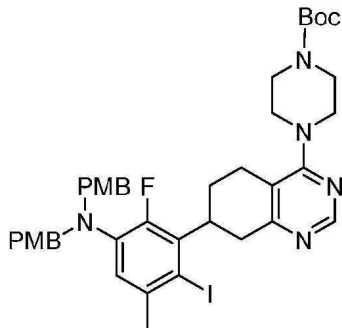
[1751] 단계 6: *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트



[1752]

[1753] 클로로포름(150 mL) 중의 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-페닐]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(5.0 g, 9.7 mmol), 피페라진(8.3 g, 97.3 mmol), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(8g, 18.8 mmol) 및 DBU(4.4 g, 29.2 mmol)의 용액을 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 디-*tert*-부틸디카르보네이트(53.1 g, 243.3 mmol)를 첨가하고, 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 그 다음, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(4/6)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(4 g, 5.8 mmol, 60.3% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 682.4 [M+H]⁺

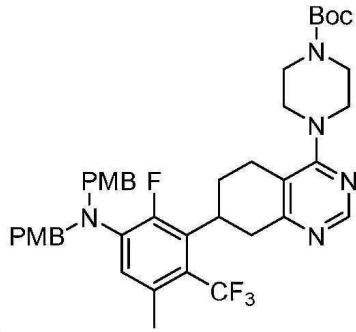
[1754] 단계 7: *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸-페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트



[1755]

[1756] 아세트니트릴(10 mL) 중의 *N*-아이오도숙신이미드(0.49 g, 2.2 mmol) 및 *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(1.0 g, 1.4 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 아세트니트릴/물(9/1)로 용출시켜 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸-페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(500 mg, 0.6 mmol, 42.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 808.3 [M+H]⁺

[1757] 단계 8: *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트



[1758]

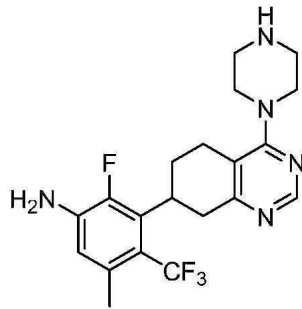
[1759]

질소 하에서, *N,N*-디메틸포름아미드(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-아이오도-5-메틸-페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(500 mg, 0.62 mmol), (1,10-페난트롤린)(트리플루오로메틸)구리(I)(1.93 g, 6.2 mmol), 아이오딘화제일구리(2.34 g, 12.3 mmol)의 용액을 80 °C에서 16 시간 동안. 완료 후, 여과로 여액을 모으고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(7/3)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(280 mg, 0.26 mmol, 42.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

LCMS(ESI, m/z): 750.3 [M+H]⁺

[1760]

단계 9a: 2-플루오로-5-메틸-3-(4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린



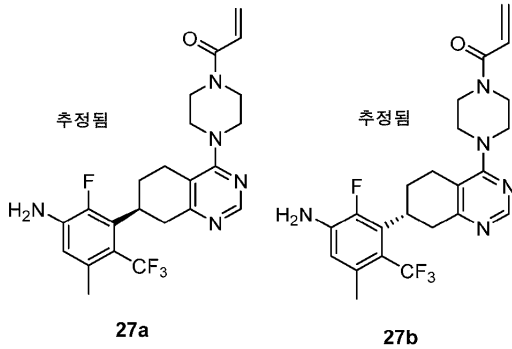
[1761]

[1762]

디클로로메탄(3 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(260.0 mg, 0.35 mmol) 및 트리플루오로아세트산(0.5 mL, 6.73 mmol)의 용액을 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켜서 조 생성물(150 mg, 90% 순도)을 제공하였고, 이 조 생성물을 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LCMS(ESI, m/z): 410.2 [M+H]⁺

[1763]

단계 9b: 1-[4-[(7*S*)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 27a) 및 1-[4-[(7*R*)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 27b)



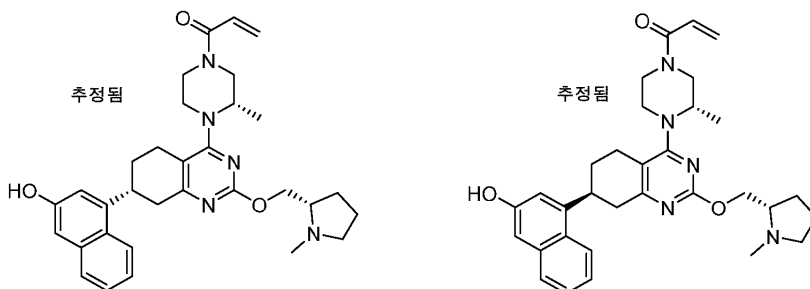
[1764]

[1765] 디클로로메탄(5 mL) 중의 2-플루오로-5-메틸-3-(4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린(150.0 mg, 90% 순도) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(141.7 mg, 1.1 mmol)의 용액을 -78 °C에서 3 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 아크릴로일 클로라이드(33.1 mg, 0.3 mmol)를 첨가하고 -78 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 70 mg의 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 26 mg의 백색 고체를 얻었다. 생성물을 다음 조건(컬럼: CHIRALPAK IA, 2*25cm, 5µm; 이동상 A: MTBE(10mM NH₃-MeOH)--HPLC--이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 15 mL/min; 구배: 15 분 이내에 10 B부터 10 B까지; 254/220 nm)으로 키랄-Prep-HPLC로 추가로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 표제 화합물의 입체화학을 임의로 지정하였다.

[1766] **실시예 27a:** 1-[4-[(7S)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(9 mg, 0.019 mmol, 5.3% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8.48(s, 1H), 6.83(dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.56(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.14(dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.79(s, 2H), 5.72(dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 3.85 - 3.68(m, 2H), 3.61(s, 2H), 3.53 - 3.43(m, 2H), 3.40 - 3.35(m, 1H), 3.31 - 3.21(m, 2H), 3.1 - 2.98(m, 1H), 2.96 - 2.89(m, 1H), 2.80 - 2.70(m, 1H), 2.64(d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.29(s, 3H), 2.09 - 1.90(m, 2H). LCMS(ESI, *m/z*): 464.2 [M+]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IA-3, 4.6*50mm, 3µm; 254 nm에서 검출됨; MtBE(0.1%DEA):EtOH=90:10; 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 1.296 min;(빠른 피크).

[1767] **실시예 27b:** 1-[4-[(7R)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(6.8 mg, 0.014 mmol, 4% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8.49(s, 1H), 6.83(dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.56(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.14(dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.79(s, 2H), 5.72(dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 3.85 - 3.75(m, 2H), 3.61 - 3.45(m, 4H), 3.40 - 3.35(m, 1H), 3.30 - 3.20(m, 2H), 3.11 - 2.98(m, 1H), 2.95 - 2.85(m, 1H), 2.82 - 2.70(m, 1H), 2.69 - 2.59(m, 1H), 2.30(m, 3H), 2.10 - 1.90(m, 2H). LCMS(ESI, *m/z*): 464.2 [M+]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IA-3, 4.6*50mm, 3µm; 254 nm에서 검출됨; MtBE(0.1%DEA):EtOH = 90:10; 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 1.825 min;(느린 피크).

[1768] **실시예 28a 및 28b**

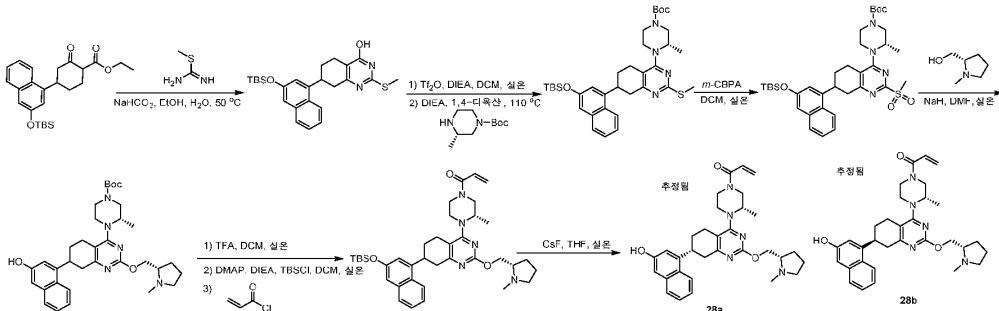


[1769]

[1770]

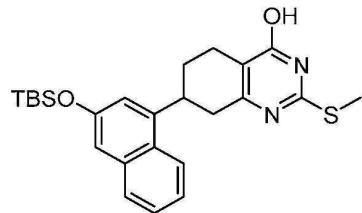
[1771] 1-[(3S)-4-[(7R)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 28a); 및

[1772] 1-[(3S)-4-[(7S)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 28b)



[1773]

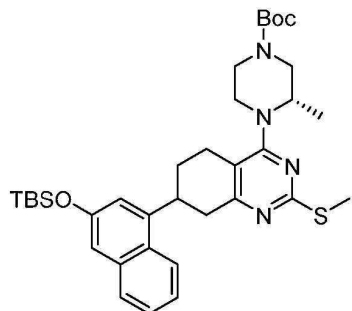
[1774] 단계 1: 7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올



[1775]

[1776] 에탄올(120 mL) 및 물(25 mL) 중의 에틸 4-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(10.0 g, 23.4 mmol), 2-메틸-2-티오슈도우레아 술페이트(65.25 g, 234.4 mmol) 및 중탄산나트륨(39.38 g, 468.8 mmol)의 용액을 50 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(97/3)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(5 g, 11.0 mmol, 47.1% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 453.2 [M+H]⁺.

[1777] 단계 2: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트

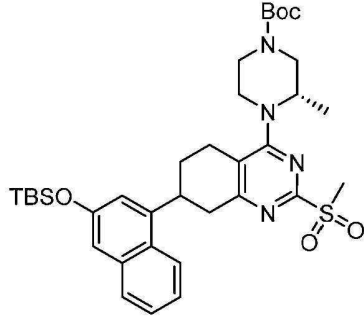


[1778]

[1779] 디클로로메탄(20 mL) 중의 7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(2.0 g, 4.4 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(2.84 g, 22.0 mmol)의 용액을 25 °C에서 3 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 트리플루오로메탄술포닉 안하이드라이드(2.49 g, 8.8 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 감압 하에서 농축시키고, 1,4-디옥산(30 mL)에 용해시켰다. 그 다음, *N,N*-디이소프로필에틸아민(4.41 g, 34.2 mmol) 및 *tert*-부틸 (3S)-3-메틸-1-피페라진카르복실레이트(1.37 g, 6.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 110 °C에서 16 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 헥산/에틸 아세테이트(7/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술파닐-

5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.8 g, 2.8 mmol, 63.6% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 635.3 [M+H]⁺.

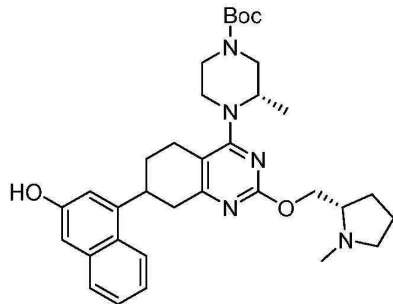
[1780] 단계 3: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



[1781]

[1782] 디클로로메탄(20 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(2.0 g, 3.1 mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산(1.6 g, 9.4 mmol)의 용액을 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 포화 아황산나트륨 용액으로 키텅시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.5 g, 2.2 mmol, 71% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 667.3 [M+H]⁺.

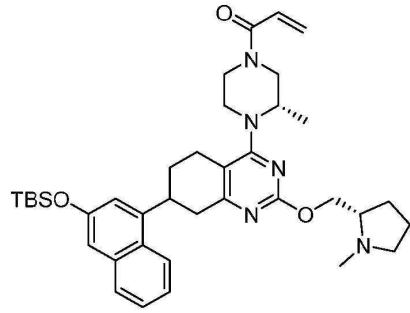
[1783] 단계 4: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[2-(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



[1784]

[1785] *N,N*-디메틸포름아미드(20 mL) 중의 *N*-메틸-1-프롤리놀(1.72 g, 14.9 mmol)의 용액을 25 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 수소화나트륨(479.8 mg, 11.99 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)을 첨가하고, 0 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(2.0 g, 3 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 포화 염화암모늄 용액으로 pH 8로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[2-(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1 g, 1.7 mmol, 56.7% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 588.3 [M+H]⁺.

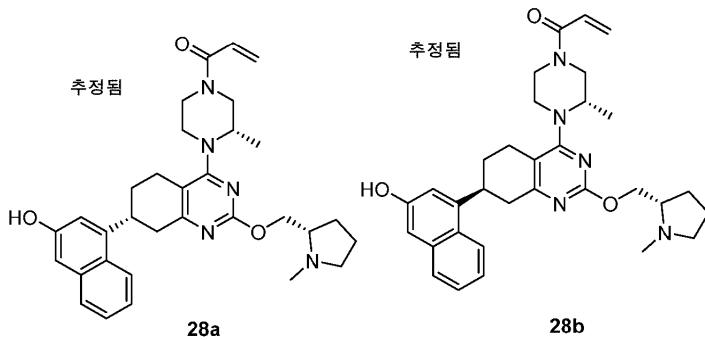
[1786] 단계 5: 1-[(3*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[2-(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[1787]

[1788] 디클로로메탄(15 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카복실레이트(1.3 g, 2.2 mmol) 및 트리플루오로아세트산(3 mL, 39.4 mmol)의 용액을 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 감압 하에서 농축시키고, 디클로로메탄(20 mL)에 용해시켰다. 그 다음, *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.4 g, 11 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(268 mg, 2.2 mmol)을 첨가하고, 이 계를 25 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(663.0 mg, 4.4 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 아크릴로일 클로라이드(198 mg, 2.2 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-[(3*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(300 mg, 0.4 mmol, 18.2% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 656.4 [M+H]⁺.

[1789] 단계 6: 1-[(3*S*)-4-[(7*R*)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 28a) 및 1-[(3*S*)-4-[(7*S*)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 28b)



[1790]

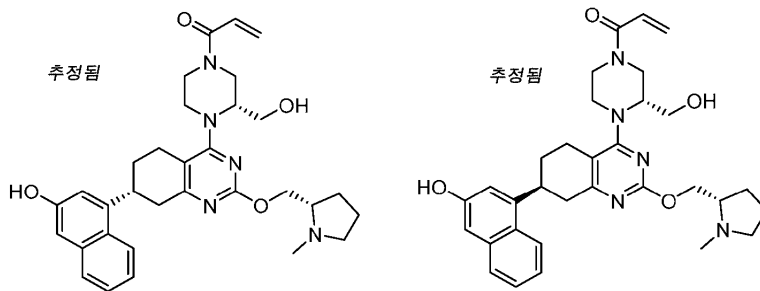
[1791] 테트라히드로푸란(10 mL) 중의 1-[(3*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(700.0mg, 1.07mmol) 및 플루오린화세슘(648.8 mg, 4.2 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층을 모으고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 조 고체를 제공하였다. 조 생성물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼 19 X 150mm 5um; 이동상 A: 물(10MMOL/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 분 이내에 30% B부터 48% B까지; 254 nm; Rt: 6.5 min으로 Prep-HPLC로 정제하여 150 mg의 백색 고체를 제공하였다. 생성물을 추가로 다음 조건: 컬럼, CHIRALPAK IA-3, 0.46*5 cm; 3 um; 이동상:(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH = 50:50; 검출기, UV 254 nm로 키랄-Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

[1792] 실시예 28a: 1-[(3*S*)-4-[(7*R*)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(42.9 mg, 0.079 mmol, 7.4% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.68(s, 1H), 8.08(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.77 - 7.63(m, 1H), 7.40(t, *J* =

7.4 Hz, 1H), 7.30(t, $J = 7.2$, Hz, 1H), 7.01(s, 2H), 6.94 - 6.76(m, 1H), 6.21 - 6.12(m, 1H), 5.72(dd, $J = 10.3$, 2.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.00(m, 5H), 3.94 - 3.81(m, 2H), 3.65 - 3.42(m, 2H), 3.31 - 3.18(m, 1H), 3.08(dd, $J = 18.1$, 5.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.84(m, 3H), 2.83 - 2.72(m, 1H), 2.63 - 2.53(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.20 - 2.07(m, 2H), 1.96 - 1.77(m, 2H), 1.72 - 1.55(m, 3H), 1.02 - 0.98(m, 3H). LCMS(ESI, m/z): 542.3 $[M+H]^+$. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IA-3, 4.6*50mm, 3 μ m; 254 nm에서 검출됨; MtBE(0.1%DEA):EtOH = 90:10; 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 1.350 min(느린 피크).

[1793] **실시예 28b:** 1-[(3S)-4-[(7S)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(42.3 mg, 0.078 mmol, 7.3% 수율, 백색 고체). 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.67(s, 1H), 8.07(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.71(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.40(t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.30(t, $J = 7.2$, Hz, 1H), 7.04 - 6.97(m, 2H), 6.93 - 6.75(m, 1H), 6.23 - 6.12(m, 1H), 5.73(dd, $J = 10.4$, 2.4 Hz, 1H), 4.42 - 3.99(m, 5H), 3.93 - 3.79(m, 3H), 3.52 - 3.36(m, 1H), 3.25 - 3.00(m, 3H), 2.99 - 2.83(m, 3H), 2.83 - 2.71(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.20 - 2.07(m, 2H), 1.99 - 1.78(m, 2H), 1.73 - 1.53(m, 3H), 1.28 - 1.18(m, 3H). LCMS(ESI, m/z): 542.3 $[M+H]^+$. LCMS(ESI, m/z): 542.3 $[M+H]^+$. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IA-3, 4.6*50mm, 3 μ m; 254 nm에서 검출됨;(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH = 50:50, 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 0.983 min;(빠른 피크).

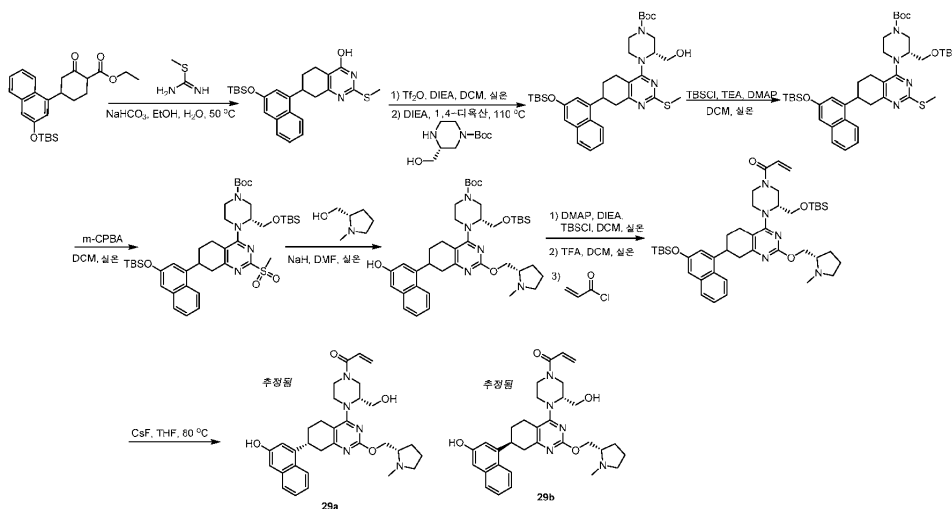
[1794] **실시예 29a 및 29b**



[1795] 실시예 29a 및 실시예 29b

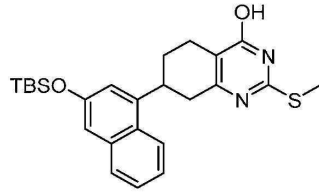
[1796] 1-[(3R)-3-(히드록시메틸)-4-[(7R)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 29a); 및

[1797] 1-[(3R)-3-(히드록시메틸)-4-[(7S)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 29b)



[1798]

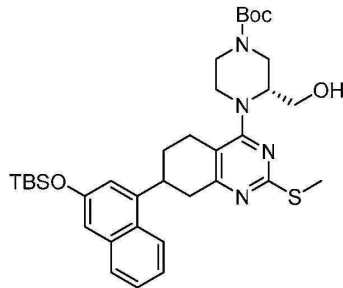
[1799] 단계 1: 7-[3-*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올



[1800]

[1801] 에탄올(120 mL) 및 물(25 mL) 중의 에틸 4-[3-[(*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-옥소-시클로hex산카르복실레이트(10.0 g, 23.4 mmol), 2-메틸-2-티오슈도우레아 황산염(65.25 g, 234.4 mmol) 및 중탄산나트륨(39.38 g, 468.8 mmol)의 용액을 50 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(97/3)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[3-[(*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸)-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(5 g, 11.0 mmol, 47.1% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 453.2 [M+H]⁺.

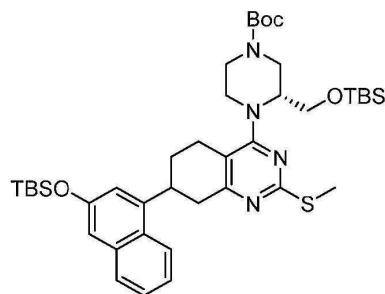
[1802] 단계 2: *tert*-부틸 (3*R*)-4-[7-[3-[(*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸)-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트



[1803]

[1804] 디클로로메탄(50 mL) 중의 7-[3-[(*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸)-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(5.0 g, 11.05 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(7.17 g, 55.2 mmol)의 용액을 25 °C에서 3 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 트리플루오로메탄술포닉 안하이드라이드(6.2 g, 22.1 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 감압 하에서 농축시키고, 1,4-디옥산(75 mL)에 용해시켰다. 그 다음, *N,N*-디이소프로필에틸아민(11.0 g, 85.5 mmol) 및 (*R*)-4-*n*-Boc-2-히드록시메틸-피페라진(3.7 g, 17.1 mmol)을 첨가하고, 110 °C에서 16 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 헥산/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*R*)-4-[7-[3-[(*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸)-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(4 g, 6.1 mmol, 71.9% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 651.3 [M+H]⁺.

[1805] 단계 3: *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-[7-[3-[(*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸)-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트

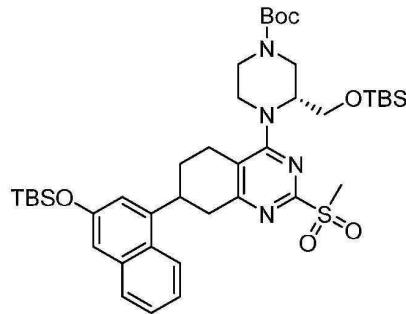


[1806]

[1807] 디클로로메탄(40 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*R*)-4-[7-[3-[(*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸)-2-메틸술팜닐-

5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(4.0g, 6.14mmol), 4-디메틸아미노피리딘(749.6 mg, 6.14 mmol) 및 트리에틸아민(1.8 g, 18.43mmol)의 용액을 25 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(1.8 g, 12.29mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(4.2 g, 5.5 mmol, 89.3% 수율)를 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 765.4 [M+H]⁺.

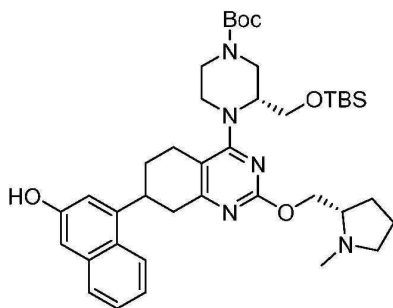
[1808] 단계 4: *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트



[1809]

[1810] 디클로로메탄(40 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(4.0 g, 5.2 mmol) 및 3-클로로피콕시벤조산(2.7 g, 15.6 mmol)의 용액을 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 헥산/에틸 아세테이트(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(2.3 g, 2.8 mmol, 55.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 797.4 [M+H]⁺.

[1811] 단계 5: *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[2-(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트

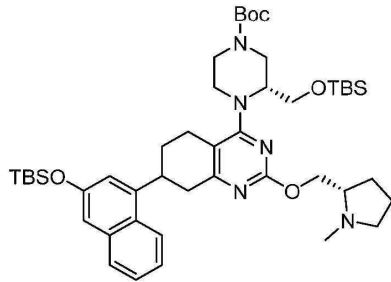


[1812]

[1813] *N,N*-디메틸포름아미드(20 mL) 중의 *N*-메틸-1-프롤리놀(1.44 g, 12.5 mmol)의 용액을 25 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 수소화나트륨(401.4 mg, 10.0 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)을 첨가하고, 0 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(2.0 g, 2.5 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 포화 염화암모늄 용액으로 pH 8로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[2-(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(1.3

g, 1.8 mmol, 72.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 718.4 $[M+H]^+$.

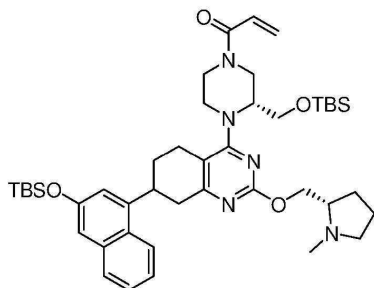
[1814] 단계 6a: *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트



[1815]

[1816] 디클로로메탄(4 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(400.0 mg, 0.5 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(215.6 mg, 1.67 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(67.9 mg, 0.5 mmol)의 용액을 25 °C에서 3 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(167.1 mg, 1.1 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(20:1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(400 mg, 0.5 mmol, 86.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 832.5 $[M+H]^+$.

[1817] 단계 6b: 1-[(3*R*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

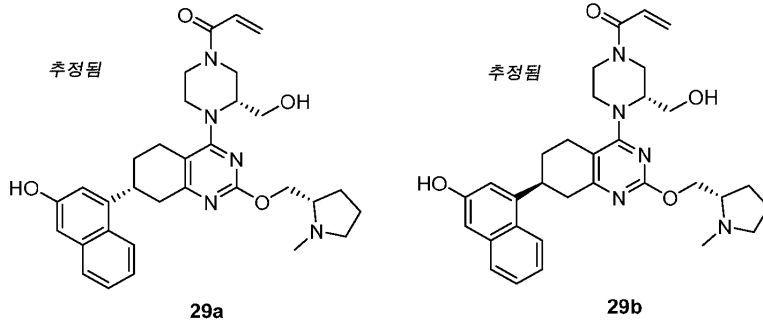


[1818]

[1819] 디클로로메탄(8 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(400.0 mg, 0.4 mmol) 및 트리플루오로아세트산(164.3 mg, 1.4 mmol)의 용액을 25 °C에서 4 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 감압 하에서 농축시키고, 디클로로메탄(5 mL)에 용해시켰다. 그 다음, *N,N*-디이소프로필에틸아민(264.2 mg, 2.0 mmol)을 첨가하고, 25 °C에서 3 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 아크릴로일 클로라이드(37.0 mg, 0.4 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-[(3*R*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(200 mg, 0.25 mmol, 62.1% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 786.5 $[M+H]^+$.

[1820] 단계 7: 1-[(3*R*)-3-(히드록시메틸)-4-[(7*R*)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 29a) 및 1-[(3*R*)-3-(히드록시메틸)-4-[(7*S*)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-

4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 29b)



[1821]

[1822]

테트라히드로푸란(10 mL) 중의 1-[(3R)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-[7-[3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(200.0 mg, 0.2 mmol) 및 플루오린화세슘(199.1 mg, 0.76 mmol)의 용액을 80 °C에서 24 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 여과 후에 여액을 감압 하에서 농축시켜 120 mg의 조 고체를 제공하였다. 생성물을 추가로 다음 조건(컬럼: XBridge Prep Phenyl OBD 컬럼, 5µm, 19*250 mm; 이동상 A: 물(10MMOL/L NH4HCO3+0.1%NH3.H2O), 이동상 B: ACN; 유속: 25 mL/min; 구배: 10 분 이내에 31 B부터 49 B까지; 254 220 nm)으로 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

[1823]

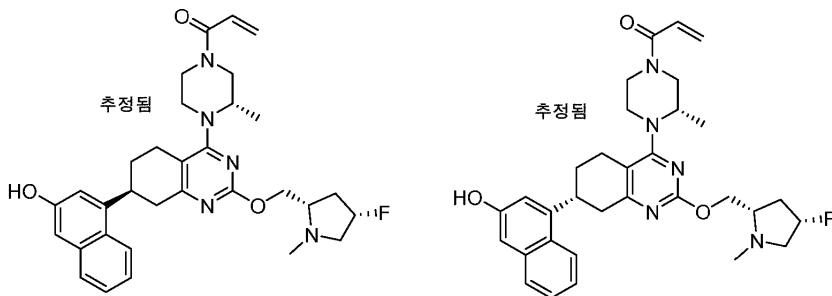
실시예 29a: 1-[(3R)-3-(히드록시메틸)-4-[(7R)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(1.7 mg, 0.003 mmol, 1.2% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.67(s, 1H), 8.06(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.71(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.20(m, 2H), 7.02(s, 2H), 6.95 - 6.70(m, 1H), 6.15(d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.72(d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.51(m, 1H), 4.50 - 4.31(m, 1H), 4.29 - 4.18(m, 2H), 4.17 - 3.92(m, 2H), 3.91 - 3.73(m, 2H), 3.66(d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.15 - 3.00(m, 2H), 2.99 - 2.88(m, 3H), 2.85 - 2.77(m, 2H), 2.63 - 2.60(m, 1H), 2.41 - 2.31(m, 4H), 2.25 - 2.07(m, 3H), 2.02 - 1.90(m, 1H), 1.89 - 1.75(m, 1H), 1.73 - 1.55(m, 3H). LCMS(ESI, *m/z*): 558.3 [M+H]⁺.

[1824]

실시예 29b: 1-[(3R)-3-(히드록시메틸)-4-[(7S)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(4 mg, 0.007 mmol, 2.8% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.66(s, 1H), 8.06(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.70(dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.35(m, 1H), 7.34 - 7.26(m, 1H), 7.04 - 6.96(m, 2H), 6.89 - 6.72(m, 1H), 6.14(dd, *J* = 17.0, 2.4 Hz, 1H), 5.71(dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.07 - 4.76(m, 1H), 4.47 - 4.22(m, 3H), 4.19 - 4.02(m, 2H), 4.00 - 3.76(m, 3H), 3.75 - 3.54(m, 2H), 3.20 - 2.72(m, 7H), 2.35(s, 3H), 2.25 - 2.06(m, 2H), 2.00 - 1.88(m, 2H), 1.86 - 1.76(m, 1H), 1.74 - 1.53(m, 3H). LCMS(ESI, *m/z*): 558.3 [M+H]⁺.

[1825]

실시예 30a 및 30b



[1826]

[1827]

실시예 30a 실시예 30b

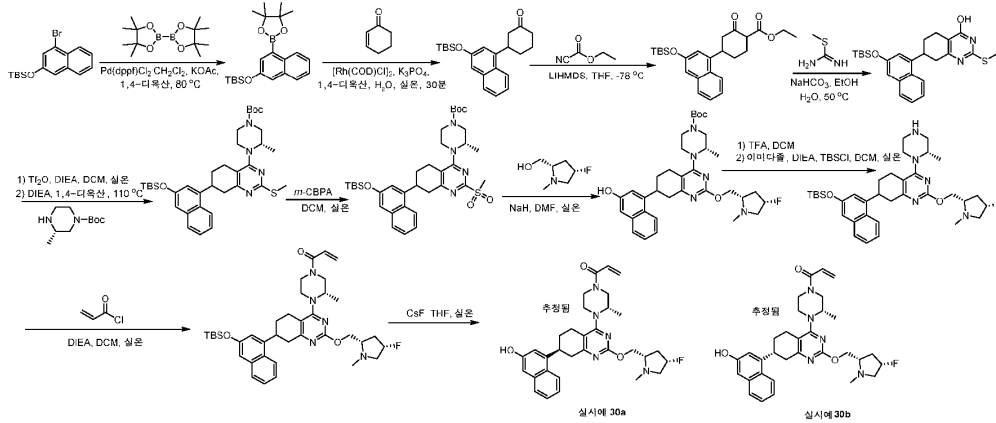
[1828]

1-[(3S)-4-[(7S)-2-[[2S,4S)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테

트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 30a); 및

[1829]

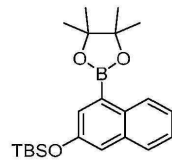
1-[(3S)-4-[(7R)-2-[[2S,4S)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 30b)



[1830]

[1831]

단계 1: *tert*-부틸-디메틸-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-나프틸]옥시]실란



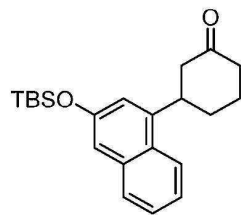
[1832]

[1833]

질소 하에서, 1,4-디옥산(200 mL) 중의 (4-브로모-2-나프틸)옥시-*tert*-부틸-디메틸-실란(20.0 g, 59.2 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(45 g, 177.8 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물(4.9 g, 5.9 mmol) 및 아세트산칼륨(17.4 g, 177.8 mmol)의 용액을 80 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층을 모으고, 염수로 세척하였다. 그 다음, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 헥산/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸-디메틸-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-나프틸]옥시]실란(18 g, 46.8 mmol, 79% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 385.2 [M+H]⁺.

[1834]

단계 2: 3-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]시클로헥사논



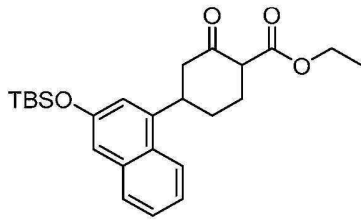
[1835]

[1836]

질소 하에서, 1,4-디옥산(100 mL) 및 물(20 mL) 중의 2-시클로헥센-1-온(12.5g, 130.08mmol), *tert*-부틸-디메틸-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-나프틸]옥시]실란(10.0 g, 26.0 mmol), 인산칼륨(16.55 g, 78.0 mmol) 및 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(1.28 g, 2.6 mmol)의 용액을 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기 층을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 헥산/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]시클로헥사논(8 g, 22.5 mmol, 86.7% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 355.2 [M+H]⁺.

[1837]

단계 3: 에틸 4-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



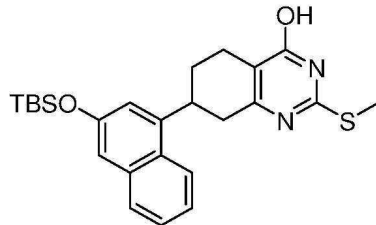
[1838]

[1839]

질소 하에서, 테트라히드로푸란(100 mL) 중의 3-[3-*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]시클로헥사논(10.0 g, 28.2 mmol)의 용액을 -78 °C에서 2 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1 M)(84 mL, 84.6 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(4.19 g, 42.3 mmol)를 첨가하고 -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 반응을 물로 킨칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 헥산/에틸 아세테이트(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-[3-*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(7 g, 16.4 mmol, 58.2% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 427.2 [M+H]⁺.

[1840]

단계 4: 7-[3-*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올



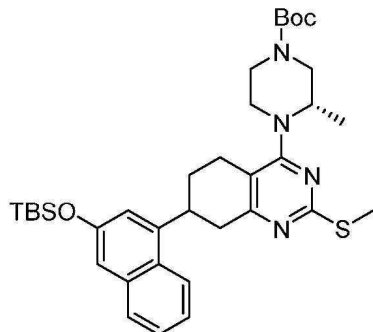
[1841]

[1842]

에탄올(120 mL) 및 물(25 mL) 중의 에틸 4-[3-*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(10.0 g, 23.4 mmol), 2-메틸-2-티오슈도우레아 술페이트(65.25 g, 234.4 mmol) 및 중탄산나트륨(39.3 g, 468.8 mmol)의 용액을 50 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(97/3)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[3-*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(5 g, 11.0 mmol, 47.1% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 453.2 [M+H]⁺.

[1843]

단계 5: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[3-*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



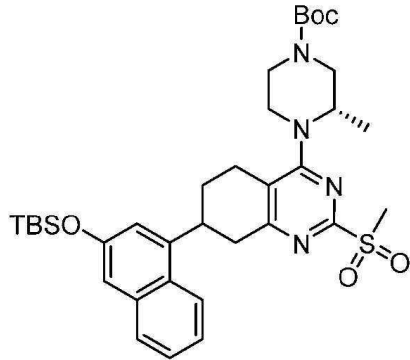
[1844]

[1845]

디클로로메탄(20 mL) 중의 7-[3-*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(2.0 g, 4.4 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(2.8 g, 22.0 mmol)의 용액을 25 °C에서 3 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 트리플루오로메탄술포닉 안하이드라이드(2.49 g, 8.8 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 감압 하에서 농축시켰다. 그 다음, 1,4-디옥산(30 mL) 중의 잔분, *N,N*-디이소프로필에틸아민(4.41 g, 34.2 mmol) 및 *tert*-부틸 (3S)-3-메틸-1-피페라진카르복실레이트(1.3 g, 6.8

mmol)를 110 °C에서 16 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 헥산/에틸 아세테이트(7/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.8 g, 2.8 mmol, 63.6% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 635.3 [M+H]⁺.

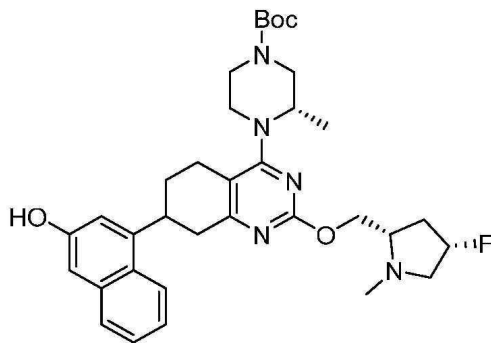
[1846] 단계 6: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



[1847]

[1848] 디클로로메탄(20 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(2.0 g, 3.1 mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산(1.63 g, 9.4 mmol)의 용액을 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 포화 아황산나트륨 용액으로 켄칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.5 g, 2.2 mmol, 71% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 667.3 [M+H]⁺.

[1849] 단계 7: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[2-[[[(2*S*,4*S*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트

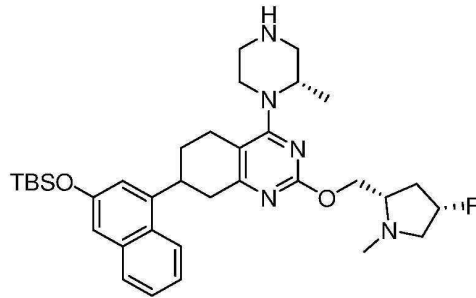


[1850]

[1851] *N,N*-디메틸포름아미드(20 mL) 중의 [[[(2*S*,4*S*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메탄올(2.0 g, 14.99mmol)의 용액을 25 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 수소화나트륨(479.8 mg, 11.9 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)을 첨가하고, 0 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(2.0 g, 3 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 포화 염화암모늄 용액으로 pH 8로 조정하였다. 용매를 에틸 아세테이트로 추출시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[2-[[[(2*S*,4*S*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(500 mg, 0.82 mmol, 27.5% 수율)를 황색 고체로서 제공하

였다. LCMS(ESI, m/z): 606.3 [M+H]⁺

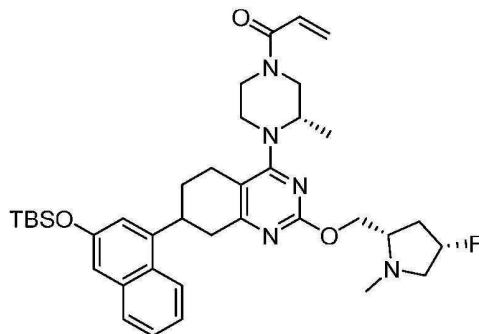
[1852] 단계 8: *tert*-부틸-[[4-[2-[[[(2S,4S)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-2-나프틸]옥시]-디메틸-실란



[1853]

[1854] 디클로로메탄(25 mL) 중의 *tert*-부틸 (3S)-4-[2-[[[(2S,4S)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(500.0 mg, 0.83 mmol) 및 트리플루오로아세트산(1882.0 mg, 16.5 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시키고 디클로로메탄(20 mL)에 용해시켰다. 그 다음, 디클로로메탄(25mL) 중의 이미다졸(168.58mg, 2.48mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(2.1 g, 16.51 mmol)을 25 °C에서 3 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(249.2 mg, 1.65 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 메탄올/물(30:20)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸-[[4-[2-[[[(2S,4S)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-2-나프틸]옥시]-디메틸-실란(360 mg, 0.58 mmol, 70% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 620.3 [M+H]⁺

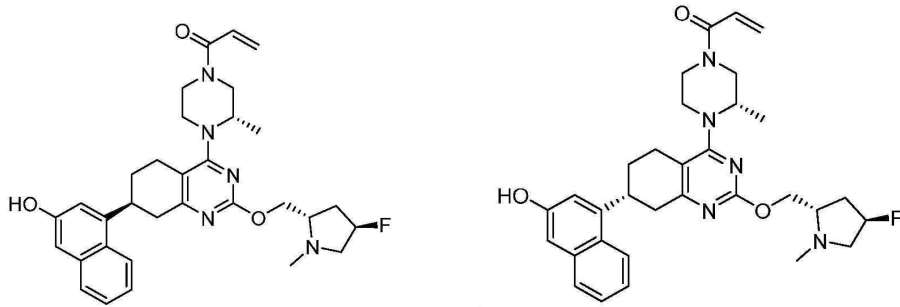
[1855] 단계 9: 1-[(3S)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[[(2S,4S)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[1856]

[1857] 디클로로메탄(9 mL) 중의 *tert*-부틸-[[4-[2-[[[(2S,4S)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-2-나프틸]옥시]-디메틸-실란(360.0 mg, 0.58 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(224.7 mg, 1.74 mmol)의 용액을 25 °C에서 3 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 아크릴로일 클로라이드(63.0 mg, 0.70 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-[(3S)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[[(2S,4S)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(320 mg, 0.47 mmol, 81.8% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 674.3 [M+H]⁺

[1858] 단계 10: 1-[(3S)-4-[(7S)-2-[[[(2S,4S)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 30a) 및 1-[(3S)-4-[(7R)-2-[[[(2S,4S)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로



[1865]

31a 실시예 31b

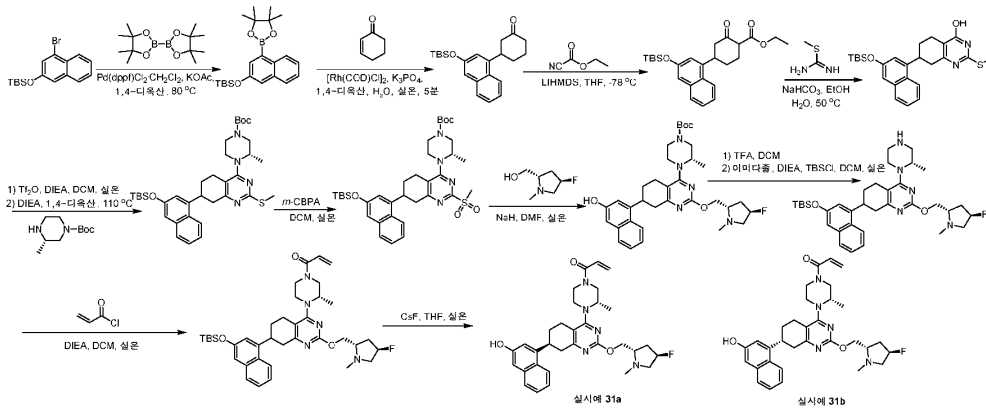
실시예

[1866]

1-[[3S]-4-[[7S]-2-[[[2S,4R]-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 31a); 및

[1867]

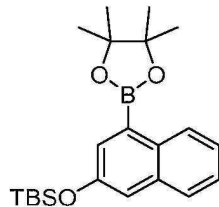
1-[[3S]-4-[[7R]-2-[[[2S,4R]-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 31b)



[1868]

[1869]

단계 1: *tert*-부틸-디메틸-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-나프틸]옥시]실란



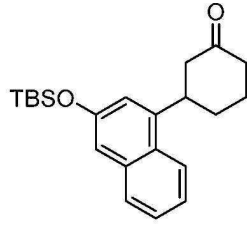
[1870]

[1871]

질소 하에서, 1,4-디옥산(200 mL) 중의 (4-브로모-2-나프틸)옥시-*tert*-부틸-디메틸-실란(20.0 g, 59.2 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(45 g, 177.8 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물(4.9 g, 5.9 mmol) 및 아세트산칼륨(17.4 g, 177.8 mmol)의 용액을 80 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 그 다음, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 헥산/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸-디메틸-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-나프틸]옥시]실란(18 g, 46.8 mmol, 79% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 385.2 [M+H]⁺.

[1872]

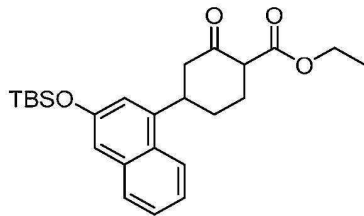
단계 2: 3-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]시클로헥사논



[1873]

[1874] 질소 하에서, 1,4-디옥산(100 mL) 및 물(20 mL) 중의 2-시클로헥센-1-온(12.5g, 130.08mmol), *tert*-부틸-디메틸-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-나프틸]옥시]실란(10.0 g, 26.0 mmol), 인산칼륨(16.55 g, 78.0 mmol) 및 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(1.28 g, 2.6 mmol)의 용액을 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기 층을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 헥산/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]시클로헥사논(8 g, 22.5 mmol, 86.7% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 355.2 [M+H]⁺.

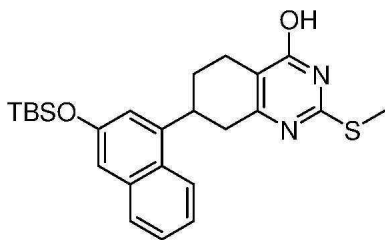
[1875] 단계 3: 에틸 4-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



[1876]

[1877] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(100 mL) 중의 3-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]시클로헥사논(10.0 g, 28.2 mmol)의 용액을 -78 °C에서 2 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1 M)(84 mL, 84.6 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(4.19 g, 42.3 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 쉐킷시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 헥산/에틸 아세테이트(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(7 g, 16.4 mmol, 58.2% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 427.2 [M+H]⁺.

[1878] 단계 4: 7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올

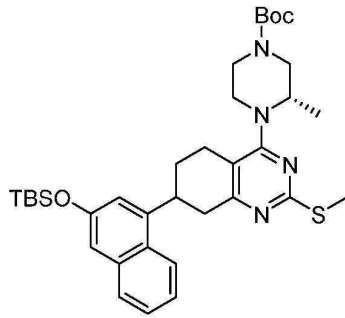


[1879]

[1880] 에탄올(120 mL) 및 물(25 mL) 중의 에틸 4-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(10.0 g, 23.4 mmol), 2-메틸-2-티오슈도우레아 술페이트(65.2 g, 234.4 mmol) 및 중탄산나트륨(39.3 g, 468.8 mmol)의 용액을 50 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(97/3)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(5 g, 11.0 mmol, 47.1% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 453.2 [M+H]⁺.

[1881] 단계 5: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로

퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



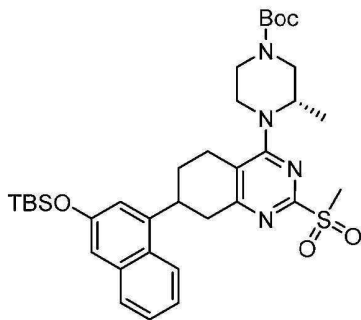
[1882]

[1883]

디클로로메탄(20 mL) 중의 7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(2.0 g, 4.4 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(2.8 g, 22.0 mmol)의 용액을 25 °C에서 3 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 트리플루오로메탄술포닉 안하이드라이드(2.49 g, 8.8 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 감압 하에서 농축시켰다. 그 다음, 1,4-디옥산(30 mL) 중의 잔분, *N,N*-디이소프로필에틸아민(4.41 g, 34.2 mmol) 및 *tert*-부틸 (3*S*)-3-메틸-1-피페라진카르복실레이트(1.37 g, 6.8 mmol)를 110 °C에서 16 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 헥산/에틸 아세테이트(7/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.8 g, 2.8 mmol, 63.6% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 635.3 [M+H]⁺.

[1884]

단계 6: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



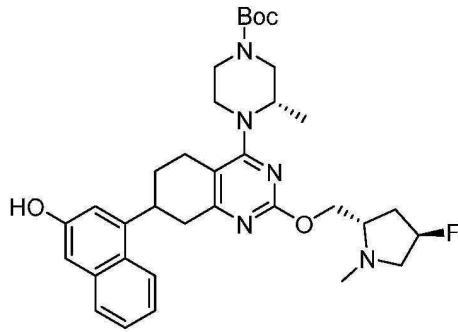
[1885]

[1886]

디클로로메탄(20 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(2.0 g, 3.1 mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산(1.63 g, 9.4 mmol)의 용액을 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 포화 아황산나트륨 용액으로 퀀칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.5 g, 2.2 mmol, 71% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 667.3 [M+H]⁺.

[1887]

단계 7: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



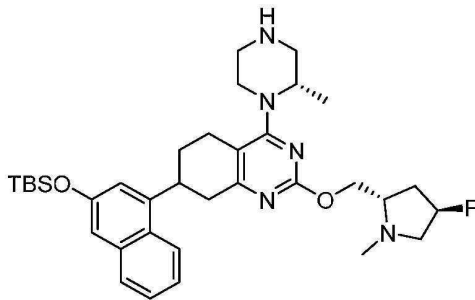
[1888]

[1889]

N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 중의 [(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메탄올(2.0 g, 14.99 mmol)의 용액을 25 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 수소화나트륨(479.8 mg, 11.9 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)을 첨가하고, 0 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(2.0 g, 3 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 포화 염화 암모늄 용액으로 pH 8로 조정하였다. 용매를 에틸 아세테이트로 추출시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(500 mg, 0.82 mmol, 27.5% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 606.3 [M+H]⁺.

[1890]

단계 8: *tert*-부틸-[[4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-2-나프틸]옥시]-디메틸-실란



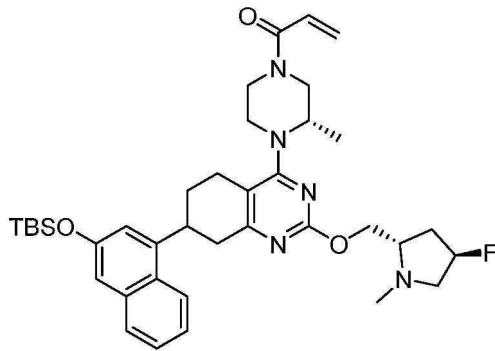
[1891]

[1892]

디클로로메탄(25 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(500.0 mg, 0.83 mmol) 및 트리플루오로아세트산(1.8 g, 16.5 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 디클로로메탄(25 mL) 중의 잔분, 이미다졸(168.5 mg, 2.48 mmol) 및 *N,N*-디소프로필에틸아민(2.1 g, 16.51 mmol)을 25 °C에서 3 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(249.2 mg, 1.65 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 메탄올/물(30/20)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸-[[4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-2-나프틸]옥시]-디메틸-실란(360 mg, 0.58 mmol, 70% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 620.3 [M+H]⁺.

[1893]

단계 9: 1-[(3*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



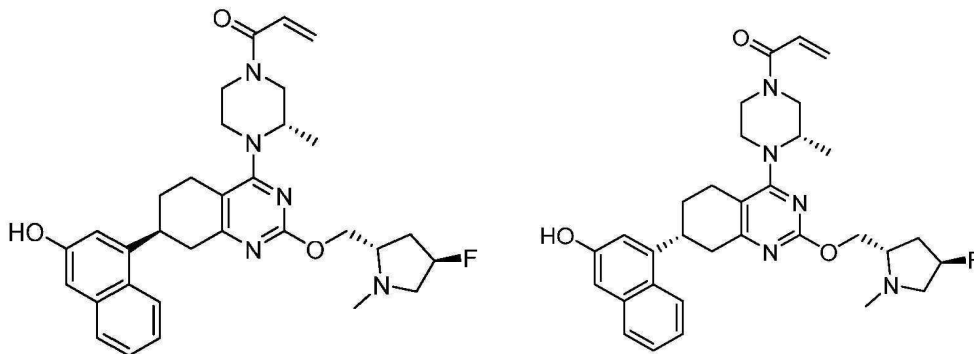
[1894]

[1895]

디클로로메탄(9 mL) 중의 *tert*-부틸-[[4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-2-나프틸]옥시]-디메틸-실란(360.0 mg, 0.58 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(224.7 mg, 1.74 mmol)의 용액을 25 °C에서 3 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 아크릴로일 클로라이드(63.0 mg, 0.70 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(20/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-[(3*S*)-4-[7-[3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(320 mg, 0.47 mmol, 81.8% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 674.3 [M+H]⁺.

[1896]

단계 10: 1-[(3*S*)-4-[(7*S*)-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 31a) 및 1-[(3*S*)-4-[(7*R*)-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 31b)



[1897]

[1898]

실시예 31a 실시예 31b

[1899]

테트라히드로푸란(5 mL) 중의 1-[(3*S*)-4-[7-[3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(320.0 mg, 0.47 mmol) 및 플루오린화세슘(288.6 mg, 1.9 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층을 모으고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 조 고체를 제공하였다. 조 생성물을 다음 조건: 컬럼: 컬럼: Xselect CSH F-Phenyl OBD 컬럼, 19*250, 5um; 이동상 A: 물(10MMOL/L NH₄CO₃), 이동상 B: EtOH; 유속: 25 mL/min; 구배: 8 분 이내에 73 B부터 78 B까지; 254 nm; RT1:7.3으로 Prep-HPLC로 정제하여 150 mg의 백색 고체를 제공하였다. 생성물을 추가로 다음 조건(컬럼, CHIRALPAK IC-3, 0.46*5cm; 3um; 이동상: (Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA): EtOH=50:50; 검출기, UV 254 nm.)으로 키랄-Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

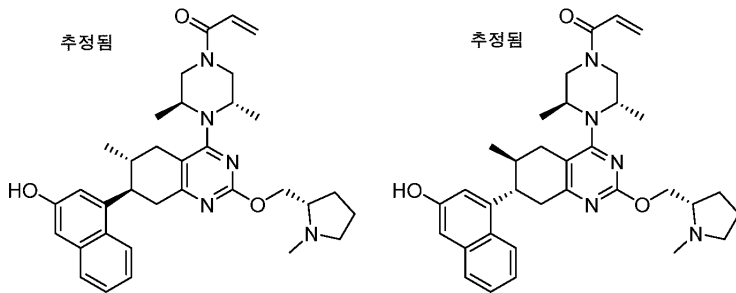
[1900]

실시예 31a: 1-[(3*S*)-4-[(7*S*)-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(43 mg, 0.076 mmol, 16.2%

수용, 백색 고체). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9.70(s, 1H), 8.06(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71(dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.40(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.95(m, 2H), 6.94 - 6.76(m, 1H), 6.23 - 6.10(m, 1H), 5.73(dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.29 - 5.07(m, 1H), 4.43 - 4.27(m, 2H), 4.22 - 4.03(m, 3H), 3.92 - 3.82(m, 2H), 3.52 - 3.38(m, 2H), 3.37 - 3.40(m, 1H), 3.26 - 3.14(m, 1H), 3.08(dd, J = 18.2, 5.6 Hz, 2H), 2.99 - 2.85(m, 2H), 2.78(dd, J = 18.2, 10.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.40(m, 1H), 2.38(s, 3H), 2.19 - 2.05(m, 2H), 1.96 - 1.78(m, 2H), 1.24(s, 3H). LCMS(ESI, m/z): 560.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IC-3, 4.6*50mm, 3 μm ; 254 nm에서 검출됨; (Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH = 50:50, 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 2.852 min; (느린 피크).

[1901] **실시예 31b**: 1-[(3S)-4-[(7R)-2-[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(42 mg, 0.075 mmol, 15.8% 수용, 백색 고체). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9.74(s, 1H), 8.08(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.40(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29(t, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.01(s, 2H), 6.93 - 6.75(m, 1H), 6.16(dd, J = 16.6, 6.8 Hz, 1H), 5.72(dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.23 - 5.10(m, 1H), 4.38 - 4.24(m, 2H), 4.20 - 4.02(m, 2H), 3.95 - 3.80(m, 2H), 3.64 - 3.43(m, 2H), 3.42 - 3.21(m, 3H), 3.09(dd, J = 18.1, 5.2 Hz, 1H), 2.97 - 2.72(m, 3H), 2.63 - 2.53(m, 1H), 2.48 - 2.41(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.18 - 2.02(m, 2H), 1.97 - 1.75(m, 2H), 1.02 - 0.98(m, 3H). LCMS(ESI, m/z): 560.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IC-3, 4.6*50mm, 3 μm , 3 μm ; 254 nm에서 검출됨; (Hex:DCM = 3:1)(0.1%DEA):EtOH = 50:50, 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 1.317 min; (빠른 피크).

[1902] **실시예 32a 및 32b**

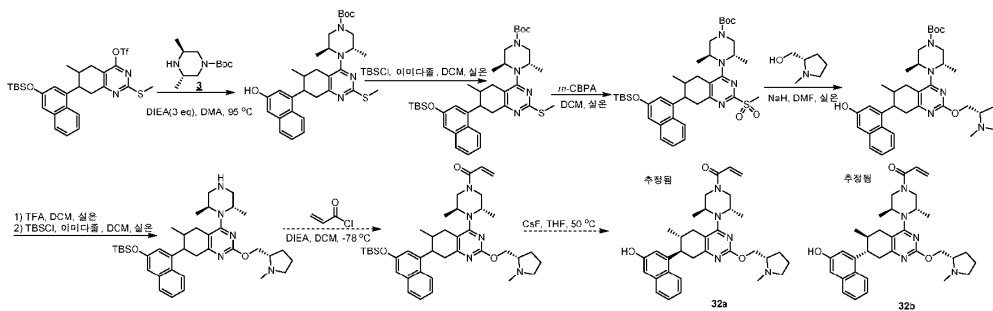


[1903]

[1904] 실시예 32a 실시예 32b

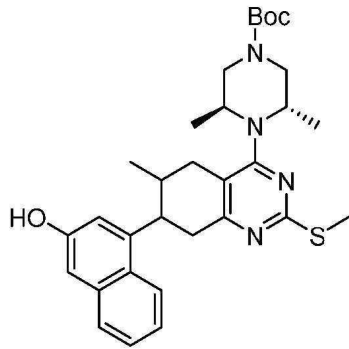
[1905] 1-[(3S,5S)-4-[(6R,7R)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-6-메틸-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 32a); 및

[1906] 1-[(3S,5S)-4-[(6S,7S)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-6-메틸-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 32b)



[1907]

[1908] 단계 1: tert-부틸 (3S,5S)-4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-6-메틸-2-메틸술폰파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트



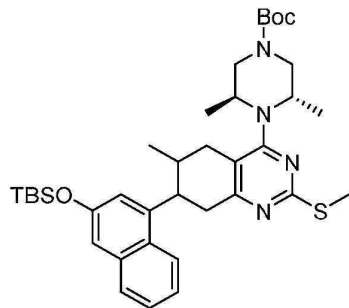
[1909]

[1910]

N,N-디메틸아세트아미드(20 mL) 중의 [7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-6-메틸-2-메틸술폰-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]트리플루오로메탄술포네이트(2.0 g, 3.3 mmol), *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(1.43 g, 6.6 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.29 g, 10.0 mmol)의 용액을 95 °C에서 48 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(7:3)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-6-메틸-2-메틸술폰-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트(600 mg, 1.1 mmol, 32.7% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 549.3 [M+H]⁺.

[1911]

단계 2: *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-6-메틸-2-메틸술폰-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트



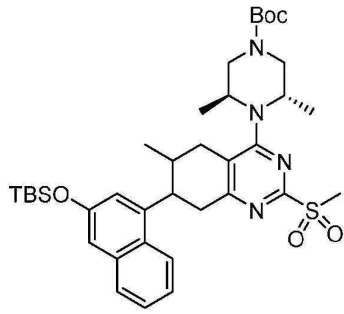
[1912]

[1913]

디클로로메탄(6 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-6-메틸-2-메틸술폰-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트(600.0 mg, 1.1 mmol), *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(494.3 mg, 3.2 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(705.2 mg, 5.4 mmol) 및 이미다졸(223.3 mg, 3.2 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-6-메틸-2-메틸술폰-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트(580 mg, 0.8 mmol, 80% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 663.4 [M+H]⁺.

[1914]

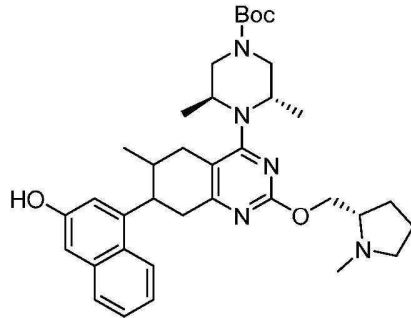
단계 3: *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-6-메틸-2-메틸술폰-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트



[1915]

[1916] 디클로로메탄(6 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-6-메틸-2-메틸술폰과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트(580 mg, 0.87 mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산(299 mg, 1.74 mmol)의 용액을 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 포화로 쉐칭시키고, 디클로로메탄으로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공 하에서 농축시켜서 조 고체를 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 695.4 [M+H]⁺.

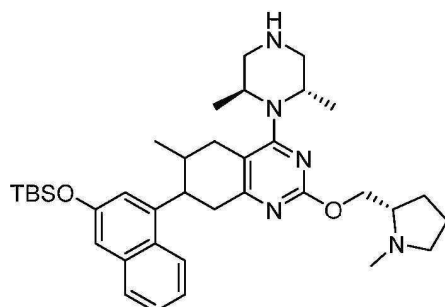
[1917] 단계 4: *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트



[1918]

[1919] DMF(6 mL) 중의 *N*-메틸-1-프롤리놀(0.48 g, 4.1 mmol)의 용액을 25 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 수소화나트륨(0.13 g, 3.34mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)을 첨가하고, 0 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-6-메틸-2-메틸술폰과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트(0.58 g, 0.8 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 포화 염화암모늄 용액으로 pH 8로 조정하였다. 용매를 에틸 아세테이트로 추출시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트(400 mg, 0.6 mmol, 77.8% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 616.4 [M+H]⁺.

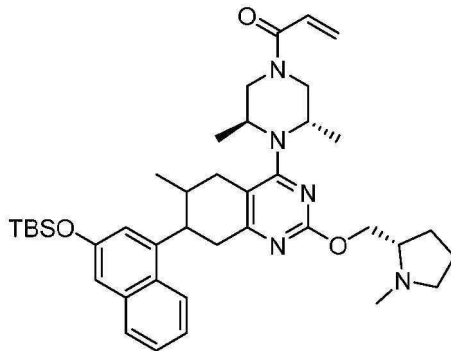
[1920] 단계 5: *tert*-부틸-[[4-[4-[[*(2S)*,6*S*]-2,6-디메틸피페라진-1-일]-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-2-나프틸]옥시]-디메틸-실란



[1921]

[1922] 디클로로메탄(6 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트(400.0 mg, 0.6 mmol) 및 트리플루오로아세트산(1.48 g, 12.9 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 디클로로메탄(6 mL) 중의 잔분, 이미다졸(132.66mg, 1.95mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.6 g, 12.9 mmol)을 25 °C에서 3 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(196.1 mg, 1.3 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 메탄올/물(4:6)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸-[[4-[4-[[*(2S,6S)*-2,6-디메틸피페라진-1-일]-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-2-나프틸]옥시]-디메틸-실란(280 mg, 0.4 mmol, 68.4% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 630.4 [M+H]⁺.

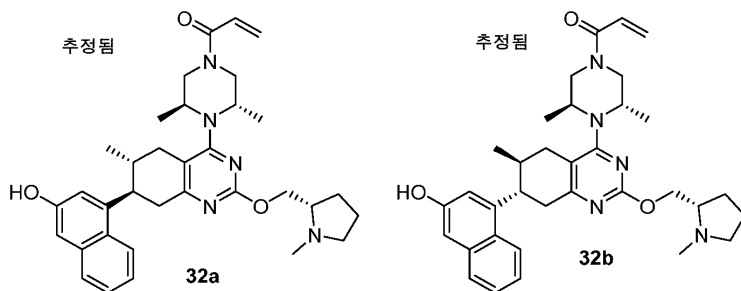
[1923] 단계 6: 1-[(3*S*,5*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[1924]

[1925] 디클로로메탄(4 mL) 중의 *tert*-부틸-[[4-[4-[[*(2S,6S)*-2,6-디메틸피페라진-1-일]-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-2-나프틸]옥시]-디메틸-실란(380.0 mg, 0.6 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(233.4 mg, 1.8 mmol)의 용액을 25 °C에서 3 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 아크틸로일 클로라이드(65.5 mg, 0.7 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(20:1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-[(3*S*,5*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(280 mg, 0.4 mmol, 67.9% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 684.4 [M+H]⁺.

[1926] 단계 7: 1-[(3*S*,5*S*)-4-[(6*R*,7*R*)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 32a) 및 1-[(3*S*,5*S*)-4-[(6*S*,7*S*)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 32b)



[1927]

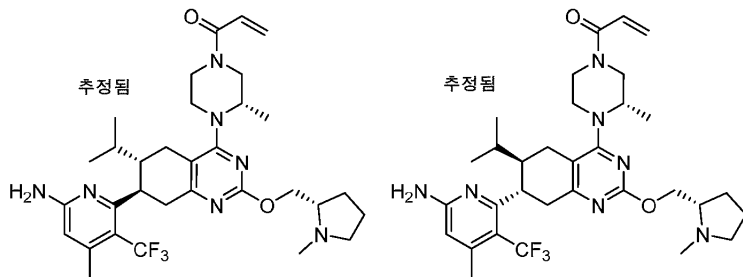
[1928] 테트라히드로푸란(3 mL) 중의 1-[(3*S*,5*S*)-4-[7-[3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(268.0 mg, 0.4 mmol) 및 플루오린화세슘(242.5 mg, 1.6 mmol)의 용액을 50 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 결과적으로 얻은 용액

을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 조 고체를 제공하였다. 조 생성물을 다음 조건: 컬럼: Xselect CSH F-Phenyl OBD 컬럼, 19*250, 5um; 이동상 A: 물(10MMOL/L NH4HCO3), 이동상 B: EtOH; 유속:25 mL/min; 구배: 8 분 이내에 73 B부터 78 B까지; 254 nm; RT1:7.3으로 Prep-HPLC로 정제하여 150 mg의 백색 고체를 제공하였다. 생성물을 추가로 다음 조건(컬럼, CHIRALPAK IC-3,0.46*5cm;3um; 이동상: (Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH = 80:20; 검출기, UV 254 nm)으로 키랄-Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 표제 화합물의 입체화학을 임의로 지정하였다.

[1929] **실시예 32a:** 1-[(3S,5S)-4-[(6R,7R)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-6-메틸-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(40.8 mg, 0.071 mmol, 18% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9.63(s, 1H), 8.08(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69(dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.38(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.84(dd, J = 16.6, 10.5 Hz, 1H), 6.15(dd, J = 16.6, 2.5 Hz, 1H), 5.70(dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.26(dd, J = 10.7, 5.0 Hz, 1H), 4.05(dd, J = 10.7, 6.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.37(m, 7H), 3.07 - 2.87(m, 3H), 2.69 - 2.58(m, 1H), 2.58 - 2.52(m, 1H), 2.48 - 2.38(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.26(s, 1H), 2.21 - 2.09(m, 1H), 1.99 - 1.86(m, 1H), 1.74 - 1.50(m, 3H), 1.01(d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.87(d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS(ESI, m/z): 570.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IC-3, 4.6*50mm, 3um; 254 nm에서 검출됨;(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH = 80:20, 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 1.326 min;(빠른 피크).

[1930] **실시예 32b:** 1-[(3S,5S)-4-[(6S,7S)-7-(3-히드록시-1-나프틸)-6-메틸-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(35.1 mg, 0.061 mmol, 15.4% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9.67(s, 1H), 8.17(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 7.02(s, 1H), 6.97 - 6.77(m, 1H), 6.18(dd, J = 16.6, 2.4 Hz, 1H), 5.73(dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.23(dd, J = 10.8, 5.0 Hz, 1H), 4.08(dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 3.32(s, 5H), 3.06 - 2.77(m, 4H), 2.59 - 2.52(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.19 - 2.05(m, 2H), 1.95 - 1.84(m, 1H), 1.72 - 1.49(m, 3H), 0.93(s, 6H), 0.79(d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS(ESI, m/z): 570.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IC-3, 4.6*50mm, 3um; 254 nm에서 검출됨; (Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH = 80:20, 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 1.933 min;(느린 피크).

[1931] **실시예 33a 및 33b**

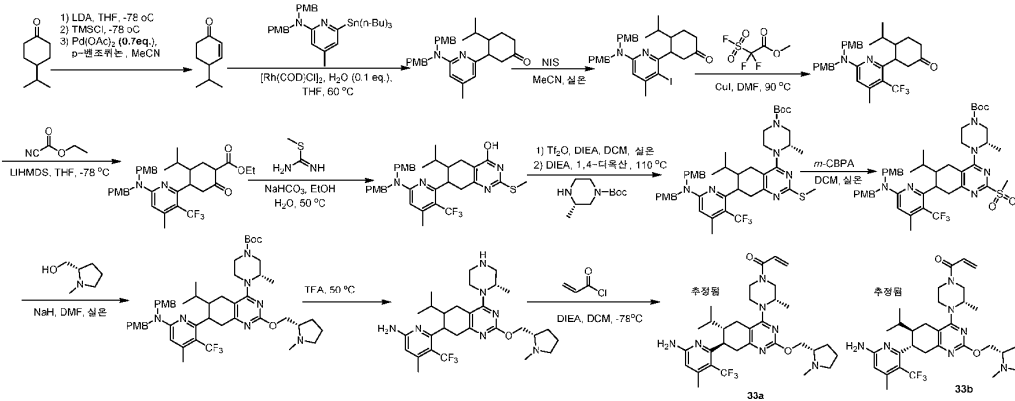


[1932]

[1933] 실시예 33a 실시예 33b

[1934] 1-((S)-4-((6S,7R)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-이소프로필-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 33a); 및

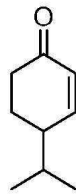
[1935] 1-((S)-4-((6R,7S)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-이소프로필-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 33b)



[1936]

[1937]

단계 1: 4-이소프로필시클로헥스-2-엔-1-온



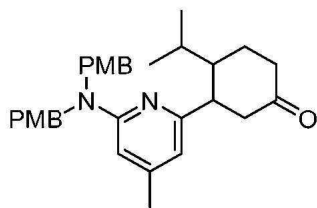
[1938]

[1939]

질소 하에서, 테트라히드로푸란(400 mL) 중의 4-이소프로필시클로헥사논(40.0 g, 285.2 mmol)의 용액을 -78 °C에서 5 분 동안 교반시키고, 리튬 디이소프로필아미드(THF 중의 2M)(240 mL, 427.9 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 클로로트리메틸실란(36.7 mL, 427.9 mmol)을 첨가하고, -78 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 그 다음, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 아세트니트릴(400 mL) 중의 *p*-벤조퀴논(20.64g, 191.15mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트(42.8 g, 191.1 mmol)의 용액을 25 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, (4-이소프로필시클로헥센-1-일)옥시-트리메틸-실란(58.0 g, 273.1 mmol)을 첨가하고, 25 °C에서 16 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 여과 후에 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/디에틸에테르(88/12)로 용출시켜 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-이소프로필시클로헥스-2-엔-1-온(16 g, 115.7 mmol, 42.4% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 139.1 [M+H]⁺.

[1940]

단계 2: 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-2-피리딜]-4-이소프로필-시클로헥사논



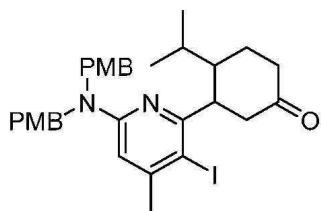
[1941]

[1942]

질소 하에서, 테트라히드로푸란(300 mL) 중의 4-이소프로필시클로헥스-2-엔-1-온(9.76 g, 70.5 mmol) 및 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(2.32 g, 4.7 mmol)의 용액을 60 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-4-메틸-6-트리부틸스타닐-피리딘-2-아민(30.0 g, 47.0 mmol)을 첨가하고, 60 °C에서 20 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(85/15)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-2-피리딜]-4-이소프로필-시클로헥사논(4 g, 8.2 mmol, 17.5% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 487.3 [M+H]⁺.

[1943]

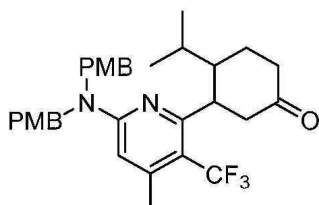
단계 3: 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-아이오도-4-메틸-2-피리딜]-4-이소프로필-시클로헥사논



[1944]

[1945] 아세트니트릴(60 mL) 중의 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-2-피리딜]-4-이소프로필-시클로헥사논(6.0g, 12.33mmol) 및 *N*-아이오도숙신이미드(4.16 g, 18.4 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(85/15)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-아이오도-4-메틸-2-피리딜]-4-이소프로필-시클로헥사논(6.6 g, 10.7 mmol, 87.4% 수율)을 적색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 612.2 [M+H]⁺.

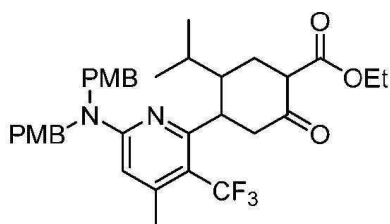
[1946] 단계 4: 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4-이소프로필-시클로헥사논



[1947]

[1948] 질소 하에서, *N,N*-디메틸포름아미드(70 mL) 중의 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-아이오도-4-메틸-2-피리딜]-4-이소프로필-시클로헥사논(6.6 g, 10.7 mmol), 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세테이트(10.3 g, 53.8 mmol) 및 아이오딘화구리(4.0 g, 21.5 mmol)의 용액을 90 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 여과 후에 여액을 물로 희석시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 추출시켰다. 유기 층들을 합하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(85/15)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4-이소프로필-시클로헥사논(4.7 g, 8.4 mmol, 78.6% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 555.3 [M+H]⁺.

[1949] 단계 5: 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-이소프로필-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트

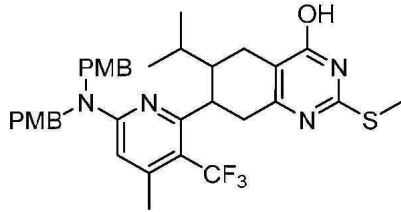


[1950]

[1951] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(50 mL) 중의 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4-이소프로필-시클로헥사논(4.6g, 8.29mmol)의 용액을 -78 °C에서 2 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1 M)(16. mL, 16.59mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(1.89g, 19.08mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀀칭시키고, 디클로로메탄으로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(9:1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-이소프로필-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(4 g, 6.3 mmol, 77% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

LCMS(ESI, m/z): 627.3 [M+H]⁺.

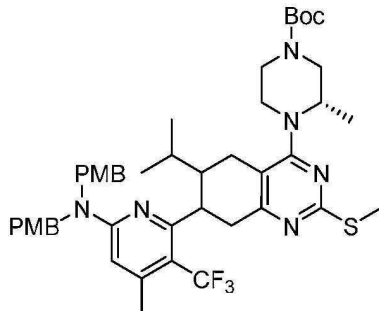
[1952] 단계 6: 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-이소프로필-2-메틸술폰아닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올



[1953]

[1954] 에탄올(40 mL) 및 물(8 mL) 중의 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-이소프로필-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(4.0 g, 6.3 mmol), 메틸 카르바미도티오에이트(1:2)(17.77g, 63.83mmol) 및 중탄산나트륨(10.72 g, 127.6 mmol)의 용액을 50 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(85/15)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-이소프로필-2-메틸술폰아닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(2 g, 3.0 mmol, 48% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 653.3 [M+H]⁺.

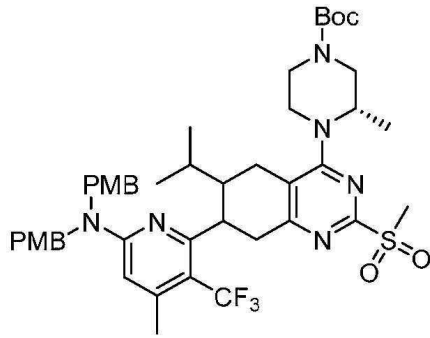
[1955] 단계 7: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-이소프로필-2-메틸술폰아닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



[1956]

[1957] 디클로로메탄(20 mL) 중의 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-이소프로필-2-메틸술폰아닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(2.0g, 3.06mmol), *N,N*-다이소프로필에틸아민(1.98 g, 15.3 mmol) 및 트리플루오로메탄술폰닉 안하이드라이드(1.56 g, 5.5 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 감압 하에서 농축시켰다. 그 다음, 1,4-디옥산(20 mL) 중의 잔분, *N,N*-다이소프로필에틸아민(1.98 g, 15.3 mmol) 및 *tert*-부틸 (3S)-3-메틸-1-피페라진카르복실레이트(1.23 g, 6.1 mmol)를 110 °C에서 16 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(85/15)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-이소프로필-2-메틸술폰아닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.4 g, 1.6 mmol, 54.7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 835.4 [M+H]⁺

[1958] 단계 8: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-이소프로필-2-메틸술폰아닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



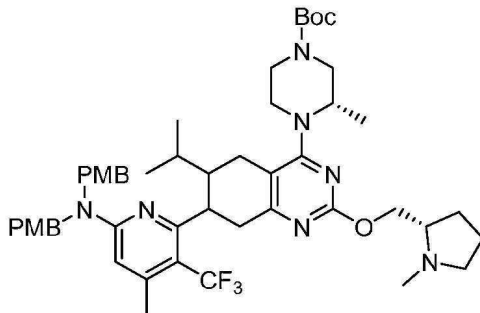
[1959]

[1960]

디클로로메탄(16 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-이소프로필-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.6 g, 1.9 mmol) 및 3-클로로피옥시벤조산(0.33 g, 1.9 mmol)의 용액을 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 포화 아황산나트륨 용액으로 퀀칭시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층을 모으고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-이소프로필-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1 g, 1.1 mmol, 60.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 867.4 [M+H]⁺

[1961]

단계 9: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-이소프로필-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



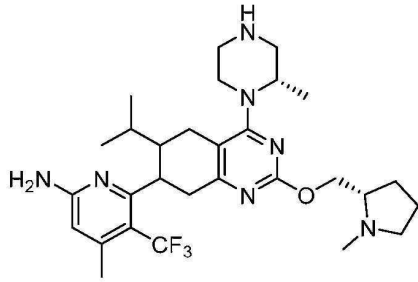
[1962]

[1963]

N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중의 [[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메탄올(0.27 g, 2.3 mmol)의 용액을 25 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 수소화나트륨(0.18 g, 4.6 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)을 첨가하고, 0 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-이소프로필-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.0g, 1.15mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 염화암모늄으로 pH 8로 조정하였다. 용매를 물로 희석시키고, EA로 추출시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-이소프로필-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(500 mg, 0.5 mmol, 48.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 902.5 [M+H]⁺

[1964]

단계 10: 6-[6-이소프로필-4-[[*(2S)*-2-메틸피페라진-1-일]-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[1965]

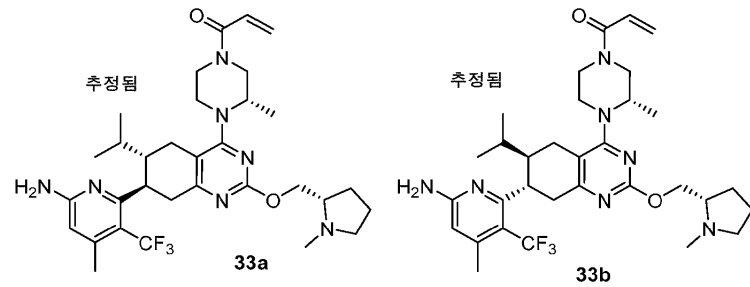
[1966]

트리플루오로아세트산(5 mL, 67.3 mmol) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딘]-6-이소프로필-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(500.0 mg, 0.5 mmol)의 용액을 50 °C에서 8 시간 동안 교반시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 아세토니트릴/물(1:1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 6-[6-이소프로필-4-[[*(2S)*-2-메틸피페라진-1-일]-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(200 mg, 0.3 mmol, 64.2% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 562.3 [M+H]⁺

[1967]

단계 11: 1-((*S*)-4-((6*S*,7*R*)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-이소프로필-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 33a) 및 1-((*S*)-4-((6*R*,7*S*)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-이소프로필-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 33b)

[1968]

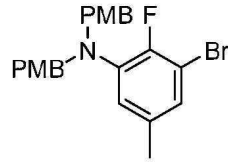


[1969]

디클로로메탄(2mL) 중의 6-[6-이소프로필-4-[[*(2S)*-2-메틸피페라진-1-일]-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(200.0mg, 0.3600mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(137.8mg, 1.07mmol)의 용액을 -78 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 아크틸로일 클로라이드(32.05mg, 0.3600mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 110 mg의 고체를 제공하였다. 조 생성물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30*150 mm, 5 um; 이동상 A: 물(10MMOL/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 분 이내에 44 B 부터 65 B까지; 254 nm; RT1: 5.87로 Prep-HPLC로 정제하여 50 mg의 백색 고체를 제공하였다. 생성물을 추가로 다음 조건(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25cm, 5 um; 이동상 A: Hex(8mmol/L NH₃.MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속:20 mL/min; 구배: 12 분 이내에 20 B부터 20 B까지; 220/254 nm)으로 키랄-Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 표제 화합물의 입체화학을 임의로 지정하였다.

[1970]

실시예 33a: 1-((*S*)-4-((6*S*,7*R*)-7-(6-아미노-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-이소프로필-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(20 mg, 0.0325 mmol, 9.1% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.95 - 6.70(m, 1H), 6.44(s, 2H), 6.26 - 6.07(m, 2H), 5.71(dd, *J* = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 4.43 - 3.75(m, 6H), 3.58 - 3.36(m, 1H), 3.21 - 2.90(m, 4H), 2.87 - 2.69(m, 2H), 2.65 - 2.55(m, 1H), 2.44 - 2.39(m, 1H), 2.36 - 2.11(m, 8H), 2.08 - 1.81(m, 2H), 1.73 - 1.43(m, 4H), 1.31 - 1.18(m, 3H), 0.85(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.72(d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS(ESI, *m/z*): 616.4 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4.6*100 mm, 3um; 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1% DEA):EtOH = 80:20, 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 2.435 min;(빠른 피크).



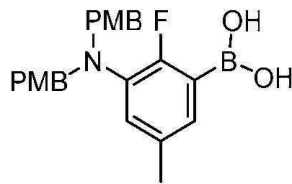
[1980]

[1981]

N,N-디메틸포름아미드(150 mL) 중의 3-브로모-2-플루오로-5-메틸-아닐린(20.0 g, 98.02 mmol) 및 수소화나트륨(19.6 g, 490.1 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)의 용액을 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 4-메톡시벤질클로라이드(79.6 mL, 588.12 mmol)를 첨가하고, 실온에서 6 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 포화 염화암모늄 용액으로 퀸칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 추출시키고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 메탄올로 희석시켰다. 여과 후, 고체를 모으고 메탄올로 세척하여 3-브로모-2-플루오로-*N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-아닐린(40 g, 90.0 mmol, 91.8% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 444.1 [M+H]⁺.

[1982]

단계 2: (3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸페닐)보론산



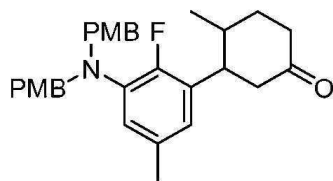
[1983]

[1984]

질소 하에서, 테트라히드로푸란(200 mL) 중의 트리이소프로필 보레이트(44.01g, 234.01mmol)의 용액을 -78 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 3-브로모-2-플루오로-*N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-아닐린(20.0 g, 46.8 mmol)을 적가하고, -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *n*-부틸리튬(헥산 중의 2.5 M)(28 mL, 70.2 mmol)을 첨가하고, -78 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다.

[1985]

단계 3: 3-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸페닐)-4-메틸시클로hex산-1-온



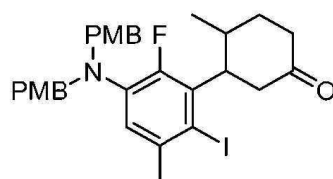
[1986]

[1987]

질소 하에서, 1,4-디옥산(200 mL) 중의 전 단계로부터의 잔분, 4-메틸시클로hex-2-엔-1-온(5.1 g, 46.8 mmol) 및 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로튬(I) 이량체(2.3 g, 4.68 mmol)를 25°C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 포화 인산칼륨 용액(40 mL)을 첨가하고, 25°C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸페닐)-4-메틸시클로hex산-1-온(11 g, 23.9 mmol, 51.3% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 476.3 [M+H]⁺.

[1988]

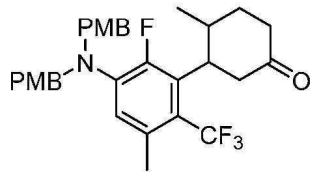
단계 4: 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸-페닐]-4-메틸-시클로hex산



[1989]

[1990] 아세트니트릴(250 mL) 중의 3-(3-(비스(4-메톡시페닐)아미노)-2-플루오로-5-메틸페닐)-4-메틸시클로헥산-1-온(25.0 g, 52.5 mmol) 및 *N*-아이오도숙신이미드(14.1 g, 63.0 mmol)의 용액을 실온에서 2 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 트리플루오로아세트산(0.6 g, 5.2 mmol)을 첨가하고, 25 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 용액을 물로 희석시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸-페닐]-4-메틸-시클로헥사논(30 g, 49.8 mmol, 94.9% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 602.1 [M+H]⁺.

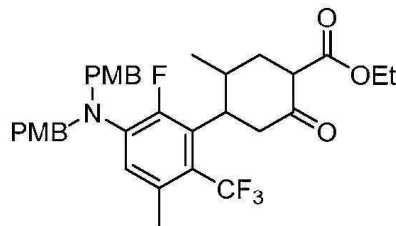
[1991] 단계 5: 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-4-메틸-시클로헥사논



[1992]

[1993] 질소 하에서, *N,N*-디메틸포름아미드(200 mL) 중의 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸-페닐]-4-메틸-시클로헥사논(20.0 g, 33.2 mmol), 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세테이트(31.9 g, 166.2 mmol) 및 아이오딘화제일구리(12.6 g, 66.5 mmol)의 용액을 80°C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 켄칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-4-메틸-시클로헥사논(12 g, 22.0 mmol, 66.4% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 544.2 [M+H]⁺.

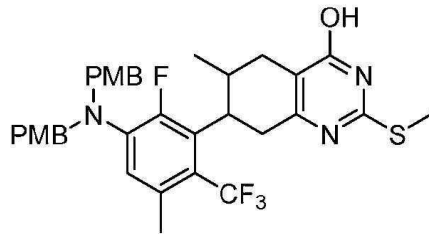
[1994] 단계 6: 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



[1995]

[1996] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(100 mL) 중의 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-4-메틸-시클로헥사논(10.0 g, 18.4 mmol)의 용액을 -78 °C에서 3 분 동안 교반시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0 M)(33 mL, 33 mmol)를 적가하고, -78 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(4.1 g, 42.3 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜서 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 616.3 [M+H]⁺.

[1997] 단계 7: 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술폰과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올

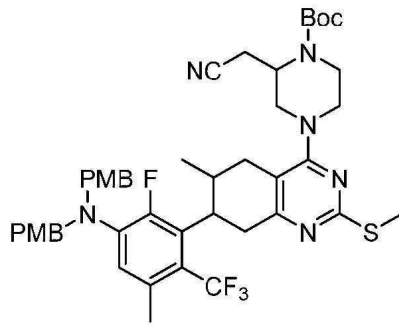


[1998]

[1999] 에탄올(200 mL) 및 물(40 mL) 중의 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(20.0 g, 32.4 mmol), 2-메틸-2-티오슈도우레아 황페이트(90.3 g, 324.8 mmol) 및 중탄산나트륨(54.5 g, 649.7 mmol)의 용액을 50 °C에서 4 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층을 모으고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(4/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(7 g, 10.9 mmol, 33.6% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 642.2 [M+H]⁺.

[2000]

단계 8: *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트

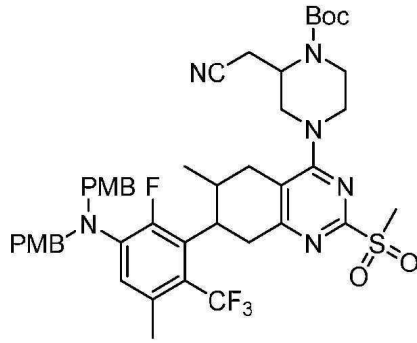


[2001]

[2002] 디클로로메탄(72 mL) 중의 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(7.2 g, 11.2 mmol), 트리플루오로메탄술포닉 안하이드라이드(5.7 g, 20.2 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(8.68 g, 67.3 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 감압 하에서 농축시켰다. 그 다음, 1,4-디옥산(72 mL) 중의 잔분, *N,N*-디이소프로필에틸아민(8.68 g, 67.3 mmol) 및 2-피페라진-2-일아세트니트릴(2.8 g, 22.44 mmol)을 80 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 디-*tert*-부틸дика르보네이트(12.24 g, 56.1 mmol)를 첨가하고 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술팜닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(8 g, 9.4 mmol, 84% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 849.4 [M+H]⁺.

[2003]

단계 9: *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트



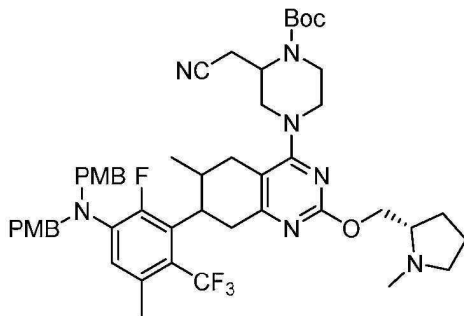
[2004]

[2005]

테트라히드로푸란(80 mL) 및 물(40 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(8.0 g, 9.42 mmol) 및 포타슘 퍼옥시모노술폰레이트(17.3 g, 28.2 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 진공 하에서 농축시키고, 반응을 아황산나트륨으로 퀘칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜서 백색 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 881.4 [M+H]⁺.

[2006]

단계 10: *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트



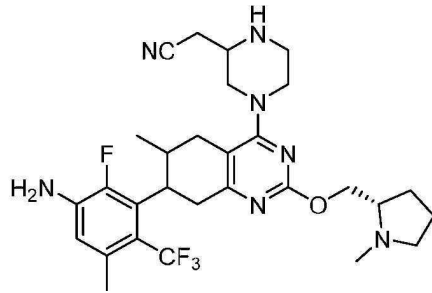
[2007]

[2008]

DMF(80 mL) 중의 수소화나트륨(1.82 g, 45.4 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액) 및 *N*-메틸-1-프롤리놀(2.09 g, 18.1 mmol)의 용액을 0 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(8.0 g, 9.0 mmol)를 첨가하고, 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 포화 염화암모늄 용액으로 퀘칭시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층을 모으고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(7/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(5 g, 5.4 mmol, 60.1% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 916.5 [M+H]⁺.

[2009]

단계 11: 2-[4-[7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-2-일]아세트나이트릴



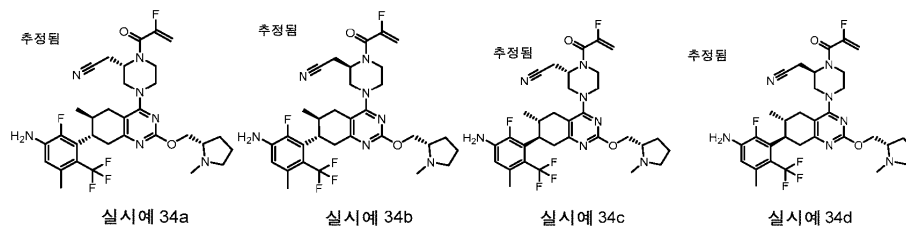
[2010]

[2011]

트리플루오로아세트산(24.89 g, 218.3 mmol) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(2.0 g, 2.1 mmol)의 용액을 40 °C에서 7 분 동안 교반시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 아세토니트릴/물(2:3)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-[4-[7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-2-일]아세토니트릴(1 g, 1.7 mmol, 79.6% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 576.3 [M+H]⁺.

[2012]

단계 12: 2-((*R*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일]아세토니트릴(실시예 34a); 2-((*R*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일]아세토니트릴(실시예 34b); 2-((*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일]아세토니트릴(실시예 34c); 및 2-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일]아세토니트릴(실시예 34d)



[2013]

[2014]

디클로로메탄(38 mL) 중의 2-[4-[7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-2-일]아세토니트릴(1.9 g, 3.3 mmol), 2-플루오로아크릴산(297.2 mg, 3.3 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.28g, 9.9 mmol)의 용액을 25 °C에서 교반시켰다. 그 다음, HATU(1.38 g, 3.6 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1.1 g의 조 고체를 제공하였다. 조 생성물을 다음 조건: 컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30*150mm 5um; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 8분 이내에 18 B부터 42 B까지; 254/220 nm; RT1: 6.67로 Prep-HPLC로 정제하여 600 mg의 생성물을 제공하였다. 생성물을 추가로 키랄-Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

[2015]

실시예 34a: 2-((*R*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일]아세토니트릴(61 mg, 0.09 mmol, 2.9% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.58(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.76(s, 2H), 5.45 - 5.13(m, 2H), 4.80(brs, 1H), 4.21(dd, *J* = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 4.04(dd, *J* = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 3.95 - 3.81(m, 2H), 3.40 - 3.30(m, 2H), 3.27 - 3.17(m, 2H), 3.16 - 3.02(m, 2H), 2.97 - 2.84(m, 4H), 2.84 - 2.72(m, 2H), 2.53(s, 1H), 2.37 - 2.25(m, 7H), 2.19 - 2.10(m, 1H), 1.96 -

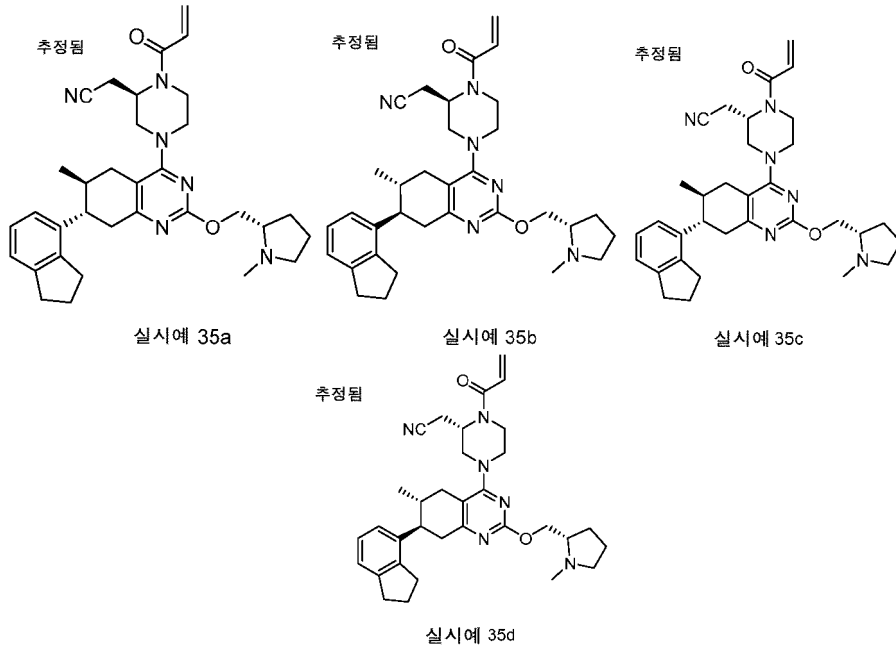
1.83(m, 1H), 1.72 - 1.50(m, 3H), 0.83(d, $J = 6.0$ Hz, 3H). LC-MS:(ESI, m/z): 648.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50mm 3um; 254 nm에서 검출됨; (Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=80:20, 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 1.884 min;(빠른 피크).

[2016] **실시예 34b:** 2-((R)-4-((6S,7S)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세트나이트릴(54.6 mg, 0.08 mmol, 2.6% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.57(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.77(s, 2H), 5.43 - 5.19(m, 2H), 4.76(brs, 1H), 4.22(dd, $J = 10.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.10 - 3.92(m, 3H), 3.81(d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.40 - 3.35(m, 1H), 3.19(d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.13(d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.09 - 2.75(m, 6H), 2.69 - 2.60(m, 1H), 2.60 - 2.55(m, 1H), 2.45 - 2.10(m, 9H), 2.00 - 1.82(m, 1H), 1.73 - 1.48(m, 3H), 0.83(d, $J = 6.2$ Hz, 3H). LC-MS:(ESI, m/z): 648.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50mm 3um; 254 nm에서 검출됨; (Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH = 80:20, 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 2.272 min;(느린 피크).

[2017] **실시예 34c:** 2-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세트나이트릴(76.3 mg, 0.1 mmol, 3.6% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.58(d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.75(s, 2H), 5.46 - 5.13(m, 2H), 4.76(s, 1H), 4.23(dd, $J = 10.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.13 - 3.93(m, 3H), 3.81(d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.45 - 3.40(m, 1H), 3.31 - 3.257(m, 1H), 3.21 - 2.77(m, 7H), 2.68 - 2.53(m, 2H), 2.43 - 2.12(m, 9H), 1.98 - 1.84(m, 1H), 1.73 - 1.51(m, 3H), 0.82(d, $J = 6.2$ Hz, 3H). LC-MS:(ESI, m/z): 648.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IC-3, 4.6*50 mm, 3 um; 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):EtOH = 60:40, 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 2.489 min;(빠른 피크).

[2018] **실시예 34d:** 2-((S)-4-((6S,7S)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세트나이트릴(85.2 mg, 0.1 mmol, 4% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.57(d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.76(s, 2H), 5.45 - 5.13(m, 2H), 4.80(brs, 1H), 4.24(dd, $J = 10.7, 4.8$ Hz, 1H), 4.04 - 3.78(m, 4H), 3.41 - 3.03(m, 5H), 2.97 - 2.69(m, 6H), 2.36 - 2.09(m, 9H), 1.97 - 1.81(m, 1H), 1.73 - 1.50(m, 3H), 0.83(d, $J = 6.0$ Hz, 3H). LC-MS:(ESI, m/z): 648.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IC-3, 4.6*50 mm, 3 um; 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):EtOH = 60:40, 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 3.293 min;(느린 피크).

[2019] 실시예 35a, 35b, 35c, 및 35d



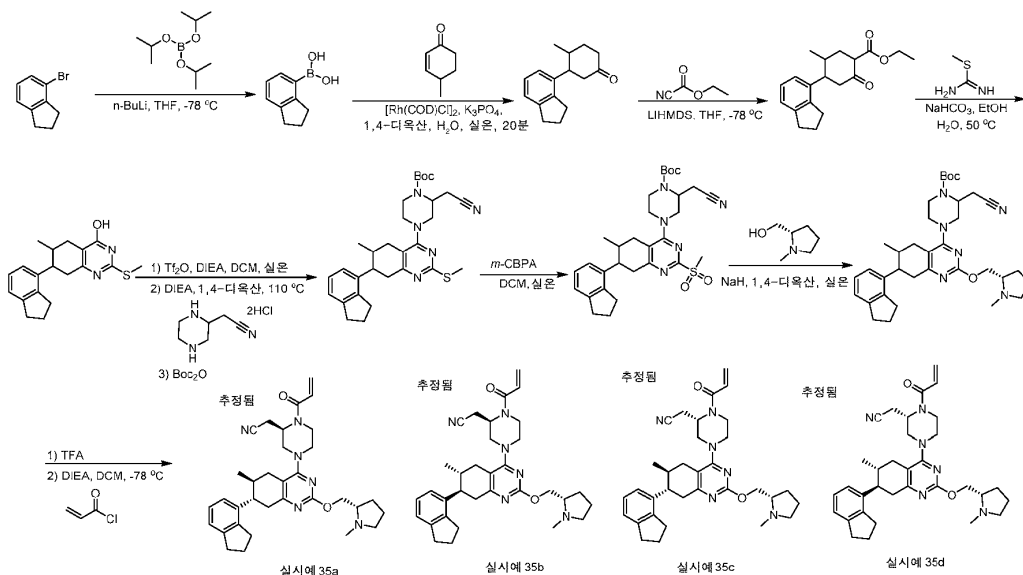
[2020]

[2021] 2-((R)-1-아크릴로일-4-((6S,7S)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴(실시예 35a); 및

[2022] 2-((R)-1-아크릴로일-4-((6R,7R)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴(실시예 35b); 및

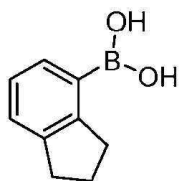
[2023] 2-((S)-1-아크릴로일-4-((6S,7S)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴(실시예 35c); 및

[2024] 2-((S)-1-아크릴로일-4-((6R,7R)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴(실시예 35d)



[2025]

[2026] 단계 1: 인단-4-일보론산



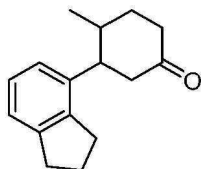
[2027]

[2028]

질소 하에서, 테트라히드로푸란(50 mL) 중의 4-브로모인단(5.0 g, 25.3 mmol)의 용액을 -78 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 트라이소프로필 보레이트(23.86 g, 126.8 mmol)를 적가하고, -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 그 다음, n-부틸리튬(헥산 중의 2.5 M)(15 mL, 38.0 mmol)을 첨가하고, -78 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀘칭시키고, 디클로로메탄으로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(9/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 인단-4-일보론산(2.7 g, 16.6 mmol, 65.7% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 161.1 [M-H]⁻.

[2029]

단계 2: 3-인단-4-일-4-메틸-시클로헥사논



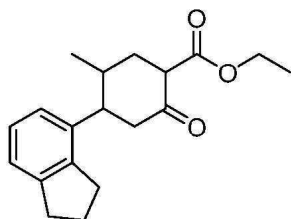
[2030]

[2031]

질소 하에서, 1,4-디옥산(50 mL) 및 물(10 mL) 중의 인단-4-일보론산(5.0 g, 30.8 mmol), 4-메틸시클로헥스-2-엔-1-온(6.8 g, 61.7 mmol), 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(1.52 g, 3.0 mmol) 및 인산칼륨(19.6 g, 92.6 mmol)의 용액을 25 °C에서 20분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-인단-4-일-4-메틸-시클로헥사논(4 g, 17.5 mmol, 56.8% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 229.2 [M+H]⁺.

[2032]

단계 3: 에틸 4-인단-4-일-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



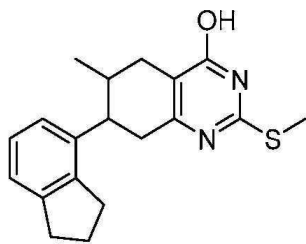
[2033]

[2034]

질소 하에서, 테트라히드로푸란(40 mL) 중의 3-인단-4-일-4-메틸-시클로헥사논(3.6 g, 15.7mmol)의 용액을 -78 °C에서 2 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1 M)(31 mL, 31 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(3.5 g, 36.26 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀘칭시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층을 모으고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(9/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-인단-4-일-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(4 g, 13.3 mmol, 84.5% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 301.2 [M+H]⁺.

[2035]

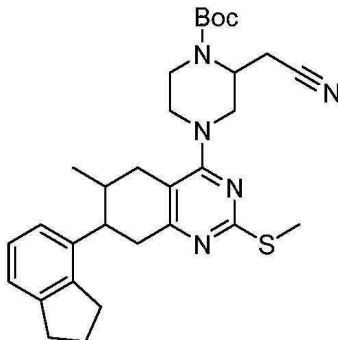
단계 4: 7-인단-4-일-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올



[2036]

[2037] 에탄올(40 mL) 및 물(8 mL) 중의 에틸 4-인단-4-일-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(4.0 g, 13.3 mmol), 2-메틸-2-티오슈도우레아 황산염(37.1 g, 133.1 mmol) 및 중탄산나트륨(22.3 g, 266.3 mmol)의 용액을 50 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 희석시키고 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(7/3)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-인단-4-일-6-메틸-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(2 g, 6.12 mmol, 46% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 327.1 [M+H]⁺.

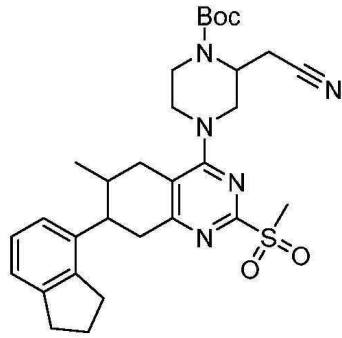
[2038] 단계 5: *tert*-부틸 2-(시아노메틸)-4-(7-인단-4-일-6-메틸-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2039]

[2040] 디클로로메탄(20 mL) 중의 7-인단-4-일-6-메틸-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(2.0 g, 6.1 mmol), 트리플루오로메탄술포닉 안하이드라이드(3.11g, 11.0 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(3.95 g, 30.6 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 감압 하에서 농축시켰다. 그 다음, 1,4-디옥산(20 mL) 중의 잔분, *N,N*-디이소프로필에틸아민(3.9 g, 30.6 mmol) 및 2-피페라진-2-일아세트니트릴(1.5 g, 12.2 mmol)을 110 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 디-*tert*-부틸디카르보네이트(5.3 g, 24.5 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 2-(시아노메틸)-4-(7-인단-4-일-6-메틸-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(2.5 g, 4.6 mmol, 76.5% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 534.3 [M+H]⁺.

[2041] 단계 6: *tert*-부틸 2-(시아노메틸)-4-(7-인단-4-일-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트



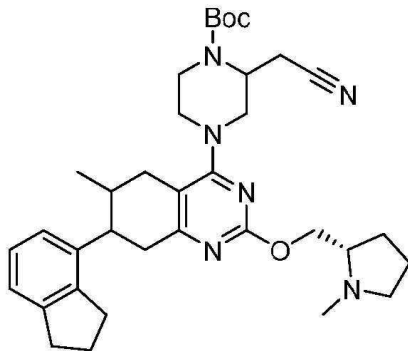
[2042]

[2043]

디클로로메탄(25 mL) 중의 *tert*-부틸 2-(시아노메틸)-4-(7-인단-4-일-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(2.5 g, 4.6 mmol) 및 3-클로로피옥시벤조산(1.61 g, 9.3 mmol)의 용액을 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 포화 아황산나트륨 용액으로 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층을 모으고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 2-(시아노메틸)-4-(7-인단-4-일-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(1.6 g, 2.8 mmol, 60.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 566.3 [M+H]⁺.

[2044]

단계 7: *tert*-부틸 2-(시아노메틸)-4-[7-인단-4-일-6-메틸-2-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트



[2045]

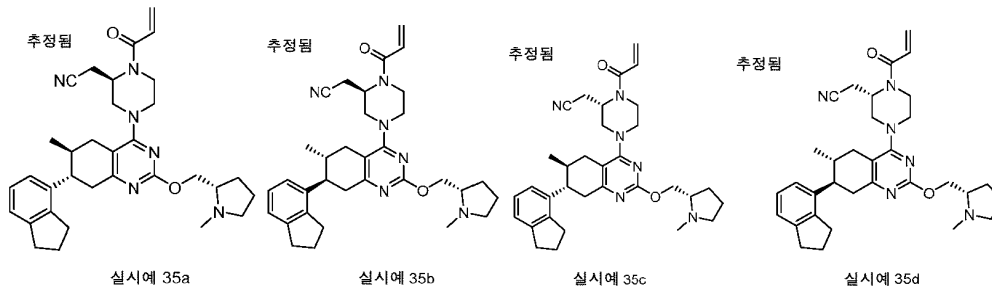
[2046]

1,4-디옥산(80 mL) 중의 *N*-메틸-1-프롤리놀(0.65 g, 5.6 mmol)의 용액을 25 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 수소화나트륨(0.4 g, 11.3 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)를 첨가하고, 0 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 2-(시아노메틸)-4-(7-인단-4-일-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(1.6 g, 2.8 mmol)를 첨가하고 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 포화 염화암모늄 용액으로 pH 8로 조정하였다. 용매를 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 2-(시아노메틸)-4-[7-인단-4-일-6-메틸-2-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(1.1 g, 1.8 mmol, 64.7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 601.4 [M+H]⁺

[2047]

단계 8: 2-((R)-1-아크릴로일-4-((6S,7S)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴(실시예 35a); 2-((R)-1-아크릴로일-4-((6R,7R)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴(실시예 35b); 2-((S)-1-아크릴로일-4-((6S,7S)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴(실시예 35c); 및 2-((S)-1-아크릴로일-4-((6R,7R)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-

((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴(실시예 35d)



[2048]

[2049]

디클로로메탄(10 mL) 중의 *tert*-부틸 2-(시아노메틸)-4-[7-인단-4-일-6-메틸-2-[[((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(1.0 g, 1.6 mmol) 및 트리플루오로아세트산(3.8 g, 33.2 mmol)의 용액을 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 감압 하에서 농축시키고, 디클로로메탄(10 mL)에 용해시켰다. 그 다음, *N,N*-디이소프로필에틸아민(2.1 g, 16.6 mmol)을 첨가하고, -78 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1 g의 조 고체를 제공하였다. 조 생성물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150mm 5um; 이동상 A: 물 (10MMOL/L NH4HCO3), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7분 이내에 41 B부터 71 B까지; 254 nm; RT1: 6.11로 Prep-HPLC로 정제하여 250 mg의 백색 고체를 4 가지 이성질체의 혼합물로서 제공하였다. 생성물을 추가로 다음 조건(컬럼, CHIRALPAK IC-3 이동상:(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA): EtOH=50:50; 검출기, UV 254 nm) 및 (컬럼, CHIRAL Cellulose-SB 이동상: MtBE(0.1%DEA):IPA=80:20; 검출기, UV 254 nm.)으로 키랄-Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

[2050]

실시예 35a: 2-((R)-1-아크틸로일-4-((6S,7S)-7-(2,3-디히드로-1H-인텐-4-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴(23.7 mg, 0.042 mmol, 2.6% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7.20 - 6.99(m, 3H), 6.98 - 6.74(m, 1H), 6.18(dd, *J* = 16.6, 2.3 Hz, 1H), 5.76(dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.00 - 4.80(m, 1H), 4.45 - 4.31(m, 1H), 4.28 - 4.17(m, 1H), 4.09 - 3.96(m, 2H), 3.93 - 3.74(m, 2H), 3.70 - 3.55(m, 1H), 3.30 - 3.10(m, 2H), 2.99 - 2.63(m, 12H), 2.32(s, 3H), 2.20 - 2.09(m, 1H), 2.07 - 1.83(m, 4H), 1.73 - 1.48(m, 3H), 0.79(d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS(ESI, *m/z*): 555.3 [M+H]⁺.

[2051]

키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IC-3, 4.6*50mm 3um; 254 nm에서 검출됨;(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50, 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 1.967 min;(빠른 피크).

[2052]

실시예 35b: 2-((R)-1-아크틸로일-4-((6R,7R)-7-(2,3-디히드로-1H-인텐-4-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴(20.6 mg, 0.036 mmol, 2.2% 수율). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7.20 - 6.95(m, 3H), 6.94 - 6.76(m, 1H), 6.18(dd, *J* = 16.6, 2.3 Hz, 1H), 5.77(dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.78(m, 1H), 4.53 - 3.86(m, 4H), 3.81 - 3.61(m, 1H), 3.52 - 3.38(m, 1H), 3.19 - 2.58(m, 14H), 2.44 - 2.37(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.21 - 1.81(m, 5H), 1.72 - 1.47(m, 3H), 0.80(d, *J* = 6.2 Hz, 3H). LCMS(ESI, *m/z*): 555.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4.6*100mm, 3 μm; 254 nm에서 검출됨; MtBE(0.1%DEA):IPA = 80:20, 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 2.972 min;(느린 피크).

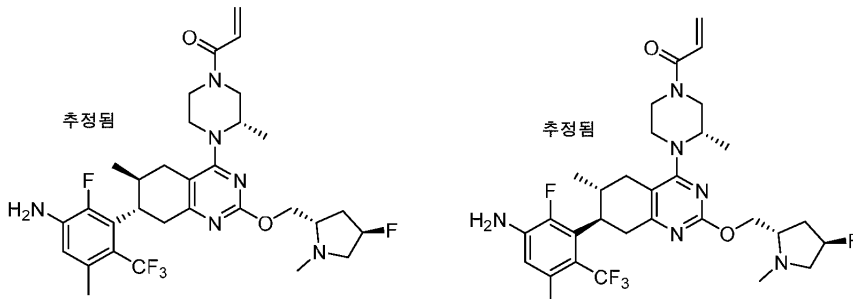
[2053]

실시예 35c: 2-((S)-1-아크틸로일-4-((6S,7S)-7-(2,3-디히드로-1H-인텐-4-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴(20.3 mg, 0.036 mmol, 2.2% 수율). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7.18 - 6.97(m, 3H), 6.93 - 6.76(m, 1H), 6.18(dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.77(dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.95 - 4.78(m, 1H), 4.48 - 3.63(m, 5H), 3.51 - 3.35(m, 1H), 3.25 - 2.58(m, 14H), 2.41(s, 1H), 2.32(s, 3H), 2.20 - 1.79(m, 5H), 1.72 - 1.45(m, 3H), 0.80(d, *J* = 6.3

Hz, 3H). LCMS(ESI, m/z): 555.3 $[M+H]^+$. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4.6*100mm, 3 μ m; 254 nm에서 검출됨; MtBE(0.1%DEA):IPA = 80:20, 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 2.480 min;(빠른 피크).

[2054] **실시예 35d**: 2-((S)-1-아크릴로일-4-((6R,7R)-7-(2,3-디히드로-1H-인텐-4-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트나이트릴(23.1 mg, 0.041 mmol, 2.5% 수율). 1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.20 - 7.01(m, 3H), 6.97 - 6.77(m, 1H), 6.18(dd, J = 16.6, 2.3 Hz, 1H), 5.77(dd, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.98 - 4.78(m, 1H), 4.47 - 4.31(m, 1H), 4.23(dd, J = 10.7, 4.8 Hz, 1H), 4.08 - 3.93(m, 2H), 3.92 - 3.72(m, 2H), 3.70 - 3.51(m, 1H), 3.29 - 3.10(m, 2H), 3.01 - 2.63(m, 12H), 2.31(s, 3H), 2.16 - 2.13(m, 1H), 2.04 - 1.82(m, 4H), 1.70 - 1.47(m, 3H), 0.79(d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS(ESI, m/z): 555.3 $[M+H]^+$. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IC-3, 4.6*50mm 3 μ m; 254 nm에서 검출됨; (Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH = 50:50, 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 3.610 min:(느린 피크).

[2055] **실시예 36a 및 36b**

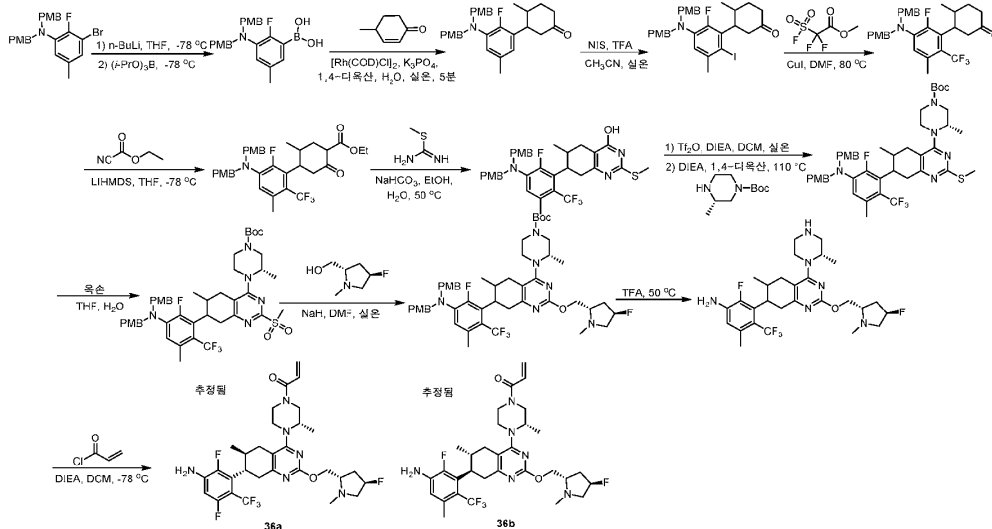


[2056]

[2057] 실시예 36a 실시예 36b

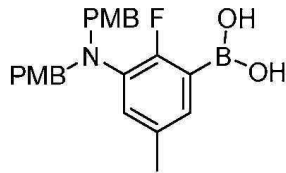
[2058] 1-[(3S)-4-[(6S,7S)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온 (실시예 36a); 및

[2059] 1-[(3S)-4-[(6R,7R)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온 (실시예 36b)



[2060]

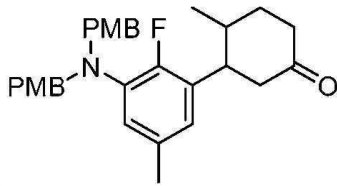
[2061] 단계 1: (3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸페닐)보론산



[2062]

[2063] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(200 mL) 중의 3-브로모-2-플루오로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-5-메틸아닐린(20.0 g, 46.8 mmol)의 용액을 -78 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, n-부틸리튬(헥산 중의 2.5 M)(28 mL, 70.2 mmol)을 적가하고, -78 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 트라이소프로필 보레이트(44.0 g, 234.0 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다.

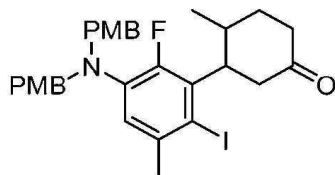
[2064] 단계 2: 3-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸페닐)-4-메틸시클로헥산-1-온



[2065]

[2066] 질소 하에서, 1,4-디옥산(200 mL) 중의 전 단계로부터의 잔분, 4-메틸시클로헥스-2-엔-1-온(5.1 g, 46.8 mmol) 및 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(2.3 g, 4.68 mmol)를 25°C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 포화 인산칼륨 용액(40 mL)을 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸페닐)-4-메틸시클로헥산-1-온(11 g, 23.9 mmol, 51.3% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 476.3 [M+H]⁺.

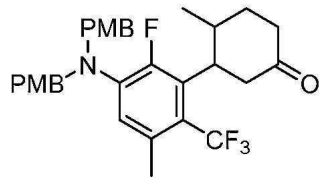
[2067] 단계 3: 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸-페닐]-4-메틸-시클로헥사논



[2068]

[2069] 아세트니트릴(250 mL) 중의 3-(3-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-플루오로-5-메틸페닐)-4-메틸시클로헥산-1-온(25.0 g, 52.5 mmol) 및 N-아이오도숙신이미드(14.1 g, 63.0 mmol)의 용액을 실온에서 2 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 트리플루오로아세트산(0.6 g, 5.2 mmol)을 첨가하고, 25 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 용액을 물로 희석시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸-페닐]-4-메틸-시클로헥사논(30 g, 49.8 mmol, 94.9% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 602.1 [M+H]⁺.

[2070] 단계 4: 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-4-메틸-시클로헥사논



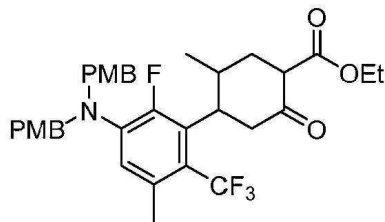
[2071]

[2072]

질소 하에서, *N,N*-디메틸포름아미드(200 mL) 중의 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸-페닐]-4-메틸-시클로헥사논(20.0 g, 33.2 mmol), 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세테이트(31.9 g, 166.2 mmol) 및 아이오딘화제일구리(12.6 g, 66.5 mmol)의 용액을 80 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 쉐킷시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-4-메틸-시클로헥사논(12 g, 22.0 mmol, 66.4% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 544.2 [M+H]⁺.

[2073]

단계 5: 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카복실레이트



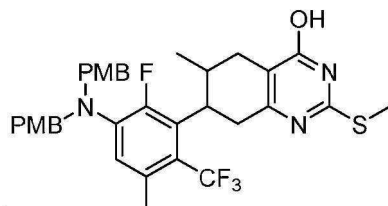
[2074]

[2075]

질소 하에서, 테트라히드로푸란(100 mL) 중의 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-4-메틸-시클로헥사논(10.0 g, 18.4 mmol)의 용액을 -78 °C에서 3 분 동안 교반시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0 M)(33 mL, 33 mmol)를 적가하고, -78 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(4.1 g, 42.3 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 쉐킷시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜서 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 616.3 [M+H]⁺.

[2076]

단계 6: 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술팜아닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올

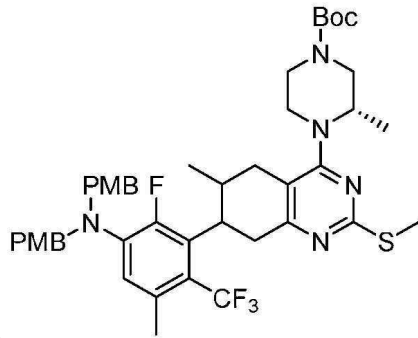


[2077]

[2078]

에탄올(200 mL) 및 물(40 mL) 중의 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카복실레이트(20.0 g, 32.4 mmol), 2-메틸-2-티오슈도우레아 술페이트(90.3 g, 324.8 mmol) 및 중탄산나트륨(54.5 g, 649.7 mmol)의 용액을 50 °C에서 4 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층을 모으고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(4/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술팜아닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(7 g, 10.9 mmol, 33.6% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 642.2 [M+H]⁺.

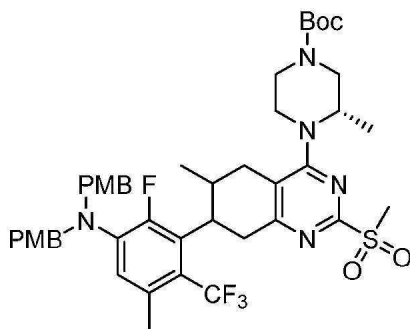
[2079] 단계 7: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



[2080]

[2081] 디클로로메탄(50 mL) 중의 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(4.4 g, 6.8 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(4.4 g, 34.2 mmol) 및 트리플루오로메탄술포닉 안하이드라이드(3.4 g, 12.3 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 감압 하에서 농축시켰다. 그 다음, 1,4-디옥산(50 mL) 중의 잔분, *N,N*-디이소프로필에틸아민(4.42 g, 34.2 mmol) 및 *tert*-부틸 (3*S*)-3-메틸-1-피페라진카르복실레이트(2.7 g, 13.7 mmol)를 110 °C에서 16 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(85/15)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(3.5 g, 4.2 mmol, 62% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 824.4 [M+H]⁺.

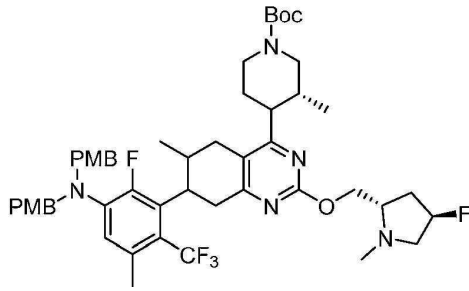
[2082] 단계 8: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



[2083]

[2084] 테트라히드로푸란(35 mL) 및 물(17.5 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(3.5 g, 4.2 mmol) 및 포타슘 퍼옥시모노술포레이트(7.8 g, 12.7 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 포화 아황산나트륨 용액으로 퀘칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층을 모으고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 856.4 [M+H]⁺.

[2085] 단계 9: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



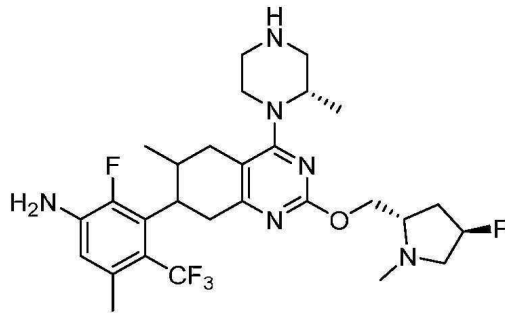
[2086]

[2087]

DMF(26 mL) 중의 수소화나트륨(0.5 g, 13.6 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액) 및 [(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메탄올(0.7 g, 5.4 mmol)의 용액을 0 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(2.6 g, 2.7 mmol)를 첨가하고, 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 포화 염화암모늄 용액으로 킨칭시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층을 모으고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[[2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.2 g, 1.3 mmol, 48.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 908.5 [M+H]⁺.

[2088]

단계 10: 2-플루오로-3-[2-[[2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-5-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린



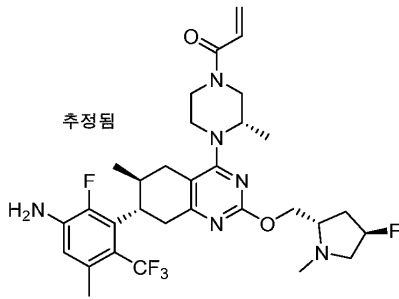
[2089]

[2090]

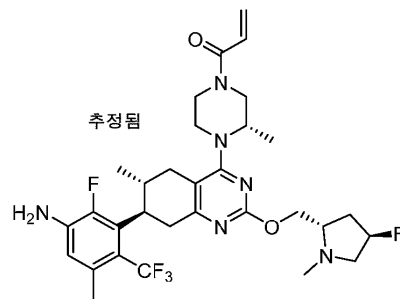
트리플루오로아세트산(3.0 g, 26.4 mmol) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[[2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.2 g, 1.3 mmol)의 용액을 50 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 아세트ونی트릴/물(2:3)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-플루오로-3-[2-[[2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-5-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린(0.6 g, 1.1 mmol, 89.3% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 569.3 [M+H]⁺.

[2091]

단계 11: 1-[(3*S*)-4-[(6*S*,7*S*)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[[2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 36a); 및 1-[(3*S*)-4-[(6*R*,7*R*)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[[2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 36b)



36a



36b

[2092]

[2093]

디클로로메탄(6 mL) 중의 2-플루오로-3-[2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-4-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-5-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린(0.65 g, 1.1 mmol), 아크릴산(0.08 g, 1.1 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.44g, 3.43mmol)의 용액을 -78 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, HATU(434.6 mg, 1.1 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 디클로로메탄으로 희석시키고 염수로 세척하였다. 그 다음, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔 에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 350 mg의 조 고체를 제공하였다. 조 생성물을 다음 조건: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X 150mm 5um; 이동상 A: 물(10MMOL/L NH₄HCO₃), 이동상 B:ACN; 유속:60 mL/min; 구배: 7 분 이내에 40 B부터 70 B까지; 254 nm; RT1:5.77로 Prep-HPLC로 정제하여 120 mg의 조 생성물을 두 이성질체의 혼합물로서 얻었다. 생성물을 추가로 다음 조건(컬럼: CHIRALPAK IE-3 4.6*50mm 3um; 이동상 Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50; 유속:1 mL/min; 구배: 13 분 동안 20% B를 유지함; 220/254 nm)으로 키랄-Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

[2094]

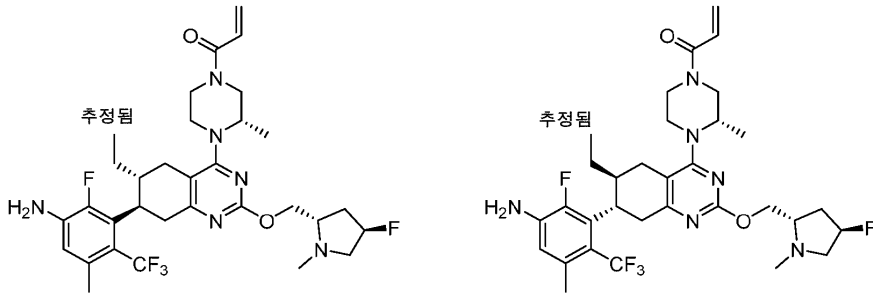
실시예 36a: 1-[(3S)-4-[(6S,7S)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(41.9 mg, 0.06 mmol, 5.9% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.95 - 6.73(m, 1H), 6.57(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.16(d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.85 - 5.66(m, 3H), 5.16(d, *J* = 56.0 Hz, 1H), 4.37 - 3.98(m, 4H), 3.74(dd, *J* = 74.8, 13.6 Hz, 1H), 3.53 - 3.34(m, 3H), 3.31 - 3.29(m, 1H), 3.28 - 3.03(m, 2H), 2.95 - 2.78(m, 3H), 2.59(d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.48 - 2.00(m, 10H), 1.97 - 1.74(m, 1H), 0.97(t, *J* = 7.9 Hz, 3H), 0.81(d, *J* = 6.2 Hz, 3H). LC-MS:(ESI, *m/z*): 623.4 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50mm 3um; 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):EtOH = 50:50; 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 2.058 min; (느린 피크).

[2095]

실시예 36b: 1-[(3S)-4-[(6R,7R)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(50.1 mg, 0.08 mmol, 7% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.93 - 6.73(m, 1H), 6.58(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.22 - 6.10(m, 1H), 5.87 - 5.67(m, 3H), 5.17(d, *J* = 56.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.02(m, 5H), 3.99 - 3.76(m, 2H), 3.54 - 3.36(m, 2H), 3.32 - 3.28(m, 1H), 3.21 - 3.04(m, 2H), 2.96 - 2.80(m, 3H), 2.45 - 2.26(m, 8H), 2.25 - 2.01(m, 2H), 1.98 - 1.74(m, 1H), 1.34 - 1.21(m, 3H), 0.81(d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LC-MS:(ESI, *m/z*): 623.4 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50mm 3um; 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):EtOH=50:50; 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 1.606 min;(빠른 피크).

[2096]

실시예 37a 및 37b



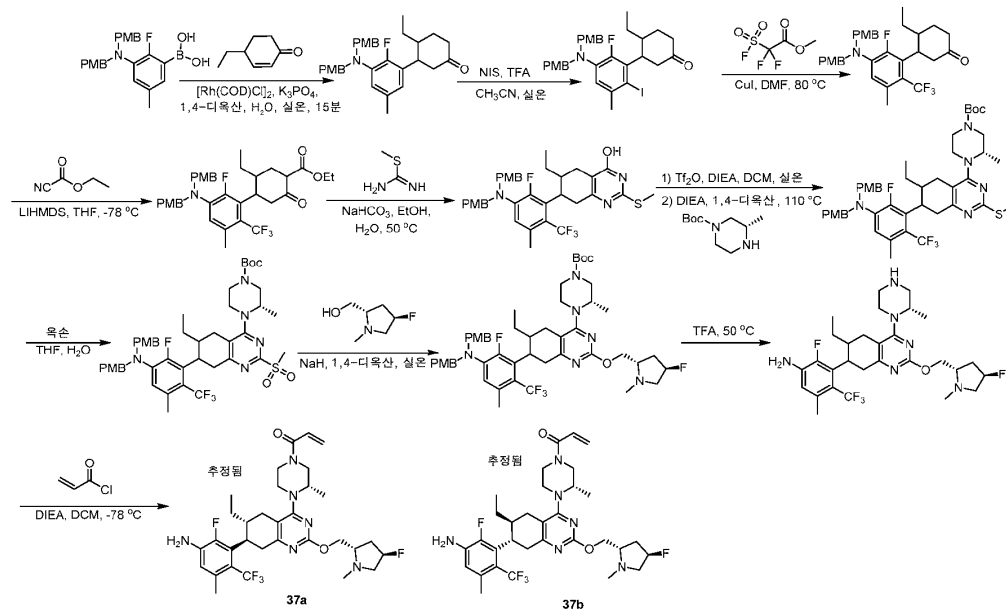
[2097]

[2098]

실시예 37a 실시예 37b

[2099]

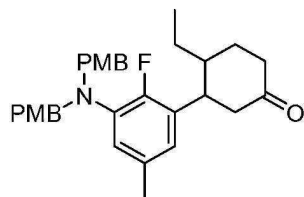
1-[(3S)-4-[(6R,7R)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-에틸-2-[[2-(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온 (실시예 37a); 및 1-[(3S)-4-[(6S,7S)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-에틸-2-[[2-(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온 (실시예 37b)



[2100]

[2101]

단계 1: 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-페닐]-4-에틸-시클로헥사논



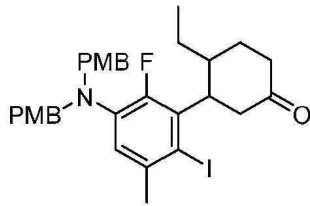
[2102]

[2103]

질소 하에서, 1,4-디옥산(200 mL) 및 물(40 mL) 중의 [3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-페닐]보론산(20.0 g, 48.87 mmol), 4-에틸시클로헥스-2-엔-1-온(6.07 g, 48.87 mmol), 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(1.2 g, 2.44 mmol) 및 인산칼륨(31.1 g, 146.61 mmol)의 용액을 실온에서 15분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-페닐]-4-에틸-시클로헥사논(10 g, 20.4 mmol, 41.8% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 490.3 [M+H]⁺.

[2104]

단계 2: 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸-페닐]-4-에틸-시클로헥사논



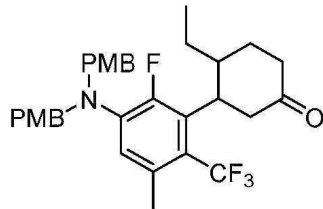
[2105]

[2106]

아세트ونی트릴(200 mL) 중의 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-페닐]-4-에틸-시클로헥사논(10.0 g, 20.42 mmol) 및 N-아이오도숙신이미드(5.5 g, 24.51 mmol)의 용액을 실온에서 2 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 트리플루오로아세트산(0.2 g, 2.04 mmol)을 첨가하고, 25 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 포화 아황산나트륨으로 퀘칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸-페닐]-4-에틸-시클로헥사논(9 g, 14.62 mmol, 71.6% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 616.1 [M+H]⁺.

[2107]

단계 3: 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-4-에틸-시클로헥사논



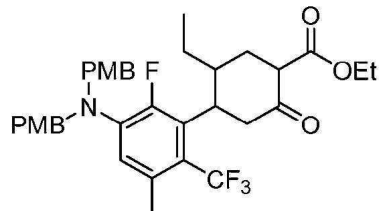
[2108]

[2109]

질소 하에서, N,N-디메틸포름아미드(90 mL) 중의 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-6-아이오도-5-메틸-페닐]-4-에틸-시클로헥사논(9.0 g, 14.62 mmol), 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세테이트(14.04g, 73.11mmol) 및 아이오딘화제일구리(5.5 g, 29.24 mmol)의 용액을 80 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 희석시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 추출시키고, 유기 층들을 합하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-4-에틸-시클로헥사논(5 g, 8.96 mmol, 61.3% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 558.2 [M+H]⁺.

[2110]

단계 4: 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5-에틸-2-옥소-시클로헥산카복실레이트

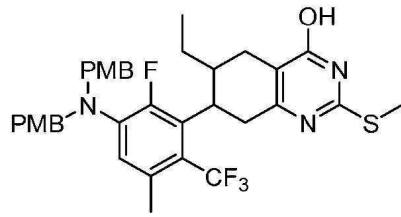


[2111]

[2112]

질소 하에서, 테트라히드로푸란(2 mL) 중의 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-4-에틸-시클로헥사논(5.0 g, 8.97 mmol)의 용액을 -78 °C에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1 M)(13.4 mL, 13.45 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(1.5 g, 15.24 mmol)를 첨가하고 -78 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응을 물 첨가에 의해 퀘칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 630.3 [M+H]⁺.

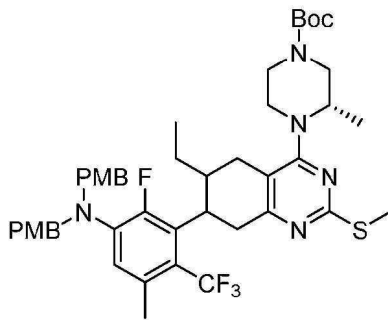
[2113] 단계 5: 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-에틸-2-메틸술폰과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올



[2114]

[2115] 에탄올(50 mL) 및 물(10 mL) 중의 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5-에틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(5.0 g, 7.94 mmol), 2-메틸-2-티오슈도우레아 황산염(22.0 g, 79.41 mmol) 및 중탄산나트륨(13.3 g, 158.81 mmol)의 용액을 50 °C에서 4 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄으로 용해시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(4/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-에틸-2-메틸술폰과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(1.5 g, 2.28 mmol, 28.8% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 656.2 $[M+H]^+$.

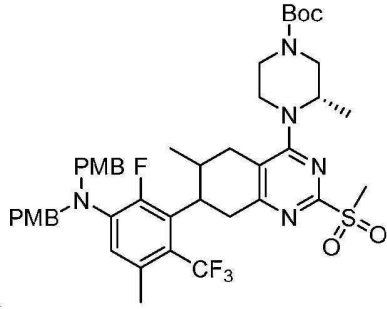
[2116] 단계 6: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-에틸-2-메틸술폰과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



[2117]

[2118] 디클로로메탄(15 mL) 중의 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-에틸-2-메틸술폰과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(1.5 g, 2.29 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.4 g, 11.44 mmol) 및 트리플루오로메탄술폰닉 안하이드라이드(1.1 g, 4.12 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 감압 하에서 농축시켰다. 그 다음, 1,4-디옥산(15 mL) 중의 잔분, *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.4 g, 11.44 mmol) 및 *tert*-부틸 (3*S*)-3-메틸-1-피페라진카르복실레이트(0.9 g, 4.57 mmol)를 110 °C에서 16 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(85/15)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-에틸-2-메틸술폰과닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.3 g, 1.55 mmol, 67.8% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 838.4 $[M+H]^+$.

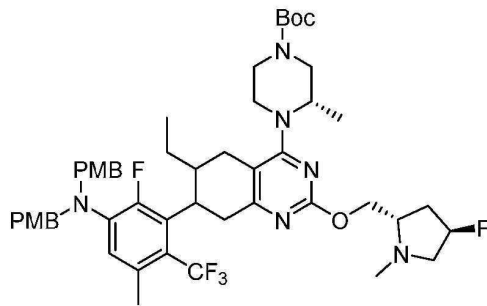
[2119] 단계 7: *tert*-부틸 (3*S*)-4-(7-(3-(비스(4-메톡시페닐)아미노)-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-에틸-2-(메틸술폰과닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트



[2120]

[2121] 테트라히드로푸란(35 mL) 및 물(17.5 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-에틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(3.5 g, 4.2 mmol) 및 포타슘 퍼옥시모노술포이트(7.8 g, 12.7 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 포화 아황산나트륨 용액으로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 870.4 [M+H]⁺.

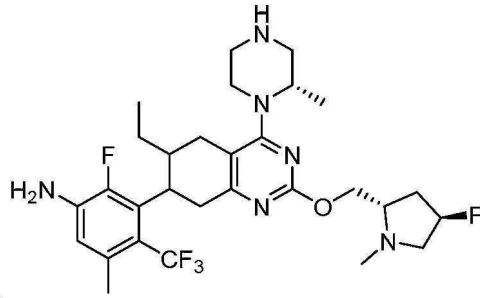
[2122] 단계 8: *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-에틸-2-[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



[2123]

[2124] 1,4-디옥산(12.79 mL) 중의 수소화나트륨(0.3 g, 7.47 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액) 및 [(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메탄올(0.4g, 2.99mmol)의 용액을 0 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-에틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.3 g, 1.49 mmol)를 첨가하고, 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(3/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-에틸-2-[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(0.8 g, 0.86 mmol, 58% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 923.5 [M+H]⁺.

[2125] 단계 9: 3-[6-에틸-2-[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-[(2*S*)-2-메틸피페라진-1-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-2-플루오로-5-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린

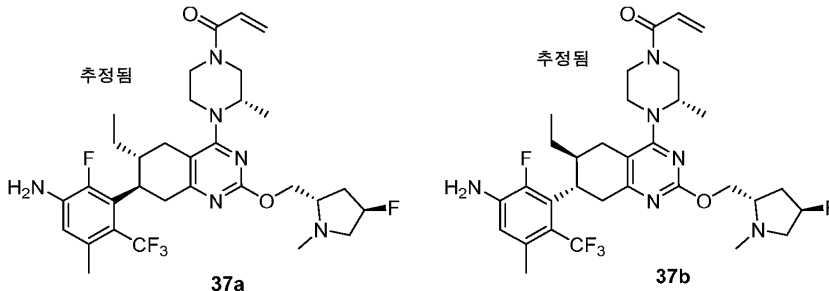


[2126]

[2127] 트리플루오로아세트산(1.9 g, 17.33 mmol) 중의 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-에틸-2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(0.8 g, 0.87 mmol)의 용액을 50 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 아세트니트릴/물(1:1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[6-에틸-2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-2-플루오로-5-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린(0.3 g, 0.51 mmol, 59.4% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 583.3 [M+H]⁺

[2128]

단계 10: 1-[(3S)-4-[(6R,7R)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-에틸-2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 37a) 및 1-[(3S)-4-[(6S,7S)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-에틸-2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 37b)



[2129]

[2130] 디클로로메탄(2.8 mL) 중의 3-[6-에틸-2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-4-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-2-플루오로-5-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린(0.3 g, 0.48 mmol), 아크릴산(0.03 g, 0.48 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.19 g, 1.44 mmol)의 용액을 -78 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, HATU(182.7 mg, 0.48 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 그 다음, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 110 mg의 조 생성물을 제공하였다. 생성물을 추가로 다음 조건(컬럼: CHIRALPAK Cellulose-SB4.6*100mm 3um; 이동상 Hex(0.1%DEA):IPA=70:30; 유속:1 mL/min; RT1:3.785; RT2:5.481)으로 키랄-Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 표제 화합물의 입체화학은 임의로 지정하였다.

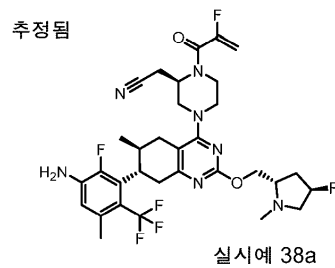
[2131]

실시예 37a: 1-[(3S)-4-[(6R,7R)-7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-에틸-2-[[[(2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(31.6 mg, 0.049 mmol, 10.3% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.92 - 6.75(m, 1H), 6.58(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.1 - 6.12(m, 1H), 5.78 - 5.70(m, 3H), 5.17(d, *J* = 56.2 Hz, 1H), 4.41 - 3.82(m, 6H), 3.50 - 3.36(m, 2H), 3.20 - 3.04(m, 3H), 2.91- 2.82 (m, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.41 - 2.23(m, 8H), 2.17 - 1.77(m, 3H), 1.29 - 1.18(m, 4H), 1.07 - 0.94(m, 1H), 0.87 - 0.82(m, 3H). LC-MS:(ESI, *m/z*): 637.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB,

4.6*100mm,3.0um; 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):IPA = 70:30; 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 3.785 min;(빠른 피크).

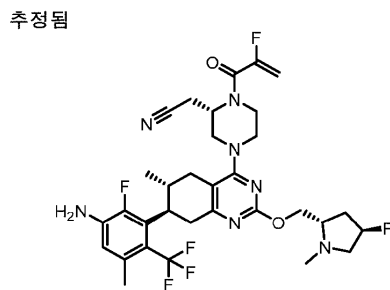
[2132] **실시예 37b:** 1-((3S)-4-(((6S,7S)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-6-에틸-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(31.3 mg, 0.049 mmol, 10.2% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 6.87 - 6.75(m, 1H), 6.59(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.19 - 6.14(m, 1H), 5.79 - 5.71(m, 3H), 5.26 - 5.08(m, 1H), 4.28 - 4.12(m, 4H), 4.08 - 3.82(m, 1H), 3.49 - 3.37(m, 2H), 3.27 - 3.08(m, 2H), 2.97 - 2.84(m, 3H), 2.73 - 2.64(m, 1H), 2.47(s, 1H), 2.36(s, 4H), 2.32 - 2.27(m, 4H), 2.17 - 1.75(m, 4H), 1.29 - 1.13(m, 1H), 1.05 - 0.95(m, 4H), 0.84 - 0.82(m, 3H). LC-MS:(ESI, m/z): 637.3 [M+]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4.6*100mm,3.0um; 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):IPA = 70:30; 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 5.481 min;(느린 피크).

[2133] **실시예 38a, 38b, 38c, 및 38d**



[2134]

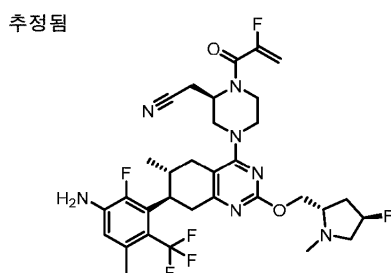
[2135] 2-((R)-4-(((6S,7S)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세트니트릴(실시예 38a); 및



[2136]

[2137]

[2138] 2-((S)-4-(((6R,7R)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세트니트릴(실시예 38b); 및



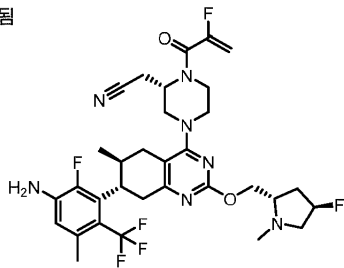
[2139]

[2140]

[2141] 2-((R)-4-(((6R,7R)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메

틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세트니트릴(실시예 38c); 및

추정됨



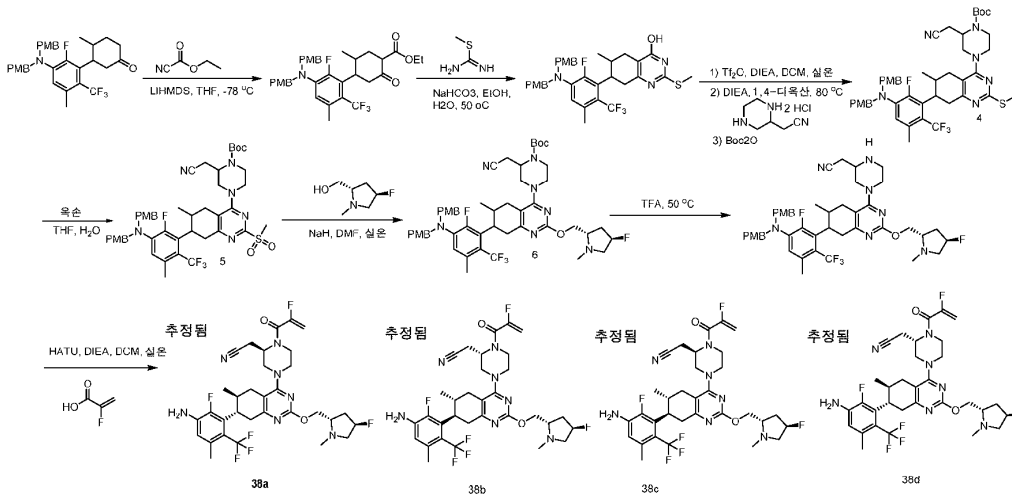
[2142]

[2143]

실시예 38d

[2144]

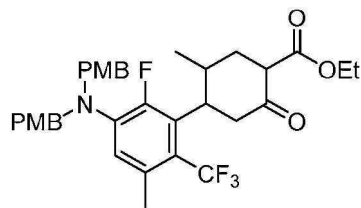
2-((S)-4-((6S,7S)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-2-((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세트니트릴(실시예 38d)



[2145]

[2146]

단계 1: 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



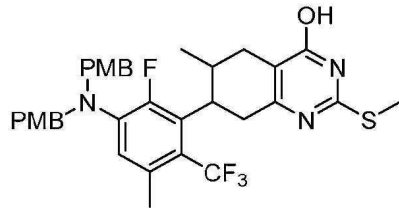
[2147]

[2148]

질소 하에서, 테트라히드로푸란(100 mL) 중의 3-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-4-메틸-시클로헥사논(10.0 g, 18.4 mmol)의 용액을 -78 °C에서 3 분 동안 교반시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0 M)(33 mL, 33 mmol)를 적가하고, -78 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(4.1 g, 42.3 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜서 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: (ESI, m/z): 616.3 [M+H]⁺.

[2149]

단계 2: 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술폰아닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일

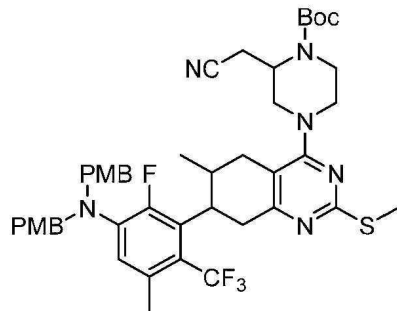


[2150]

[2151] 에탄올(200 mL) 및 물(40 mL) 중의 에틸 4-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(20.0 g, 32.4 mmol), 2-메틸-2-티오슈도우레아 황산염(90.3 g, 324.8 mmol) 및 중탄산나트륨(54.5 g, 649.7 mmol)의 용액을 50 °C에서 4 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄으로 용해시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/에틸 아세테이트(4/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(7 g, 10.9 mmol, 33.6% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 642.2 [M+H]⁺.

[2152]

단계 3: *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트

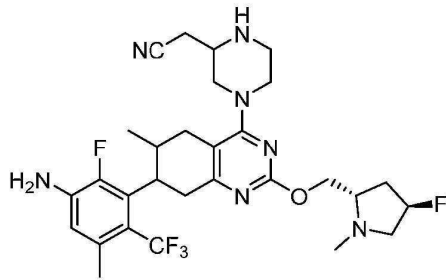


[2153]

[2154] 디클로로메탄(72 mL) 중의 7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(7.2 g, 11.2 mmol), 트리플루오로메탄술폰포닉 안하이드라이드(5.7 g, 20.2 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(8.6 g, 67.3 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 감압 하에서 농축시켰다. 그 다음, 1,4-디옥산(72 mL) 중의 잔분, *N,N*-디이소프로필에틸아민(8.6 g, 67.3 mmol) 및 2-피페라진-2-일아세트니트릴(2.8 g, 22.44mmol)을 80 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 디-*tert*-부틸디카르보네이트(12.2 g, 56.1 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(8 g, 9.4 mmol, 84% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 849.4 [M+H]⁺.

[2155]

단계 4: *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트



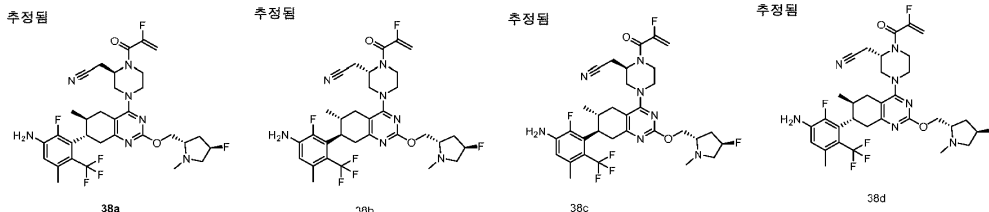
[2162]

[2163]

트리플루오로아세트산(34.17g, 299.77mmol) 중의 *tert*-부틸 4-[7-[3-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(2.8g, 3mmol)의 용액을 50 °C에서 7 분 동안 교반시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 아세트니트릴/물(2:3)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-[4-[7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-2-일]아세트니트릴(1.2 g, 2.0 mmol, 67.4% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 594.3 [M+H]⁺.

[2164]

단계 7: 2-((*R*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크틸로일)피페라진-2-일)아세트니트릴(실시예 38a); 및 2-((*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크틸로일)피페라진-2-일)아세트니트릴(실시예 38b); 및 2-((*R*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크틸로일)피페라진-2-일)아세트니트릴(실시예 38c); 및 2-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크틸로일)피페라진-2-일)아세트니트릴(실시예 38d)



[2165]

[2166]

디클로로메탄(12 mL) 중의 2-[4-[7-[3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸-피롤리딘-2-일]메톡시]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-2-일]아세트니트릴(1.2 g, 2.02 mmol), 2-플루오로아크틸산(182.0 mg, 2.02 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.7 g, 6.06 mmol)의 용액을 25 °C에서 교반시켰다. 그 다음, HATU(0.8 g, 2.22 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 그 다음, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 500 mg의 고체를 제공하였다. 생성물을 추가로 키랄-Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치 배열을 추론하였다.

[2167]

실시예 38a: 2-((*R*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크틸로일)피페라진-2-일)아세트니트릴(49.6 mg, 0.074 mmol, 3.7% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.57(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.77(s, 2H), 5.40 - 5.35(m, 3H), 4.84(brs, 1H), 4.33 - 4.10(m, 2H), 3.94 - 3.82 (m, 3H), 3.49 - 3.41(m, 3H), 3.25 - 3.05(m, 3H), 3.01 - 2.66(m, 6H), 2.44 - 2.17(m, 8H), 2.15 -

2.00(m, 1H), 1.95 - 1.73(m, 1H), 0.84(d, $J = 6.0$ Hz, 3H). LC-MS:(ESI, m/z): 666.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50mm, 3 μ m; 254 nm에서 검출됨;(Hex:DCM=3:1)(0.1%IPAmine): EtOH=90:10 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 3.658 min;(빠른 피크).

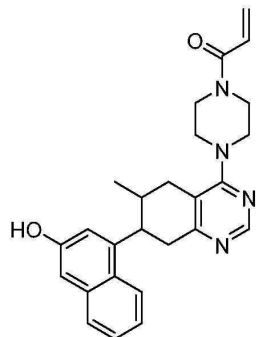
[2168] **실시예 38b:** 2-((S)-4-((6R,7R)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세트나이트릴(43.4 mg, 0.065 mmol, 3.2% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.57(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.78(s, 2H), 5.46 - 5.06(m, 3H), 4.79(brs, 1H), 4.27 - 4.26(m, 1H), 4.13(dd, $J = 11.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.98 - 3.75(m, 3H), 3.61 - 3.36(m, 3H), 3.30 - 3.23(m, 1H), 3.22 - 3.15(m, 1H), 3.14 - 2.90(m, 4H), 2.89 - 2.77(m, 2H), 2.68 - 2.57(m, 1H), 2.46 - 2.19(m, 8H), 2.17 - 2.00(m, 1H), 1.97 - 1.73(m, 1H), 0.82(d, $J = 6.2$ Hz, 3H). LC-MS:(ESI, m/z): 666.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50mm, 3 μ m; 254 nm에서 검출됨;(Hex:DCM=3:1)(0.1%IPAmine): EtOH=90:10 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 3.185 min;(느린 피크).

[2169] **실시예 38c:** 2-((R)-4-((6R,7R)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세트나이트릴(39.2 mg, 0.058 mmol, 2.9% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.58(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.78(s, 2H), 5.47 - 5.06(m, 3H), 4.72(brs, 1H), 4.30(dd, $J = 11.1, 4.7$ Hz, 1H), 4.13(dd, $J = 10.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.89(dd, $J = 22.7, 13.3$ Hz, 3H), 3.59 - 3.40(m, 3H), 3.29 - 3.04(m, 3H), 2.98 - 2.72(m, 6H), 2.46 - 2.27(m, 8H), 2.24 - 2.05(m, 1H), 1.98 - 1.76(m, 1H), 0.84(d, $J = 6.1$ Hz, 3H). LC-MS:(ESI, m/z): 666.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50mm 3 μ m; 254 nm에서 검출됨;(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA): EtOH=90:10, 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 3.421 min;(빠른 피크).

[2170] **실시예 38d:** 2-((S)-4-((6S,7S)-7-(3-아미노-2-플루오로-5-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(((2S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세트나이트릴(49.2 mg, 0.073 mmol, 3.7% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 6.58(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.79(s, 2H), 5.48 - 5.03(m, 3H), 4.78(brs, 1H), 4.26(dd, $J = 11.0, 4.8$ Hz, 1H), 4.16(dd, $J = 11.0, 5.4$ Hz, 1H), 4.01(d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.82(d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.52 - 3.25(m, 5H), 3.22 - 2.79(m, 7H), 2.69 - 2.57(m, 1H), 2.44 - 2.25(m, 8H), 2.20 - 1.99(m, 1H), 1.97 - 1.72(m, 1H), 0.83(d, $J = 6.2$ Hz, 3H). LC-MS:(ESI, m/z): 666.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50mm, 3 μ m; 254 nm에서 검출됨;

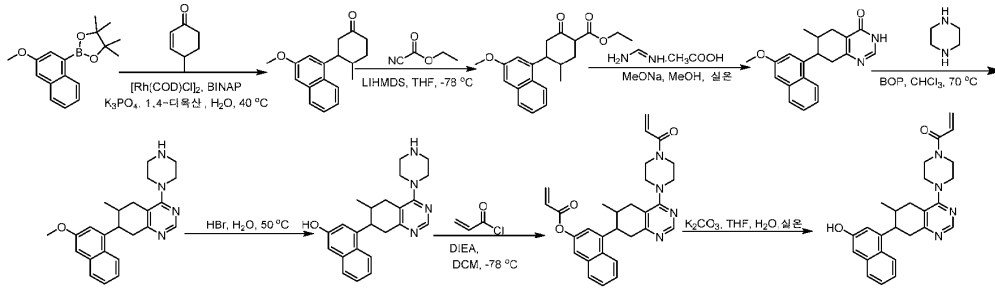
[2171] (Hex:DCM=3:1)(0.1%IPAmine): EtOH=90:10 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 4.292;(느린 피크).

[2172] **실시예 39**



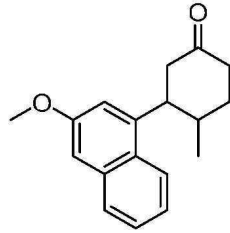
[2173]

[2174] 1-(4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-



1-은

[2175] 단계 1: 3-(3-메톡시-1-나프틸)-4-메틸-시클로헥사논

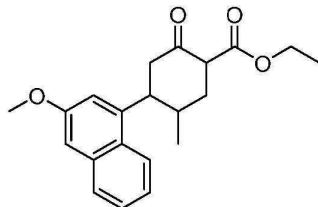


[2176]

[2177] 질소 하에서, 1,4-디옥산(10 mL) 및 물(10 mL) 중의 2-(3-메톡시-1-나프틸)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.0 g, 3.52 mmol) 및 1.1'-비나프틸-2,2'-디페닐 포스핀(0.44 g, 0.70 mmol)의 용액을 4-메틸시클로헥스-2-엔-1-온(0.78 g, 7.04 mmol)에 첨가하였다. 그 다음, $[Rh(COD)Cl]_2$ (0.17 g, 0.35 mmol), 인산칼륨(1.49 g, 7.04 mmol)을 첨가하고, 40 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/6)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(3-메톡시-1-나프틸)-4-메틸-시클로헥사논(500 mg, 1.86 mmol, 52.9% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다.

LCMS(ESI, m/z): 269.4 $[M+H]^+$.

[2178] 단계 2: 에틸 4-(3-메톡시-1-나프틸)-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트

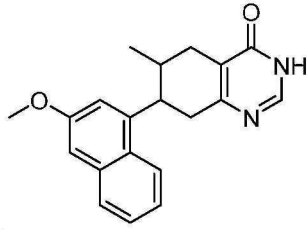


[2179]

[2180] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(15mL) 중의 3-(3-메톡시-1-나프틸)-4-메틸-시클로헥사논(0.6 g, 2.24 mmol)의 용액을 -78 °C에서 LiHMDS(1.3 mL, THF 중의 2M)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(0.33 g, 3.35 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/8)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-(3-메톡시-1-나프틸)-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(200 mg, 0.58 mmol, 26.3% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z):

341.2 $[M+H]^+$.

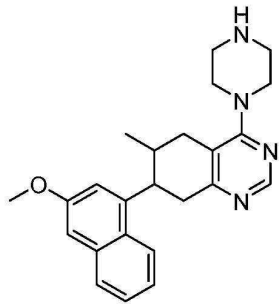
[2181] 단계 3: 7-(3-메톡시-1-나프틸)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온



[2182]

[2183] 메탄올(6 mL) 중의 에틸 4-(3-메톡시-1-나프틸)-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(200.0 mg, 0.59 mmol) 및 포름아미딘 아세테이트(367.0 mg, 3.53 mmol)의 용액을 25 °C에서 0.5 h 동안 교반시켰다. 그 다음, 소듐 메탄올레이트(317.26 mg, 5.88 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 9 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 메탄올/디클로로메탄(1/10)으로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-(3-메톡시-1-나프틸)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(110 mg, 0.34 mmol, 58.4% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 321.2 [M+H]⁺.

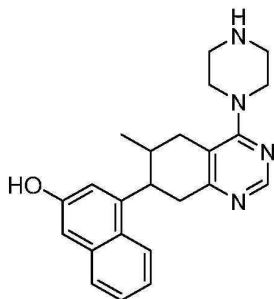
[2184] 단계 4: 7-(3-메톡시-1-나프틸)-6-메틸-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린



[2185]

[2186] 7-(3-메톡시-1-나프틸)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(2.00 g, 6.2 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(5.5 g, 12.5 mmol)의 용액을 DCM(20 mL)에 용해하였다. 그 다음, 피페라진(17.5 g, 124.8 mmol)을 첨가하고, 70 °C에서 10 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 메탄올/디클로로메탄(1/10)으로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-(3-메톡시-1-나프틸)-6-메틸-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(1.5 g, 0.38 mmol, 62.5 % 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 389.2 [M+H]⁺.

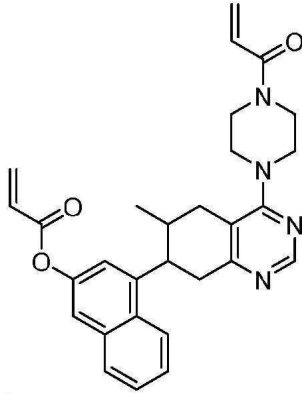
[2187] 단계 5: 4-(6-메틸-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올



[2188]

[2189] HBr(1 mL) (H₂O 중의 40%) 중의 7-(3-메톡시-1-나프틸)-6-메틸-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(180.0 mg, 0.46 mmol)의 용액을 50 °C에서 4 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(1/10)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-(6-메틸-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올(120 mg, 0.32 mmol, 69.2% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 375.5 [M+H]⁺.

[2190] 단계 6: [4-[6-메틸-4-(4-프로프-2-에노일피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-2-나프틸]프로프-2-에노에이트

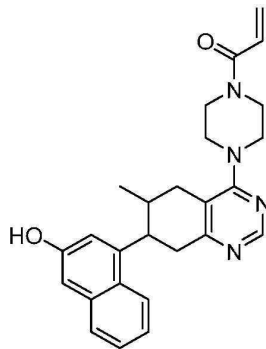


[2191]

[2192] 디클로로메탄(6 mL) 중의 4-(6-메틸-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올(100.0 mg, 0.27 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(103.34 mg, 0.80 mmol)의 용액을 -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 아크릴로일 클로라이드(24.17 mg, 0.27 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 메탄올/디클로로메탄(1/10)으로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 [4-[6-메틸-4-(4-프로프-2-에노일피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-2-나프틸]프로프-2-에노에이트(90 mg, 0.18 mmol, 69.2% 수율)를 제공하였다.

LCMS(ESI, *m/z*): 483.6 [M+H]⁺

[2193] 단계 7: 1-(4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

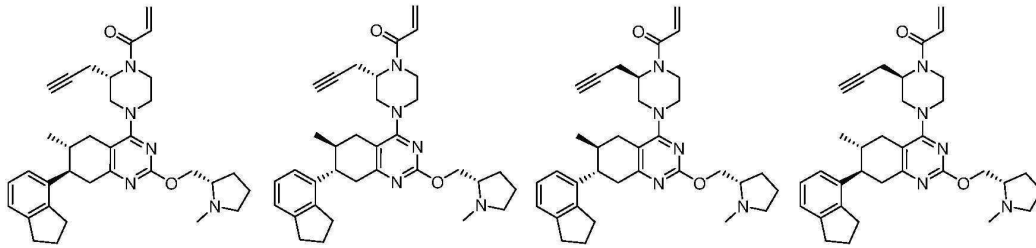


[2194]

[2195] 테트라히드로푸란(2 mL) 중의 [4-[6-메틸-4-(4-프로프-2-에노일피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일]-2-나프틸]프로프-2-에노에이트(100.0 mg, 0.21 mmol) 및 K₂CO₃(28.64 mg, 0.21 mmol)의 용액을 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 다음 조건: (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 X150mm 5um; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 분 이내에 32 B부터 54 B까지; 254/220 nm)으로 Prep-HPLC로 정제하여 1-[4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(3.3 mg, 0.0077mmol, 3.7% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 429.2 [M+H]⁺.

[2196] 실시예 39: ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄, ppm) δ 8.47(s, 1H), 8.11(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.35(m, 1H), 7.31 - 7.27(m, 1H), 7.03 - 7.01(m, 2H), 6.84 - 6.77(m, 1H), 6.27 - 6.22(m, 1H), 5.80 - 5.77(m, 1H), 3.89 - 3.85(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.67 - 3.62(m, 2H), 3.48 - 3.42(m, 2H), 3.27 - 3.22(m, 1H), 2.98(s, 1H), 2.85 - 2.80(m, 1H), 2.71 - 2.65(m, 1H), 2.22(s, 1H), 0.95(d, *J* = 8.0 Hz, 3H).

[2197] 실시예 40a, 40b, 40c, 및 40d



[2198]

[2199]

실시예 40a 실시예 40b 실시예 40c 실시예 40d

[2200]

1-((S)-4-((6R,7R)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (실시예 40a); 및

[2201]

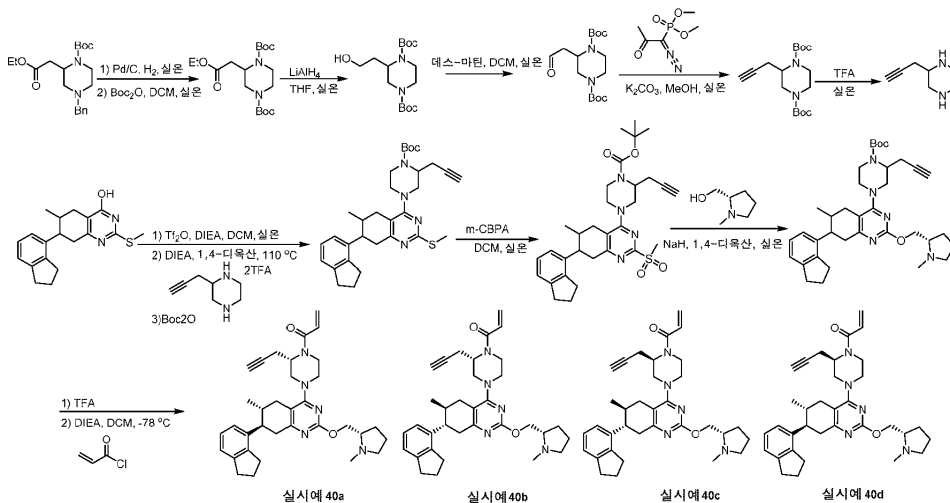
1-((S)-4-((6S,7S)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (실시예 40b); 및

[2202]

1-((R)-4-((6S,7S)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (실시예 40c); 및

[2203]

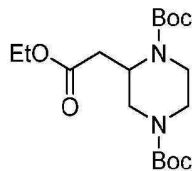
1-((R)-4-((6R,7R)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (실시예 40d)



[2204]

[2205]

단계 1: 디-tert-부틸 2-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피페라진-1,4-디카르복실레이트

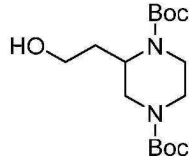


[2206]

[2207]

수소 하에서, 메탄올(100 mL) 중의 tert-부틸 4-벤질-2-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피페라진-1-카르복실레이트(10.0 g, 27.59 mmol) 및 Pd/C(0.50 g, 27.59 mmol)의 용액을 25°C에서 4 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄(200 mL)에 용해시키고, 디-tert-부틸 디카르보네이트(12.04 g, 55.18 mmol) N,N-디이소프로필에틸아민(10.68 g, 82.77 mmol)을 첨가하고, 25 °C에서 5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 그 다음, 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 디-tert-부틸 2-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피페라진-1,4-디카르복실레이트(12.2 g, 0.19 mmol, 0.70% 수율, 60% 순도)를 황색 오일로서 제공하였다. 조 생성물은 정제 없이 다음 단계에 바로 사용될 것이다. LCMS(ESI, m/z): 373.5 [M+H]⁺.

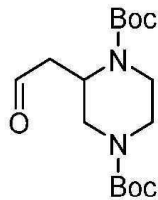
[2208] 단계 2: 디-*tert*-부틸 2-(2-히드록시에틸)피페라진-1,4-디카르복실레이트



[2209]

[2210] 테트라히드로푸란(100 mL) 중의 디-*tert*-부틸 2-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피페라진-1,4-디카르복실레이트(5.00 g, 13.42 mmol)의 용액을 25 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 수소화알루미늄리튬(1.02 g, 26.85 mmol)을 첨가하고, 25 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀸칭시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에서 농축시켜 디-*tert*-부틸 2-(2-히드록시에틸)피페라진-1,4-디카르복실레이트(3.2 g 조 생성물, 70% 순도)를 제공하였고, 이 조 생성물을 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 331.4 [M+H]⁺.

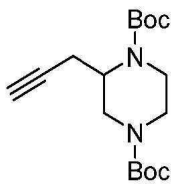
[2211] 단계 3: 디-*tert*-부틸 2-(2-옥소에틸)피페라진-1,4-디카르복실레이트



[2212]

[2213] 디클로로메탄(100 mL) 중의 디-*tert*-부틸 2-(2-히드록시에틸)피페라진-1,4-디카르복실레이트(5.00 g, 15.13 mmol) 및 데스-마틴 시약(12.84 g, 30.26 mmol)의 용액을 25 °C에서 5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 디-*tert*-부틸 2-(2-옥소에틸)피페라진-1,4-디카르복실레이트(3.5 g, 0.07 mmol, 0.50% 수율, 68% 순도)를 황색 오일로서 제공하였다. 조 생성물은 정제 없이 다음 단계에 바로 사용될 것이다. LCMS(ESI, *m/z*): 329.4 [M+H]⁺.

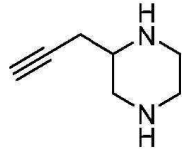
[2214] 단계 4: 디-*tert*-부틸 2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1,4-디카르복실레이트



[2215]

[2216] 메탄올(30 mL) 중의 디-*tert*-부틸 2-(2-옥소에틸)피페라진-1,4-디카르복실레이트(1.00 g, 3.05 mmol) 및 탄산 칼륨(0.84 g, 6.09 mmol)의 용액을 25 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 1-디아조-1-디메톡시포스포릴-프로판-2-온(0.58 g, 3.05 mmol)을 첨가하고, 25 °C에서 6 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 디-*tert*-부틸 2-프로프-2-이닐피페라진-1,4-디카르복실레이트(500 mg, 0.01 mmol, 0.40% 수율, 70% 순도)를 황색 오일로서 제공하였다. 조 생성물은 정제 없이 다음 단계에 바로 사용될 것이다. LCMS(ESI, *m/z*): 325.4 [M+H]⁺.

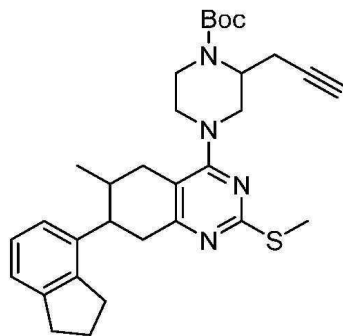
[2217] 단계 5: 2-(프로프-2-인-1-일)피페라진



[2218]

[2219] 디클로로메탄(5.00 mL) 중의 디-*tert*-부틸 2-프로프-2-이닐피페라진-1,4-디카르복실레이트(0.70 g, 2.16 mmol) 및 트리플루오로아세트산(5.00 mL)의 용액을 25℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켜서 2-프로프-2-이닐피페라진(300 mg, 0.01 mmol, 0.70% 수율, 60% 순도)을 황색 오일로서 제공하였다. 조 생성물은 정제 없이 다음 단계에 바로 사용될 것이다. LCMS(ESI, m/z): 125.2 [M+H]⁺.

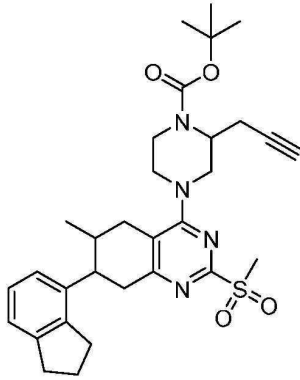
[2220] 단계 6: *tert*-부틸 4-(7-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-4-일)-6-메틸-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2221]

[2222] 디클로로메탄(10 mL) 중의 7-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-4-일)-6-메틸-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(600.0 mg, 1.84 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(474 mg, 3.68 mmol)의 용액을 25℃에서 0.2 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 트리플루오로메탄술포닉 안하이드라이드(777 mg, 2.76 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 감압 하에서 농축시키고, 1,4-디옥산(10 mL)에 용해시켰다. 그 다음, *N,N*-디이소프로필에틸아민(474.18 mg, 3.68 mmol) 및 2-프로프-2-이닐피페라진(456.46 mg, 3.68 mmol)을 첨가하고, 110℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 디-*tert*-부틸 디카르보네이트(802 mg, 3.68 mmol)를 첨가하고, 110℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/6)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 4-(7-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-4-일)-6-메틸-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-카르복실레이트(500 mg, 0.94 mmol, 51.1% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 533.7 [M+H]⁺.

[2223] 단계 7: *tert*-부틸 4-(7-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-4-일)-6-메틸-2-(메틸술포닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-카르복실레이트



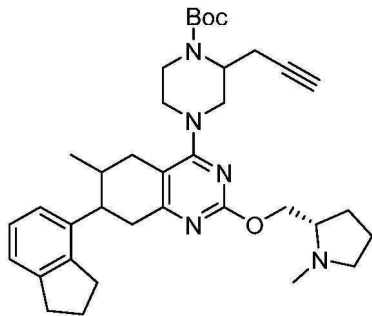
[2224]

[2225]

디클로로메탄(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-카르복실레이트(700.0 mg, 1.31 mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산(453.5 mg, 2.63 mmol)의 용액을 25 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/5)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 4-(7-인단-4-일-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-프로프-2-이닐-피페라진-1-카르복실레이트(560 mg, 0.99 mmol, 75.5% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 565.7 [M+H]⁺.

[2226]

단계 8: *tert*-부틸 4-(7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-카르복실레이트



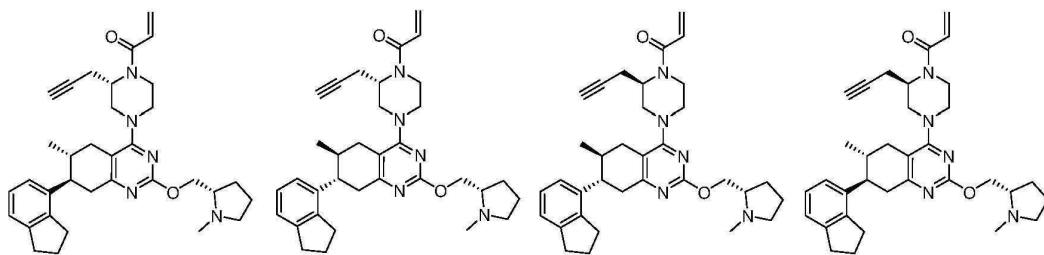
[2227]

[2228]

1,4-디옥산(6 mL) 중의 *N*-메틸-1-프롤리놀(214.13 mg, 1.86 mmol), 수소화나트륨(59.5 mg, 2.48 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)의 용액을 25°C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 4-(7-인단-4-일-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-프로프-2-이닐-피페라진-1-카르복실레이트(700.0mg, 1.24mmol)를 첨가하고, 25°C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 디클로로메탄으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/4)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 4-(7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-카르복실레이트(300 mg, 0.50 mmol, 40.4% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 600.8[M+H]⁺.

[2229]

단계 9: 1-((S)-4-(((6R,7R)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 40a); 1-((S)-4-(((6S,7S)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 40b); 및 1-((R)-4-(((6S,7S)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 40c); 1-((R)-4-(((6R,7R)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 40d)



[2230]

[2231]

[2232]

실시예 40a 실시예 40b 실시예 40c 실시예 40d

디클로로메탄(6 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(7-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-4-일)-6-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-카르복실레이트(300.0 mg, 0.50 mmol) 및 트리플루오로아세트산(2 mL)의 용액을 25°C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 그 다음, 반응 혼합물을 디클로로메탄(30 mL)으로 희석시켰다. 그 다음, *N,N*-디이소프로필에틸아민(129.04 mg, 1 mmol) 및 아크틸로일 클로라이드(45.27 mg, 0.50 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 켄칭시키고, EA로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 추가로 다음 조건: (컬럼: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19*250 mm, 10 μm; 이동상 A: 물(10mmol/l NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O), 이동상 B: ACN; 유속: 25 mL/min; 구배: 10 분 이내에 55 B부터 68 B까지; 254 nm)으로 Prep-HPLC로 단리하였다. 생성물을 추가로 다음 조건: (컬럼: CHIRAL Cellulose-SB4.6*100mm 3μm, 이동상, Hex(0.1%DEA): EtOH=80:20; 검출기, UV 220/254 nm) 및 (컬럼: CHIRALPAK AD-H, 2.0cm I.D.*25cm L; 이동상 A: Hex(8mmol/L NH₃.MeOH)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20 mL/min; 구배: 16분 이내에 20 B부터 20 B까지; 220/254 nm)으로 키랄-Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

[2233]

실시예 40a: 1-((*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-4-일)-6-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(10.4 mg, 0.019 mmol, 3.8% 수율, 백색 고체)(10 mg, 0.018 mmol, 3.6% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.14 - 7.08(m, 2H), 7.01(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 6.26(d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.80(d, *J* = 10.6, 1H), 4.51(s, 1H), 4.38 - 4.35(m, 1H), 4.33 - 4.31(m, 1H), 4.18(d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.04-4.01(m, 1H), 3.71(s, 1H), 3.50 - 3.40(m, 1H), 3.15 - 3.09(m, 2H), 3.00- 2.92(m, 7H), 2.81 - 2.74(m, 3H), 2.62 - 2.52(m, 6H), 2.42(s, 2H), 2.13 - 2.02(m, 4H), 1.86 - 1.81(m, 2H), 1.76 - 1.68(m, 1H), 0.89(s, 3H). LCMS(ESI, *m/z*): 554.4 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: Reg AD 0.46*10cm; 5μm; 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):EtOH = 80/20; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 2.857min(빠른 피크).

[2234]

실시예 40b: 1-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-4-일)-6-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(10.3 mg, 0.019 mmol, 3.7% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.14 - 7.08(m, 2H), 7.01(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.25(d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.81(d, *J* = 10.6, 1H), 4.52(s, 1H), 4.38 - 4.36(m, 1H), 4.33 - 4.30(m, 1H), 4.17(d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.04 - 4.01(m, 1H), 3.71(s, 1H), 3.50 - 3.40(m, 1H), 3.15 - 3.09(m, 2H), 3.00 - 2.92(m, 7H), 2.81 - 2.74(m, 3H), 2.62 - 2.52(m, 6H), 2.42(s, 2H), 2.13 - 2.02(m, 4H), 1.86 - 1.81(m, 2H), 1.76 - 1.68(m, 1H), 0.89(s, 3H). LCMS(ESI, *m/z*): 554.4 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: Reg AD 0.46*10cm; 5μm; 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):EtOH = 80/20; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 5.192 min(느린 피크).

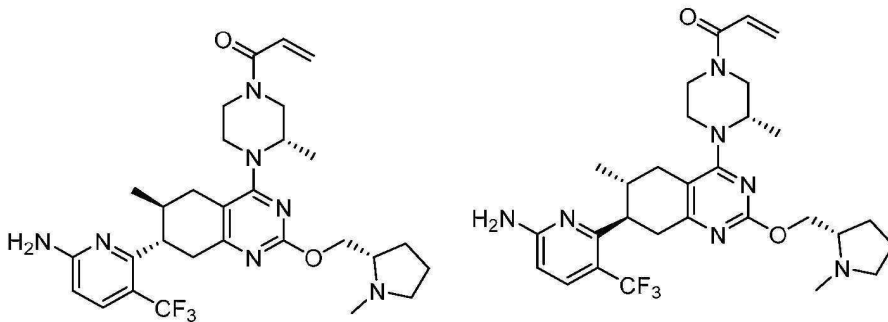
[2235]

실시예 40c: 1-((*R*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-4-일)-6-메틸-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(10.1 mg, 0.018 mmol, 3.6% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.13 - 7.07(m, 2H), 7.00(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 6.24(d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.80(d, *J* = 10.6, 1H), 4.51(s, 1H), 4.38 - 4.36(m, 1H), 4.33 - 4.30(m, 1H), 4.17(d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.04 - 4.01(m, 1H), 3.71(s, 1H), 3.50 - 3.40(m, 1H),

3.15 - 3.09(m, 2H), 3.00 - 2.92(m, 7H), 2.81 - 2.74(m, 3H), 2.62 - 2.52(m, 6H), 2.42(s, 2H), 2.13 - 2.02(m, 4H), 1.86 - 1.81(m, 2H), 1.76 - 1.68(m, 1H), 0.89(s, 3H). LCMS(ESI, m/z): 554.4 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: Cellulose-SB4.6*100mm 3 μ m; 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):EtOH = 80/20; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 2.908 min(느린 피크).

[2236] **실시예 40d**: 1-((R)-4-((6R,7R)-7-(2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(10 mg, 0.018 mmol, 3.6% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.14 - 7.08(m, 2H), 7.01(d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.25(d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.81(d, J = 10.6, 1H), 4.52(s, 1H), 4.38 - 4.36(m, 1H), 4.33 - 4.30(m, 1H), 4.17(d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.04 - 4.01(m, 1H), 3.71(s, 1H), 3.50 - 3.40(m, 1H), 3.15 - 3.09(m, 2H), 3.00 - 2.92(m, 7H), 2.81 - 2.74(m, 3H), 2.62 - 2.52(m, 6H), 2.42(s, 2H), 2.13 - 2.02(m, 4H), 1.86 - 1.81(m, 2H), 1.76 - 1.68(m, 1H), 0.89(s, 3H). LCMS(ESI, m/z): 554.4 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: Cellulose-SB4.6*100mm 3 μ m; 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):EtOH=80:20; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 2.505 min(빠른 피크).

[2237] **실시예 41a 및 41b**

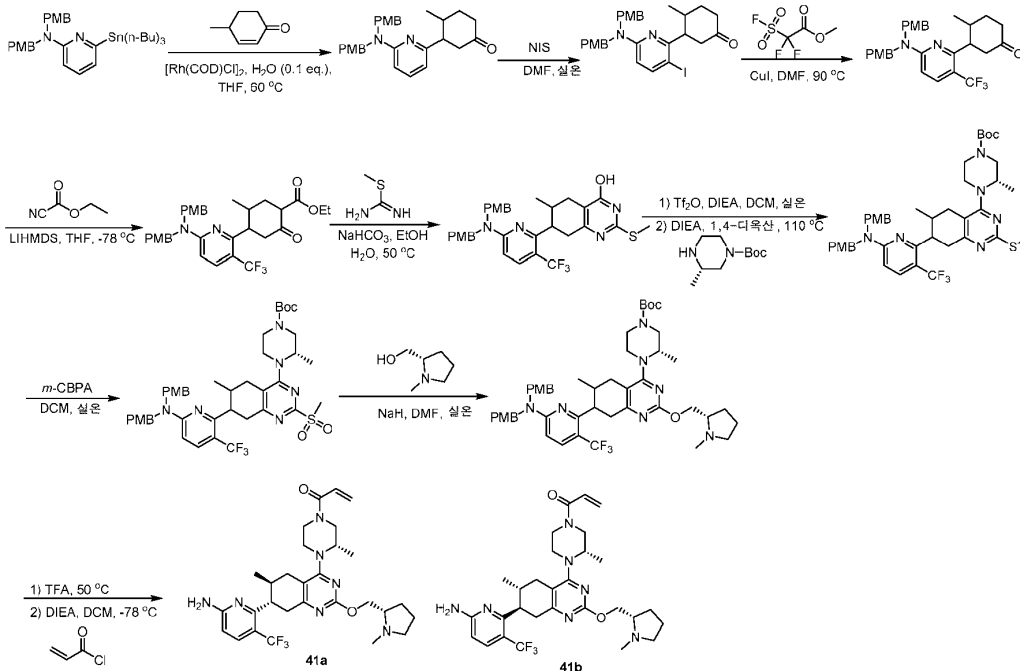


[2238]

[2239] 실시예 41a 실시예 41b

[2240] 1-((S)-4-((6S,7S)-7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 41a); 및

[2241] 1-((S)-4-((6R,7R)-7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 41b)



[2242]

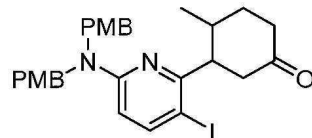
[2243] 단계 1: 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논



[2244]

[2245] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(400 mL) 및 물(40 mL) 중의 4-메틸시클로헥스-2-엔-1-온(4.24 g, 38.49 mmol) 및 $[Rh(COD)Cl]_2$ (1.58 g, 3.21 mmol)의 용액을 *N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-6-트리부틸스타닐-피리딘-2-아민(20.0 g, 32.08 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 60 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/6)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(5.00 g, 11.25 mmol, 35.1% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 445.6 $[M+H]^+$.

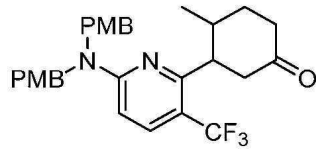
[2246] 단계 2: 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-아이오도-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논



[2247]

[2248] *N,N*-디메틸포름아미드(50 mL) 중의 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(6.00 g, 13.5 mmol) 및 *N*-아이오도숙신이미드(3.48 g, 16.2 mmol)의 용액을 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/7)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-아이오도-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(5.2 g, 9.12 mmol, 67.5% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 571.1 $[M+H]^+$.

[2249] 단계 3: 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논



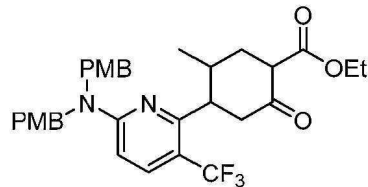
[2250]

[2251]

질소 하에서, *N,N*-디메틸포름아미드(10 mL) 중의 3-[6-비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-아이오도-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(5.6 g, 9.82 mmol) 및 아이오딘화제일구리(1.87 g, 9.82 mmol)의 용액을 메틸 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세테이트(9.33 g, 49.08 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 90 °C에서 5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/6)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[6-비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(4.2 g, 8.19 mmol, 83.5% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 513.6 [M+H]⁺.

[2252]

단계 4: 에틸 4-[6-비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



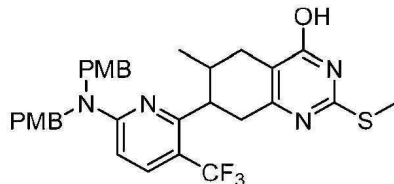
[2253]

[2254]

질소 하에서, 테트라히드로푸란(20 mL) 중의 3-[6-비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(1.80 g, 3.51 mmol)의 용액을 -78 °C에서 LiHMDS(2.11 mL, 4.21 mmol)(THF 중의 1M)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(0.52 g, 5.27 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응을 물로 퀸칭시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/5)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-[6-비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(600 mg, 1.03mmol, 29.2% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 585.6 [M+H]⁺.

[2255]

단계 5: 7-[6-비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올

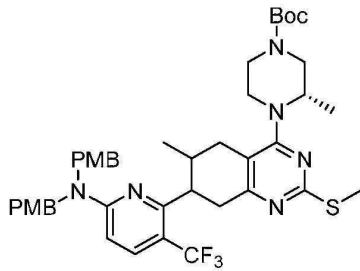


[2256]

[2257]

물(10 mL) 및 에탄올(50 mL) 중의 에틸 4-[6-비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(1.5 g, 2.57 mmol) 및 2-메틸이소티오우레아(2.31 g, 25.66 mmol), 중탄산나트륨(4.31 g, 51.31 mmol)의 용액을 50 °C에서 9 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[6-비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(0.65 g, 1.06 mmol, 41.5% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 611.7 [M+H]⁺.

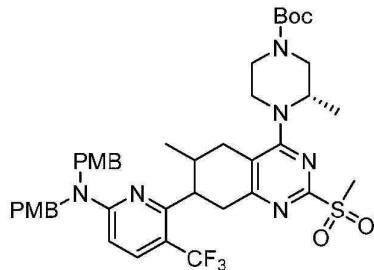
[2258] 단계 6: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



[2259]

[2260] DCM(50 mL) 중의 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(500.0 mg, 0.82 mmol) 및 트리플루오로메탄술포닉 안하이드라이드(346.5 mg, 1.23 mmol)의 용액을 25 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 잔분을 진공 하에서 농축시켰다. 1,4-디옥산(50 mL) 중의 *tert*-부틸 (3S)-3-메틸-1-피페라진카르복실레이트(983.87 mg, 4.91 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(316.85 mg, 2.46 mmol)을 첨가하고, 110 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 메탄올/디클로로메탄(1/10)으로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(300 mg, 0.38 mmol, 46.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 794.0 [M+H]⁺.

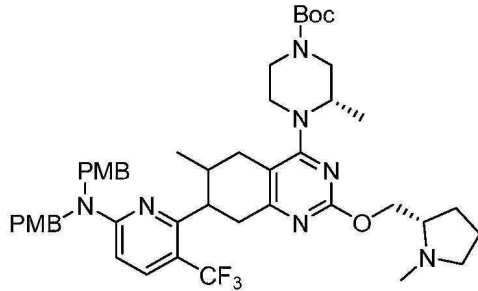
[2261] 단계 7: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



[2262]

[2263] 디클로로메탄(10 mL) 중의 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(300.0 mg, 0.38 mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산(130.58 mg, 0.76 mmol)의 용액을 25 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 메탄올/디클로로메탄(1/10)으로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(200 mg, 0.24 mmol, 64.1% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 825.0 [M+H]⁺.

[2264] 단계 8: *tert*-부틸 (3S)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-2-[[2(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트



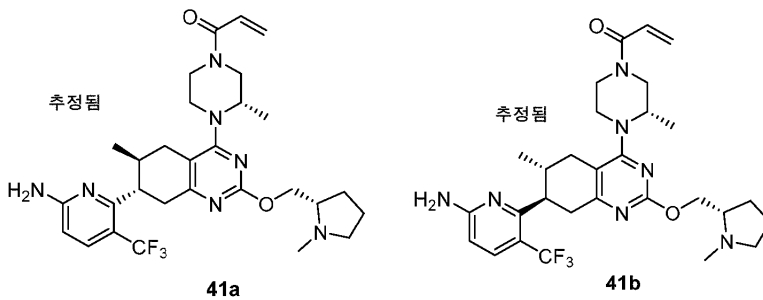
[2265]

[2266] DMF(3 mL) 중의 *n*-메틸-1-프롤리놀(55.84 mg, 0.48 mmol) 및 수소화나트륨(12.8 mg, 0.53 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액)의 용액을 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딘]-6-메틸-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(200.0 mg, 0.24 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/4)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딘]-6-메틸-2-[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(120 mg, 0.14mmol, 57.6% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

LC-MS:(ESI, *m/z*): 860.0 [M+H]⁺.

[2267]

단계 9: 1-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 41a); 및 1-((*S*)-4-((6*R*,7*R*)-7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 41b)



[2268]

[2269] *tert*-부틸 (3*S*)-4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딘]-6-메틸-2-[(2*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(200.0 mg, 0.23 mmol) 및 트리플루오로아세트산(6 ml)의 용액을 50 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 그 다음에 아크릴로일 클로라이드(21.05 mg, 0.23 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(89 mg, 0.69 mmol)을 첨가하고, -78 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 퀵칭시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 추가로 다음 조건: 컬럼: CHIRALPAK IE, 2*25cm, 5 μm; 이동상 A: MTBE(10 mM NH₃-MeOH)--HPLC, 이동상 B: MeOH--HPLC; 유속: 20 mL/min; 구배: 27 분 이내에 15 B부터 15 B까지; 220/254 nm; RT1: 17.672; RT2: 23.294로 Prep-HPLC로 분리하였다. 생성물을 추가로 다음 조건(컬럼, CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25cm, 5μm; 이동상, Hex--HPLC 및 에탄올-HPLC(10 분 이내에 40% 에탄올--HPLC를 유지함); 검출기, UV 220/254nm)으로 키랄-Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

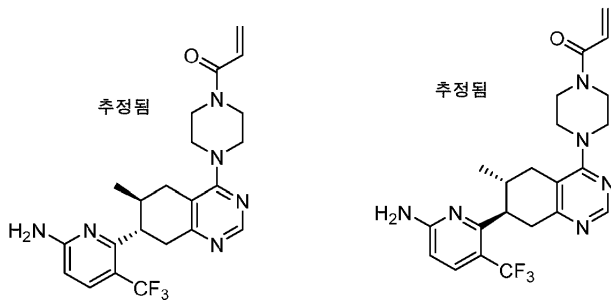
[2270]

실시예 41a: 1-((*S*)-4-((6*S*,7*S*)-7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(12.5 mg, 0.022 mmol, 9.4% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.63(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 - 6.76(m, 1H), 6.44(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.30 - 6.25 (m, 1H), 5.82 - 5.79(m, 1H), 4.49 - 4.44(m, 1H), 4.37 -

4.28(m, 2H), 4.13 - 4.08(m, 1H), 4.97 - 4.93(m, 1H), 3.79 - 3.74(m, 1H), 3.62 - 3.39(m, 3H), 3.15 - 3.03(m, 3H), 2.94 - 2.86(m, 1H), 2.79(s, 1H), 2.71 - 2.65(m, 1H), 2.52(s, 3H), 2.49 - 2.36(m, 2H), 2.20(s, 1H), 2.14 - 2.05(m, 1H), 1.87 - 1.80(m, 2H), 1.75 - 1.68(m, 1H), 1.13(d, $J = 8$ Hz, 3H), 0.87(d, $J = 8$ Hz, 3H). LC-MS:(ESI, m/z): 574.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IE-3 4.6*50mm 3 μ m; 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):EtOH = 60:40; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 2.711 min(느린 피크).

[2271] **실시예 41b:** 1-((S)-4-((6R,7R)-7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(10 mg, 0.017 mmol, 7.5% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.63(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.89 - 6.75(m, 1H), 6.44(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.30 - 6.24 (m, 1H), 5.82 - 5.79(m, 1H), 4.53 - 4.49(m, 1H), 4.39 - 4.22(m, 3H), 4.12 - 4.07(m, 1H), 3.96 - 3.93(m, 1H), 3.69 - 3.61(m, 1H), 3.49 - 3.43(m, 1H), 3.28 - 3.22(m, 1H), 3.15 - 3.02(m, 3H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.78(s, 1H), 2.64 - 2.59(m, 1H), 2.53(s, 3H), 2.50 - 2.46(m, 1H), 2.43 - 2.35(m, 1H), 2.20(s, 1H), 2.17 - 2.07(m, 1H), 1.88 - 1.81(m, 2H), 1.76 - 1.67(m, 1H), 1.42 - 1.39(m, 3H), 0.87(d, $J = 8$ Hz, 3H). LC-MS:(ESI, m/z): 574.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IE-3 4.6*50mm 3 μ m; 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):EtOH=60:40; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 2.194 min(첫번째 피크).

[2272] **실시예 42a 및 42b**

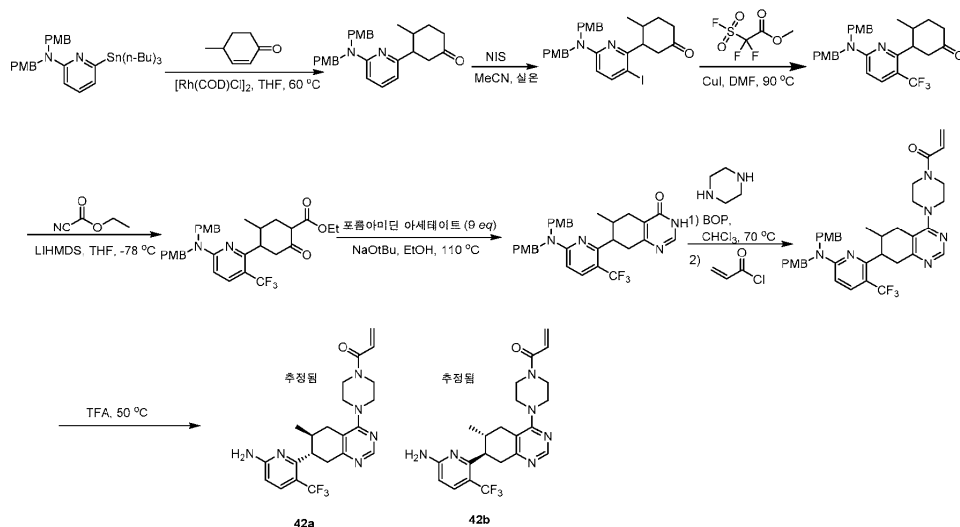


[2273]

[2274] 실시예 42a 실시예 42b

[2275] 1-(4-((6S,7S)-7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 42a); 및

[2276] 1-(4-((6R,7R)-7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 42b)



[2277]

[2278] 단계 1: 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논



[2279]

[2280] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(100 mL) 중의 *N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-6-트리부틸스타닐-피리딘-2-아민(20.0 g, 32.08 mmol) 및 4-메틸시클로헥스-2-엔-1-온(4.24 g, 38.49 mmol)의 용액을 $[Rh(COD)Cl]_2$ (1.58 g, 3.21 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 60 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/3)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(8 g, 17.9 mmol, 56.1% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 445.6 $[M+H]^+$.

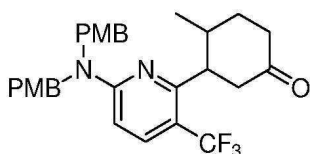
[2281] 단계 2: 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-아이오도-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논



[2282]

[2283] 아세트니트릴(100 mL) 중의 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(5.00 g, 11.25 mmol) 및 *N*-아이오도숙신이미드(2.53 g, 11.25 mmol)의 용액을 25 °C에서 4 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/4)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-아이오도-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(5.00 g, 8.76 mmol, 77.9% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 571.5 $[M+H]^+$.

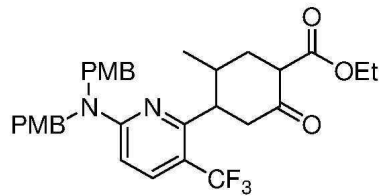
[2284] 단계 3: 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논



[2285]

[2286] 질소 하에서, *N,N*-디메틸포름아미드(30 mL) 중의 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-아이오도-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(5.00 g, 8.76 mmol) 및 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세테이트(10.10 g, 52.59 mmol)의 용액을 아이오딘화제일구리(1.67 g, 8.76 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 90 °C에서 5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/4)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(3.50 g, 6.83 mmol, 77.9% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 513.6 $[M+H]^+$.

[2287] 단계 4: 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



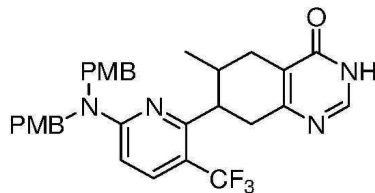
[2288]

[2289]

질소 하에서, 테트라히드로푸란(20 mL) 중의 3-[6-[비스(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4-메틸-시클로헥사논(2.00 g, 3.90 mmol)의 용액을 -78 °C에서 LiHMDS(2.34 mL, 4.68 mmol)(THF 중의 2 M)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 -78 °C에서 0.5 h 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(0.58 g, 5.85 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/5)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-[6-[비스(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(1.20 g, 2.05 mmol, 52.6% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 585.6 [M+H]⁺.

[2290]

단계 5: 7-[6-[비스(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온



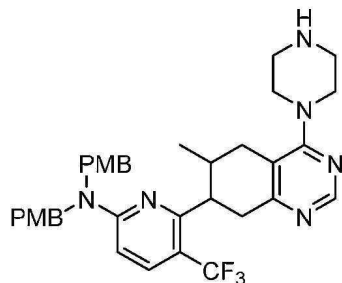
[2291]

[2292]

에탄올(20 mL) 중의 에틸 4-[6-[비스(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5-메틸-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(1.50 g, 2.57 mmol) 및 폼아미딘 아세테이트(0.82 g, 15.39 mmol)의 용액. 그 다음, 소듐 tert-부톡사이드(3.45 g, 30.79 mmol)를 첨가하고, 110 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 메탄올/디클로로메탄(1/9)으로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-[6-[비스(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(1.10 g, 1.95 mmol, 75.9% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 565.6 [M+H]⁺.

[2293]

단계 6a: N,N-비스(4-메톡시페닐)메틸-6-(6-메틸-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



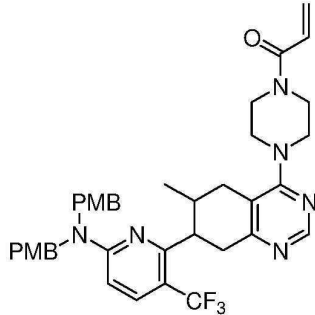
[2294]

[2295]

클로로포름(30mL) 중의 7-[6-[비스(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(750.0 mg, 1.33 mmol) 및 1H-벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄헥사플루오로포스페이트(1.17 g, 2.66 mmol)의 용액을 25 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 피페라진(1.14 g, 13.28 mmol)을 첨가하고, 70 °C에서 9 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공

하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(9/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-6-(6-메틸-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(600 mg, 0.95 mmol, 71.4% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 633.7 [M+H]⁺.

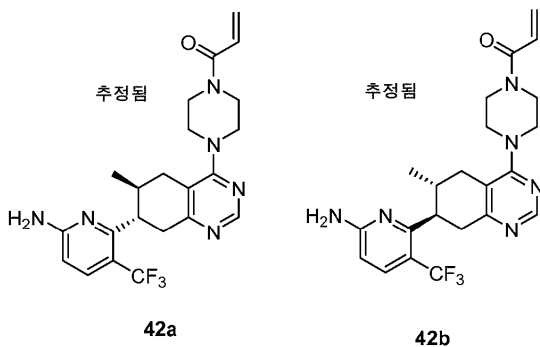
[2296] 단계 6b: 1-[4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[2297]

[2298] 디클로로메탄(6 mL) 중의 *N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-6-(6-메틸-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(300.0 mg, 0.47 mmol) 및 *N,N*-다이소프로필에틸아민(122.33 mg, 0.95 mmol)의 용액을 25 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 아크릴로일 클로라이드(42.91 mg, 0.47 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-[4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(150 mg, 0.22 mmol, 46.1% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 687.8 [M+H]⁺

[2299] 단계 7: 1-(4-((6*S*,7*S*)-7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 42a); 및 1-(4-((6*R*,7*R*)-7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 42b)



[2300]

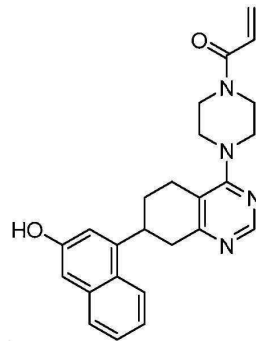
[2301] 1-[4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(150.0 mg, 0.22 mmol) 및 트리플루오로아세트산(10 mL)의 용액을 50 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 추가로 다음 조건 컬럼: CHIRALPAK IE, 2*25cm, 5um; 이동상 A: MTBE(10 mM NH₃-MeOH)--HPLC, 이동상 B: MeOH--HPLC; 유속: 20 mL/min; 구배: 27 분 이내에 15 B부터 15 B 까지; 220/254 nm; RT1: 17.672; RT2: 23.294로 Prep-HPLC로 분리하였다. 생성물을 다음 조건: (컬럼, CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25cm, 5um; 이동상, Hex--HPLC 및 에탄올-HPLC(10 분 이내에 40% 에탄올--HPLC를 유지함); 검출기, UV 220/254 nm)으로 키랄-Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 표제 화합물의 절대 위치배열을 추론하였다.

[2302] 실시예 42a: 1-(4-((6*S*,7*S*)-7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나

졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(13 mg, 0.029 mmol, 13.3% 수율), 백색 고체. ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.48(s, 1H), 7.65(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.83(dd, *J* = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 6.46(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.30 - 6.25(m, 1H), 5.82 - 5.79(m, 1H), 3.93 - 3.88(m, 2H), 3.82 - 3.73(m, 4H), 3.58 - 3.54(m, 2H), 3.22 - 3.14(m, 2H), 3.04 - 2.95(m, 1H), 2.80 - 2.75(m, 1H), 2.65 - 2.58(m, 1H), 2.25(s, 1H), 0.89(d, *J* = 8.0 Hz, 3H). LC-MS:(ESI, *m/z*): 447.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IE-30.46*5cm; 3μm; 254 nm에서 검출됨; (Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH = 90:10; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 4.577 min(느린 피크).

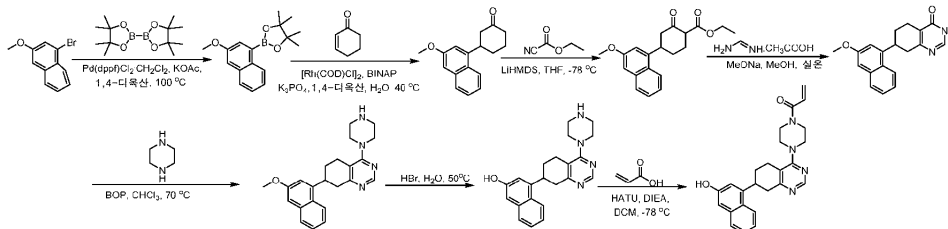
[2303] **실시예 42b:** 1-(4-((6R,7R)-7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(15 mg, 0.034 mmol, 15.4% 수율), 백색 고체. ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.46(s, 1H), 7.65(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87(dd, *J* = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 6.46(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.30 - 6.25(m, 1H), 5.82 - 5.79(m, 1H), 3.93 - 3.88(m, 2H), 3.78 - 3.73(m, 4H), 3.49 - 3.41(m, 2H), 3.21 - 3.12(m, 2H), 3.04 - 2.95(m, 1H), 2.80 - 2.75(m, 1H), 2.65 - 2.58(m, 1H), 2.26(s, 1H), 0.90(d, *J* = 8.0 Hz, 3H). LC-MS:(ESI, *m/z*): 447.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: CHIRALPAK IE-30.46*5cm; 3μm; 254 nm에서 검출됨;(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=90:10; 유속 = 1.0 mL/min; 체류 시간: 3.815 min(빠른 피크).

[2304] **실시예 43**



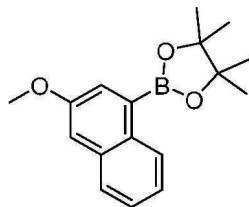
[2305]

[2306] 1-[4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[2307]

[2308] **단계 1:** 2-(3-메톡시-1-나프틸)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

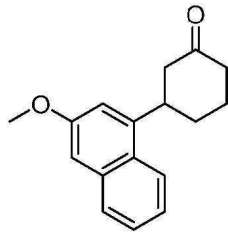


[2309]

[2310] 질소 하에서, 1,4-디옥산(20 mL) 중의 1-브로모-3-메톡시-나프탈렌(2.0 g, 8.44 mmol), Pd(dppf)Cl₂(0.62 g, 0.84 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(6.43 g, 25.31 mmol), 아세트산칼륨(1.65 g, 16.87 mmol)의 용액을 형성하였다. 결과적으로 얻은 용액을 100 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(3-메톡시-1-나프틸)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.2 g, 4.2 mmol, 50.1% 수율)을 황색

고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 285.2 [M+H]⁺.

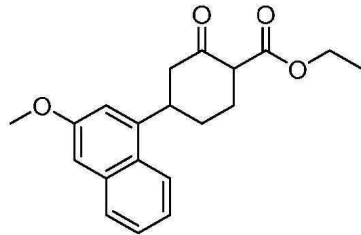
[2311] 단계 2: 3-(3-메톡시-1-나프틸)시클로헥사논



[2312]

[2313] 질소 하에서, 1,4-디옥산(4 mL) 및 물(1 mL) 중의 2-(3-메톡시-1-나프틸)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(0.2 g, 0.70 mmol) 및 2-시클로헥센-1-온(0.14 g, 1.41 mmol), [Rh(CODCl)₂](0.03 g, 0.07 mmol), 1,1'-비나프틸-2,2'-디페닐 포스핀(0.09 g, 0.14 mmol)의 용액을 인산칼륨(0.3 g, 1.41 mmol)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 40 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/7)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(3-메톡시-1-나프틸)시클로헥사논(130 mg, 0.51 mmol, 72.6% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 255.3 [M+H]⁺.

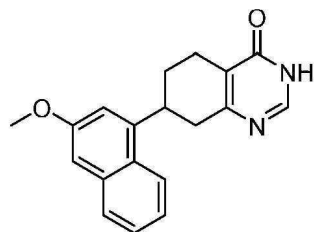
[2314] 단계 3: 에틸 4-(3-메톡시-1-나프틸)-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



[2315]

[2316] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(20 mL) 중의 3-(3-메톡시-1-나프틸)시클로헥사논(0.80 g, 3.15 mmol)의 용액을 -78 °C에서 LiHMDS(3.77 mL, 3.77 mmol)(THF 중의 1M)에 첨가하였다. 결과적으로 얻은 용액을 -78 °C에서 0.5 h 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(0.47 g, 4.72 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/5)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 4-(3-메톡시-1-나프틸)-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(0.60 g, 1.84 mmol, 58.4% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 327.4 [M+H]⁺.

[2317] 단계 4: 7-(3-메톡시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온

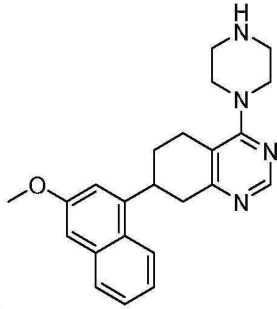


[2318]

[2319] 메탄올(20 mL) 중의 에틸 4-(3-메톡시-1-나프틸)-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(0.60 g, 1.84 mmol) 및 포름아미딘 아세테이트(1.15 g, 11.03 mmol)의 용액을 25 °C에서 교반시켰다. 그 다음, 소듐 메탄올레이트(0.99 g, 18.38 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다.

잔분을 디클로로메탄/메탄올(8/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-(3-메톡시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(400 mg, 1.31 mmol, 71% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 307.4 [M+H]⁺.

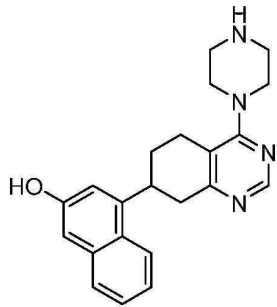
[2320] 단계 5: 7-(3-메톡시-1-나프틸)-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린



[2321]

[2322] 클로로포름(20 mL) 중의 7-(3-메톡시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(0.40 g, 1.31 mmol) 및 피페라진(1.12 g, 13.06 mmol)의 용액. 그 다음, 1H-벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(1.15 g, 2.61 mmol)를 첨가하고, 70 °C에서 9 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(8/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-(3-메톡시-1-나프틸)-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(200 mg, 0.53 mmol, 40.9% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 375.5 [M+H]⁺.

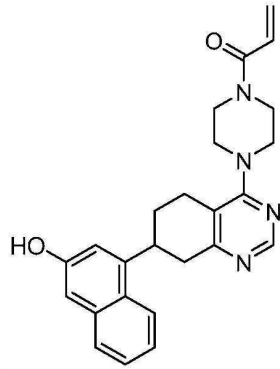
[2323] 단계 6: 4-(4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올



[2324]

[2325] 물(10 mL) 중의 7-(3-메톡시-1-나프틸)-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(0.5 g, 1.34 mmol) 및 HBr-H₂O(10 mL)(H₂O 중의 40%)의 용액을 50 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-(4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올(0.20 g, 0.56 mmol, 41.6% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 361.5 [M+H]⁺.

[2326] 단계 7: 1-[4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[2327]

[2328]

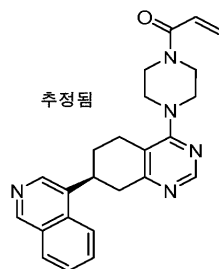
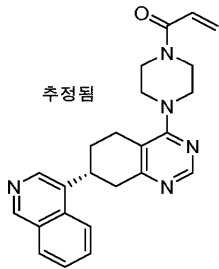
디클로로메탄(5 mL) 중의 4-(4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올(0.10 g, 0.28 mmol) 및 HATU(0.21 g, 0.55 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.14 g, 1.11 mmol)의 용액을 -78 °C에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 아크릴산(0.03 g, 0.42 mmol)을 첨가하고, -78 °C에서 4 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층들을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 추가로 다음 조건(컬럼: Xbridge Shield RP18 OBD 컬럼 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: CAN; 유속: 60 mL/min; 구배: 7 분 이내에 26% B부터 50% B까지; 220/254 nm; Rt: 6.53 min)으로 Prep-HPLC로 분리하여 1-[4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]425이페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(3.2 mg, 0.0068 mmol, 2.4% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI, *m/z*): 415.2[M+H]⁺.

[2329]

실시예 43: ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.50(s, 1H), 8.08(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.39(m, 1H), 7.36 - 7.32(m, 1H), 7.04 - 7.02(m, 2H), 6.86 - 6.80(m, 1H), 6.27 - 6.24(m, 1H), 5.80 - 5.75(m, 1H), 4.06 - 3.99(m, 1H), 3.92 - 3.86(m, 2H), 3.80 - 3.75(m, 2H), 3.68 - 3.63(m, 2H), 3.53 - 3.46(m, 2H), 3.38 - 3.36(m, 1H), 3.05 - 2.90(m, 2H), 2.80 - 2.74(m, 1H), 2.32 - 2.28(m, 1H), 2.07 - 1.97(m, 1H).

[2330]

실시예 44a 및 44b



[2331]

[2332]

실시예 44a

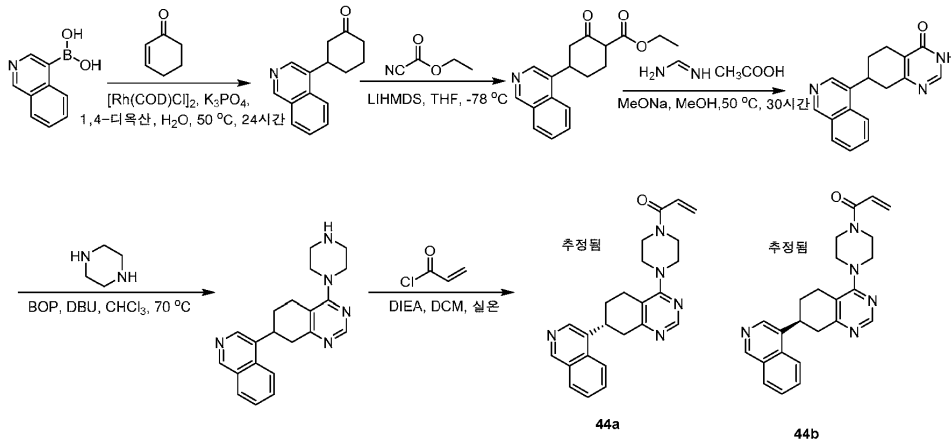
실시예 44b

[2333]

1-[4-[(7*R*)-7-(4-이소퀴놀릴)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 44a); 및

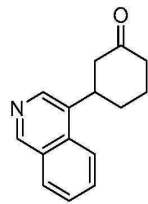
[2334]

1-[4-[(7*S*)-7-(4-이소퀴놀릴)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 44b)



[2335]

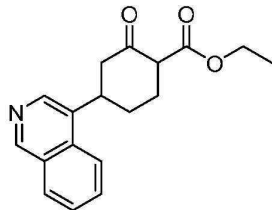
[2336] 단계 1: 3-(4-이소퀴놀릴)시클로헥사논



[2337]

[2338] 질소 하에서, 1,4-디옥산(62 mL) 중의 이소퀴놀린-4-보론산(6.8 g, 39.3 mmol), 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(0.97 g, 1.96 mmol) 및 2-시클로헥센-1-온(7.56 g, 78.6 mmol)의 용액을 25 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 포화 인산칼륨 용액(5 mL, 39.3 mmol)을 첨가하고, 50 °C에서 24 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(4-이소퀴놀릴)시클로헥사논(6.07 g, 26.94 mmol, 68.6% 수율)을 갈색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 226.0 [M+H]⁺.

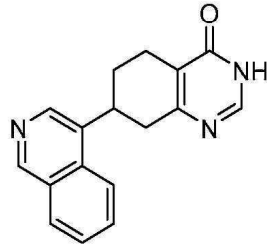
[2339] 단계 2: 에틸 4-(4-이소퀴놀릴)-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



[2340]

[2341] 질소 하에서, 테트라히드로푸란(40 mL) 중의 3-(4-이소퀴놀릴)시클로헥사논(6.0 g, 26.6 mmol)의 용액을 -78 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0 M)(40.4 mL, 40.4 mmol)를 적가하고, -78 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(6.07 g, 61.25 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 20 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 물로 퀸칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜서 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 298.1 [M+H]⁺.

[2342] 단계 3: 7-(4-이소퀴놀릴)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온

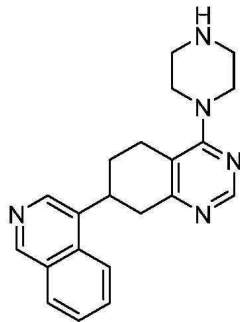


[2343]

[2344] 메탄올(67 mL) 중의 에틸 4-(4-이소퀴놀릴)-2-옥소-시클로헥산카복실레이트(6.7 g, 22.53 mmol)의 용액을 50 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 소듐 메탄올레이트(12.17 g, 225.32 mmol) 및 포름아미딘 아세테이트(14.08 g, 135.19 mmol)를 첨가하고, 50 °C에서 30 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트로 용해시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(5/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-(4-이소퀴놀릴)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(1.8 g, 6.49 mmol, 28.8% 수율)을 갈색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 278.1 [M+H]⁺.

[2345]

단계 4: 7-(4-이소퀴놀릴)-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린

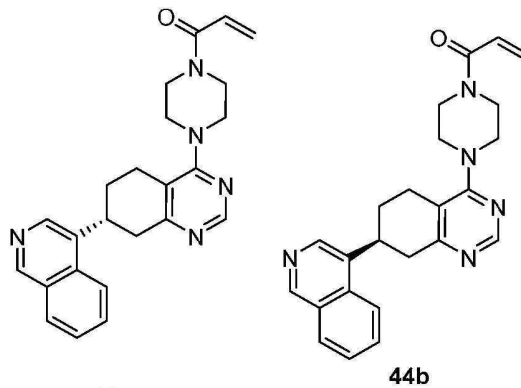


[2346]

[2347] 클로로포름(100 mL) 중의 7-(4-이소퀴놀릴)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(1.0 g, 3.61 mmol), 피페라진(3.11 g, 36.06 mmol) 및 DBU(1.65 g, 10.82 mmol)의 용액을 25 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, BOP(1.59 g, 3.61 mmol)를 첨가하고, 70 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 물/아세트니트릴(4:1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-(4-이소퀴놀릴)-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(250 mg, 0.72 mmol, 20.1% 수율)을 갈색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 346.2 [M+H]⁺.

[2348]

단계 5: 1-[4-[(7R)-7-(4-이소퀴놀릴)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(실시예 44a); 및 1-[4-[(7S)-7-(4-이소퀴놀릴)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-



1-온(실시예 44b)

[2349]

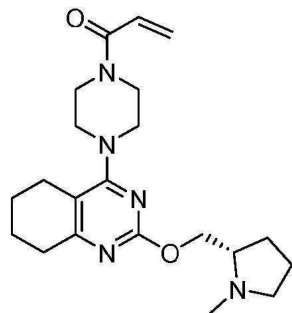
디클로로메탄(5 mL) 중의 7-(4-이소퀴놀릴)-4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(145.0 mg, 0.42 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(271.2 mg, 2.1 mmol)의 용액을 25 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다

음, 아크릴로일 클로라이드(37.9 mg, 0.42 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 물/아세토니트릴(3:1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토 그래피로 정제하여 35 mg의 조 고체를 제공하였다. 생성물을 추가로 다음 조건(컬럼, CHIRAL ART Cellulose-SB, 4.6*100 mm, 3 um; 이동상: 이동상 A:(Hex:DCM=1:1)(0.1%DEA): EtOH=50:50, 이동상 B: 유속:1 mL/min; 검출기, UV 254 nm)으로 키랄-Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 표제 화합물의 입체화학 또는 절대 위치배열을 효력에 기초하여 지정하였다.

[2350] **실시예 44a:** 1-[4-[(7R)-7-(4-이소퀴놀릴)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온 (10.4 mg, 0.02 mmol, 6.2% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.22(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.31(d, *J* = 9 Hz, 1H), 8.19(d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.88 - 7.83(m, 1H), 7.75 - 7.70(m, 1H), 6.90 - 6.80(m, 1H), 6.16(dd, *J* = 16.2, 2.4 Hz, 1H), 5.73(dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.95 - 3.90(m, 1H), 3.78 - 3.55(m, 4H), 3.54 - 3.49(m, 3H), 3.34 - 3.18(m, 2H), 3.05 - 2.95(m, 2H), 2.70 - 2.52(m, 1H), 2.19(m, 1H), 2.10 - 1.90(m, 1H). LC-MS:(ESI, *m/z*): 400.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4.6*100mm, 3um; 254 nm에서 검출됨; (Hex:DCM=1:1)(0.1%DEA):EtOH = 50:50; 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 1.596 min;(빠른 피크).

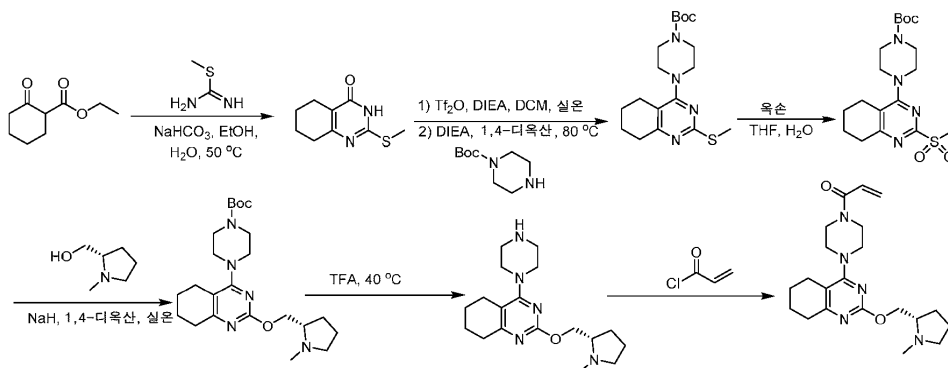
[2351] **실시예 44b:** 1-[4-[(7S)-7-(4-이소퀴놀릴)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온 (10 mg, 0.02 mmol, 6% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.56(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.47 - 8.39(m, 2H), 8.11 - 8.06(m, 1H), 7.94 - 7.89(m, 1H), 6.89 - 6.80(m, 1H), 6.18(dd, *J* = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 5.76(dd, *J* = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.09 - 3.91(m, 3H), 3.82 - 3.79(m, 2H), 3.69 - 3.62(m, 2H), 3.57 - 3.22(m, 2H), 3.18 - 3.08(m, 3H), 2.78 - 2.73(d, *J* = 15 Hz, 1H), 2.25 - 2.21(m, 1H), 2.07 - 2.03(m, 1H). LC-MS:(ESI, *m/z*): 400.3 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4.6*100mm, 3um; 254 nm에서 검출됨;(Hex:DCM=1:1)(0.1%DEA): EtOH=50:50; 유속:1 mL/min; 체류 시간: 2.431 min(느린 피크).

[2352] **실시예 45a**



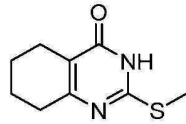
[2353]

[2354] 1-[4-[2-[[2-(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[2355]

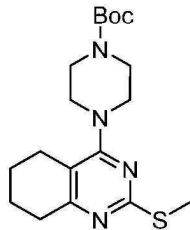
[2356] 단계 1: 2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온



[2357]

[2358] 물(10 mL) 및 에탄올(50 mL) 중의 에틸 2-시클로헥사논카르복실레이트(5.0 g, 29.3 mmol), 메틸-2-티오슈도우레아 술페이트(55.3 g, 293.7 mmol) 및 중탄산나트륨(49.4 g, 587.5 mmol)의 용액을 50 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 에틸 아세테이트로 용해시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(5.1 g, 88.5%)을 오렌지색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 197.1 [M+H]⁺

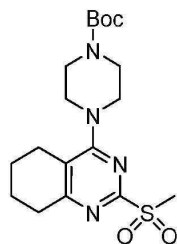
[2359] 단계 2: *tert*-부틸 4-(2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2360]

[2361] 디클로로메탄(26 mL) 중의 2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(2.6 g, 13.25 mmol)의 용액을 25 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *N,N*-디이소프로필에틸아민(5.14 g, 39.74 mmol) 및 트리플루오로메탄술포닉 안하이드라이드(6.73 g, 23.84 mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료를 감압 하에서 농축시켰다. 그 다음, 1,4-디옥산(695 mL) 중의 잔분, *tert*-부틸 1-피페라진카르복실레이트(12.2 g, 65.48 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(5.08 g, 39.29 mmol)을 80 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 4-(2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(2.5 g, 6.85 mmol, 52.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 365.4 [M+H]⁺

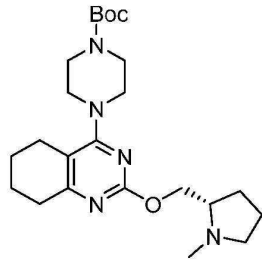
[2362] 단계 3: *tert*-부틸 4-(2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2363]

[2364] 테트라히드로푸란(20 mL) 및 물(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(2-메틸술파닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(2.0 g, 5.49 mmol) 및 포타슘 퍼옥시모노술페이트(10.12 g, 16.46 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 포화 아황산나트륨 용액으로 퀸칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜서 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 397.4 [M+H]⁺

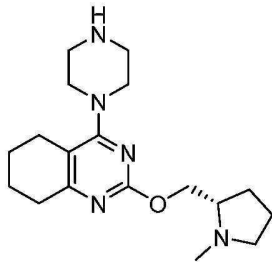
[2365] 단계 4: *tert*-부틸 4-[2-[[2-(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트



[2366]

[2367] 1,4-디옥산(16 mL) 중의 수소화나트륨(0.68 g, 28.25 mmol, 광물성 오일 중의 60% 분산액) 및 *N*-메틸-1-프롤리놀(1.86 g, 16.14 mmol)의 용액을 0 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 그 다음, *tert*-부틸 4-(2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(1.6 g, 4.04 mmol)를 첨가하고, 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응을 포화 염화암모늄 용액으로 퀘칭시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 다음, 유기 층을 모으고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 아세토니트릴/물(1/5)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 4-[2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(1.4 g, 3.24 mmol, 80.4% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 432.3 [M+H]⁺

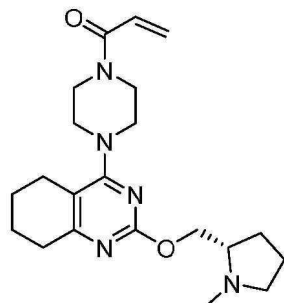
[2368] 단계 5: (S)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린



[2369]

[2370] 트리플루오로아세트산(6.4 g, 56.11 mmol) 중의 *tert*-부틸 4-[2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(1.4 g, 3.244 mmol)의 용액을 40 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 아세토니트릴/물(1:4)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (S)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(0.6 g, 1.81 mmol, 56.1% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, *m/z*): 332.2 [M+H]⁺

[2371] 단계 6: 1-[4-[2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



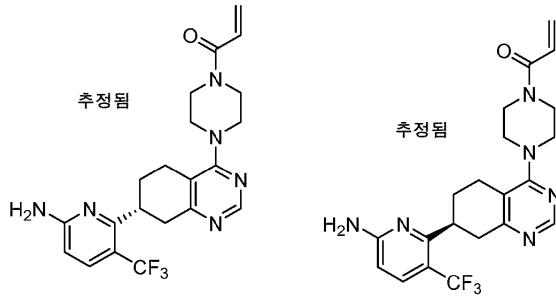
[2372]

[2373] 디클로로메탄(10 mL) 중의 (S)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린(0.6 g, 1.81 mmol)의 용액을 -78 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 아크릴로일 클로라이드(0.2 g, 2.2 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 10 분 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-[4-[2-[[*(2S)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-

1-온(60 mg, 0.16 mmol, 8.8% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[2374] **실시예 45a:** $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 6.83(dd, $J = 16.7, 10.4$ Hz, 1H), 6.14(dd, $J = 16.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.80 - 5.63(m, 1H), 4.51 - 4.33(m, 2H), 3.77 - 3.54(m, 5H), 3.35(s, 7H), 2.96 - 2.81(m, 1H), 2.75(s, 3H), 2.65(m, 2H), 2.22 - 2.07(m, 1H), 2.01 - 1.84(m, 2H), 1.82 - 1.69(m, 3H), 1.67 - 1.55(m, 2H). LC-MS:(ESI, m/z): 386.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2375] **실시예 46a 및 46b**



[2376]

[2377]

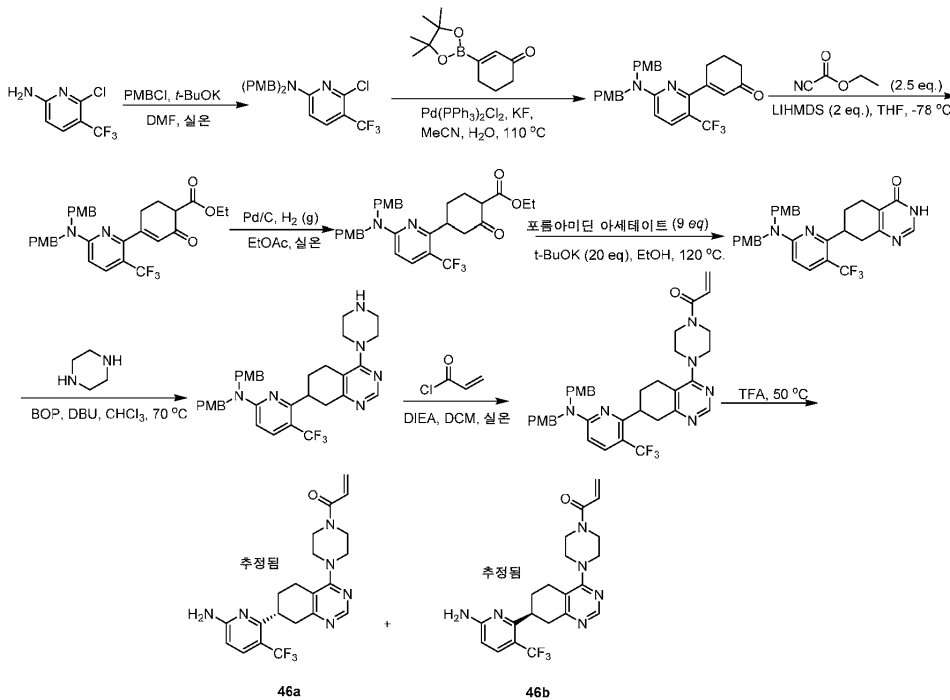
실시예 46a 실시예 46b

[2378]

(*R*)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 46a); 및

[2379]

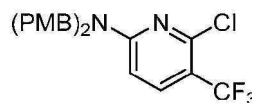
(*S*)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 46b)



[2380]

[2381]

단계 1: 6-클로로-N,N-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



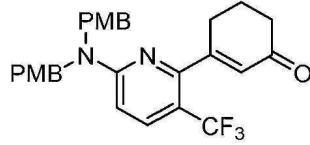
[2382]

[2383]

DMF(200 mL) 중의 6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(18.0 g, 91.58 mmol) 및 t-BuOK(30.77 g, 274.73 mmol)의 용액에 25 °C에서 4-메톡시벤질클로라이드(71.43g, 457.88mmol)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시

간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기 층들을 합하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(17%)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 22 g(55 %)의 6-클로로-*N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 437.1 [M+H]⁺.

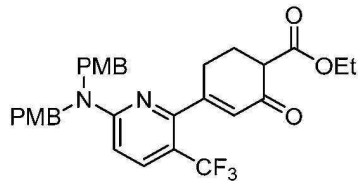
[2384] 단계 2: 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]시클로헥스-2-엔-1-온



[2385]

[2386] 질소 하에서, 아세트니트릴(270 mL) 중의 6-클로로-*N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(8.07 g, 18.47 mmol), 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로헥스-2-엔-1-온(6.15 g, 27.71 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(1.3 g, 1.85 mmol), 플루오린화칼륨(2.14 g, 36.95 mmol) 및 물(54 mL)의 용액을 110 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(17%)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4.2 g(45.8%)의 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]시클로헥스-2-엔-1-온을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 497.2 [M+H]⁺.

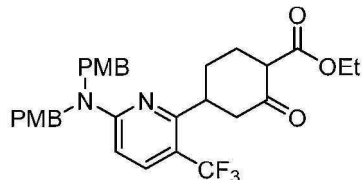
[2387] 단계 3: 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-2-옥소-시클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트



[2388]

[2389] 테트라히드로푸란(80 mL) 중의 3-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]시클로헥스-2-엔-1-온(8.1 g, 16.31 mmol) 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(32.63 mL, 32.63 mmol)의 용액을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 에틸 시아노포르메이트(4.04 g, 40.78 mmol)를 첨가하고, -78 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(20 %)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7.2 g(77.6 %)의 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-2-옥소-시클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*): 569.2 [M+H]⁺.

[2390] 단계 4: 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트

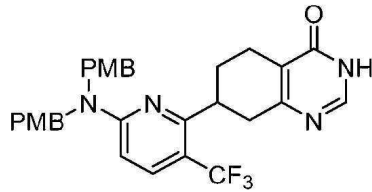


[2391]

[2392] 수소 하에서, 에틸 아세테이트(23 mL) 중의 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-2-옥소-시클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트(7.2 g, 12.66 mmol) 및 Pd/C(12.663 mmol)의 용액을 25 °C에서 12 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용액을 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔분을 석유 에테르/에틸 아세테이트(20 %)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 6.29 g(87.1 %)의 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트

이트를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 571.3 [M+H]⁺.

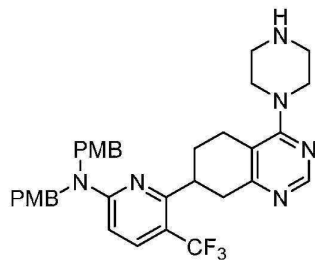
[2393] 단계 5: 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온



[2394]

[2395] 에탄올(100 mL) 중의 에틸 4-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(6.29 g, 11.4 mmol), 포름아미딘 아세테이트(11.37 g, 109.32 mmol) 및 포타슘 tert-부톡시드(15.92 g, 142.12 mmol)의 용액을 120 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 디클로로메탄/메탄올(5 %)로 용출시켜 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2.9 g(48.2 %)의 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온을 흑색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 551.2 [M+H]⁺.

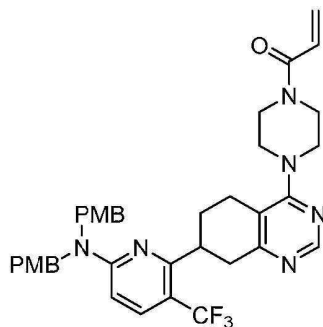
[2396] 단계 6: *N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-6-(4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민



[2397]

[2398] 클로로포름(25 mL) 중의 7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(1.5 g, 2.72 mmol), 피페라진(0.7 g, 8.17 mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(1.57 g, 3.54 mmol), 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔(1.24 g, 8.17 mmol)의 용액을 70 °C에서 24 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 물로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 유기 층들을 합하고, 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물은 정제 없이 다음 단계에 바로 사용될 것이다. LC-MS:(ESI, m/z): 619.3 [M+H]⁺.

[2399] 단계 7: 1-[4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

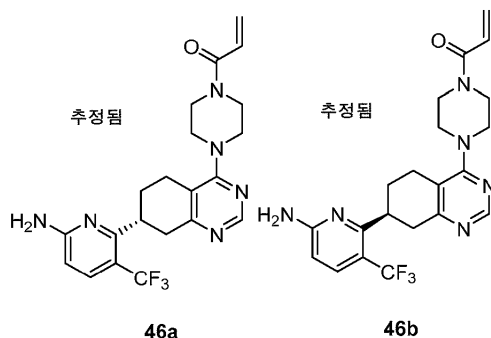


[2400]

[2401] 디클로로메탄(30 mL) 중의 *N,N*-비스[(4-메톡시페닐)메틸]-6-(4-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(1.75 g, 2.83 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.82 g, 14.14 mmol)의 용액을 0 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 아크릴로일 클로라이드(0.23 g, 2.55 mmol)를 0 °C에서 첨가하고 25 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서

농축시켰다. 잔분을 역상 크로마토그래피로 정제하여 0.97 g(51 %)의 1-[4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딘]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온을 담황색 고체로서 제공하였다. LC-MS:(ESI, m/z): 673.3 [M+H]⁺.

[2402] 단계 8: (R)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 46a) 및 (S)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(실시예 46b)



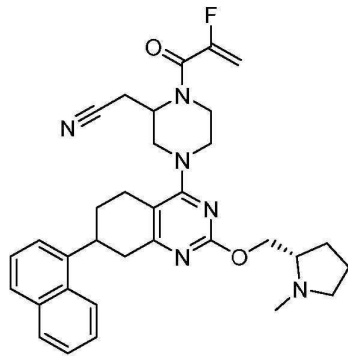
[2403]

[2404] 트리플루오로아세트산(70 mL, 1.41 mmol) 중의 1-[4-[7-[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-3-(트리플루오로메틸)-2-피리딘]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온(950.0 mg, 1.41 mmol)의 용액을 50 °C에서 8 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 결과적으로 얻은 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔분을 다음 조건: 컬럼, C18 실리카겔; 이동상, A: 물, B: MeCN, B%(30분 이내에 5% ~ 70%); 검출기, UV 254 nm으로 바로 역상 크로마토그래피로 정제하여 380 mg의 조 생성물을 백색 고체로서 제공하였다. 생성물을 추가로 다음 조건(컬럼, CHIRALPAK ID-3 4.6*50mm 3um; 이동상, Hex(0.1%DEA):IPA = 50:50; 검출기, 254nm; 유속, 1.0 mL/min; 온도: 25 °C, 220/254 nm)으로 키랄-Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 표제 화합물의 입체화학 또는 절대 위치배열을 효력에 기초하여 지정하였다.

[2405] 실시예 46a: (R)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(115.6 mg, 18.9% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8.47(s, 1H), 7.61(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 - 6.79(m, 1H), 6.63(s, 2H), 6.38(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.14(dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.71(dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 3.73 - 3.70(m, 2H), 3.61 - 3.60(m, 2H), 3.52 - 3.47(m, 2H), 3.27 - 3.17(m, 4H), 2.85 - 2.79(m, 2H), 2.77 - 2.60(m, 1H), 1.96 - 1.93(m, 1H), 1.79 - 1.68(m, 1H). LC-MS:(ESI, m/z): 433.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK ID-3 4.6*50mm 3um; 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):IPA = 50:50, 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 1.597 min;(빠른 피크).

[2406] 실시예 46b: (S)-1-(4-(7-(6-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온(131.7 mg, 21.6% 수율, 백색 고체). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8.47(s, 1H), 7.61(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.79(m, 1H), 6.63(s, 2H), 6.38(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.14(dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.71(dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 3.74 - 3.70(m, 2H), 3.61 - 3.60(m, 2H), 3.52 - 3.47(m, 2H), 3.27 - 3.20(m, 4H), 2.85 - 2.79(m, 2H), 2.64 - 2.60(m, 1H), 1.96 - 1.91(m, 1H), 1.79 - 1.68(m, 1H). LC-MS:(ESI, m/z): 433.2 [M+H]⁺. 키랄 HPLC: 컬럼: CHIRALPAK ID-3 4.6*50mm 3um; 254 nm에서 검출됨; Hex(0.1%DEA):IPA = 50:50, 유속: 1 mL/min; 체류 시간: 2.452 min;(느린 피크).

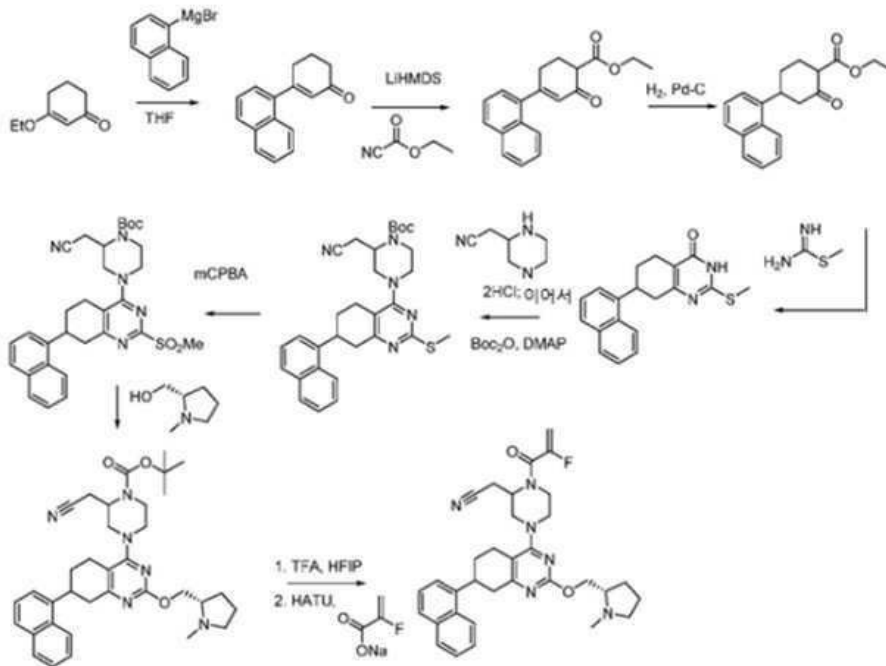
[2407] 실시예 47a, 47b, 47c, 및 47d



[2408]

[2409]

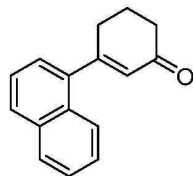
2-[1-(2-플루오로프로프-2-에노일)-4-[2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-2-일]아세트니트릴(cSFC에 의해 분리된 네 화합물의 혼합물)



[2410]

[2411]

단계 1: 3-(1-나프틸)시클로헥스-2-엔-1-온



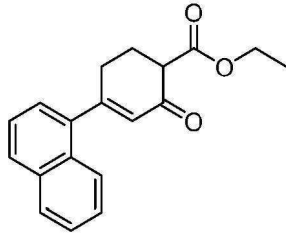
[2412]

[2413]

200 mL RBF에 1-나프틸마그네슘 브로마이드(50.00 mL, 25.0 mmol, 50.00 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 -78°C 로 냉각시키고, 3-에톡시-2-시클로헥센-1-온(1 당량, 25.0 mmol, 3500 mg, 3.51 mL)을 첨가하였다. 반응을 -78°C 에서 45 분 동안 교반시키고, 실온으로 승온시켰다. 반응을 1N HCl(60 mL)로 켄칭시키고, 혼합물을 분별 깔때기에 붓고, 층을 분리시켰다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(10 mL)로 추출시켰다. 유기 층들을 합하고, 농축시키고, 이소프로필 아세테이트/헵탄 혼합물을 이용하여 실리카겔로 크로마토그래피시켜서 3.5 g의 요망되는 생성물을 맑은 오일로서 제공하였다. ^1H NMR은 문헌에 보고된 값과 일치하였다(Tetrahedron, 65, , 2009, 489). ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.95 - 7.76(m, 3H), 7.55 - 7.44(m, 3H), 7.32(dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.21(d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.77(td, J = 6.0, 1.6 Hz, 2H), 2.60(t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.26(p, J = 6.3 Hz, 2H).

[2414]

단계 2: 에틸 4-(1-나프틸)-2-옥소-시클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트



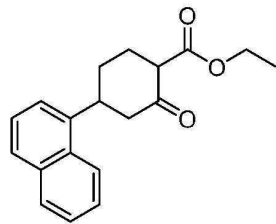
[2415]

[2416]

드라이아이스 아세톤 조에서 냉각된 무수 THF(100 mL) 중의 3-(1-나프틸)시클로헥스-2-엔-1-온(5.1 g, 22.9 mmol)의 용액에 리튬 헥사메틸디실라이드(45.9 mL, 1 M)를 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 1 시간 동안 교반시켰다. 이것에 에틸 시아노포르메이트(3.40 mL, 34.4 mmol) 니트(neat)를 첨가하고, 혼합물을 0.5 시간 동안 교반시켰다. 드라이아이스 조를 제거하고, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭시키고, 실온으로 승온하도록 두었다. 반응 혼합물을 이소-프로필아세테이트(IPAC)로 희석시키고, 유기 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시키고, 잔분을 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 0-30% IPAC/헵탄)로 정제하여 에틸 4-(1-나프틸)-2-옥소-시클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트(6.50 g, 96%)를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.96 - 7.78(m, 3H), 7.59 - 7.41(m, 3H), 7.37 - 7.30(m, 1H), 6.31 - 6.18(m, 1H), 4.41 - 4.16(m, 2H), 3.57(dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 3.00 - 2.75(m, 2H), 2.67 - 2.58(m, 1H), 2.49-2.39(m, 1H), 1.34(t, J = 7.1 Hz, 3H).; LC/MS(ESI): m+H = 295.0.

[2417]

단계 3: 에틸 4-(1-나프틸)-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트



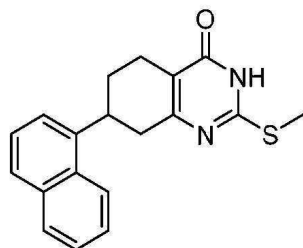
[2418]

[2419]

에탄올(100 mL) 및 10% Pd-C(0.65 g) 중의 에틸 4-(1-나프틸)-2-옥소-시클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트(6.50 g, 22.1 mmol)의 혼합물을 3 회의 수소 퍼지 및 배기로 탈산소시키고, 그 다음 수소 풍선 하에서 밤새 교반하도록 두었다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, DCM으로 세척하였다. 합친 여액을 농축시키고, 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 0-20% IPAC/헵탄)로 정제하여 에틸 4-(1-나프틸)-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(1.85 g 28%)를 오일로서 얻었다: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.30(d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.08(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.35(m, 4H), 4.39 - 4.07(m, 2H), 4.00 - 3.52(m, 1H), 2.94 - 1.74(m, 6H), 1.33(t, J = 7.1, 3H).); LC/MS(ESI): m+H = 297.0.

[2420]

단계 4: 2-메틸술폰파닐-7-(1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온



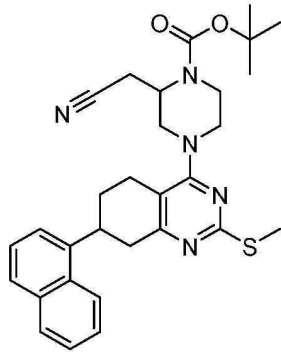
[2421]

[2422]

에탄올(25 mL) 중의 에틸 4-(1-나프틸)-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(1.50 g, 5.1 mmol) 및 2-메틸-2-티오 슈도우레아 술페이트(4.31 g, 15.2 mmol)의 혼합물에 포화 중탄산나트륨(25 mL)을 첨가하고, 혼합물을 50 °C에서 4 시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 고체를 여과로 제거하였다. 여액을 포화 염화암모늄으로 처리하고, IPAC로 추출시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔분을 상기 고체와 합하고, 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 0-5% MeOH/DCM)로 정제하여 2-메틸술폰파닐-7-

(1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(0.35 g, 21.5% 수율)을 얻었다: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.28(s, 1H), 8.20(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94(dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.81(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.42(m, 4H), 3.83(d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.83(qd, J = 18.0, 7.7 Hz, 2H), 2.52(s, 2H), 2.45(s, 3H), 2.09(d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.97 - 1.82(m, 1H); LC/MS(ESI) : m+H = 323.0.

[2423] 단계 5: tert-부틸 2-(시아노메틸)-4-[2-메틸술폰닐-7-(1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트

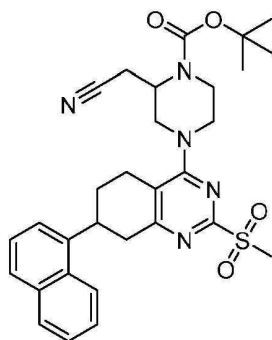


[2424]

[2425] 2-메틸술폰닐-7-(1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로-3H-퀴나졸린-4-온(0.35 g, 1.1 mmol)을 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, DIPEA(0.70 mL 4.0 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물에 트리플루오로메탄술폰닉 안하이드라이드(0.28 mL; 1.63 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0.5 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 플래시로 정제하여 트리플레이트(0.45 g, 91%):)를 얻었다; LC/MS(ESI) : m+H = 455.0.

[2426] 디메틸아세트아미드(3 mL) 중의 상기 트리플레이트에 (\pm)2-피페라진-2-일아세트니트릴 디히드로클로라이드(0.29 g, 1.48 mmol) 및 DIPEA(0.7 mL, 4.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 85 °C에서 1 시간 동안 가열시키고, 그 다음에 실온으로 냉각시키고, 디-tert-부틸 디카르보네이트(0.65 g, 3.0 mmol) 및 N,N-디메틸아미노피리딘(12 mg, 10 %)을 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 IPAC로 희석시키고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔분을 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 0-100% IAPC/헵탄)로 정제하여 tert-부틸 2-(시아노메틸)-4-[2-메틸술폰닐-7-(1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(0.35 g, 66%): LC/MS(ESI)를 얻었다: m+H = 530.3.

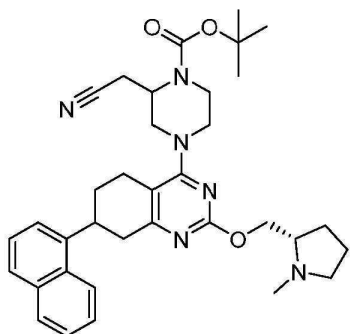
[2427] 단계 6: tert-부틸 2-(시아노메틸)-4-[2-메틸술폰닐-7-(1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트



[2428]

[2429] m-클로로퍼옥시벤조산(0.46 g, 2.1 mmol)을 THF(30 mL) 중의 tert-부틸 2-(시아노메틸)-4-[2-메틸술폰닐-7-(1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(0.50 g, 0.94 mmol)의 얼음-냉각 용액에 첨가하고, 2 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 반응 혼합물을 중아황산나트륨 용액으로 퀘칭시키고, IPAC로 추출시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔분을 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 20-100% IPAC/헵탄)로 정제하여 tert-부틸 2-(시아노메틸)-4-[2-메틸술폰닐-7-(1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(0.50 g, 94%)를 얻었다: LC/MS(ESI): m+H = 562.3.

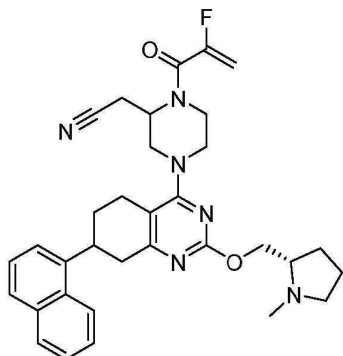
[2430] 단계 7: tert-부틸 2-(시아노메틸)-4-[2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트



[2431]

[2432] THF(5 mL) 중의 [(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메탄올(0.21 g, 1.78 mmol)의 용액에 포타슘 헥사메틸디실라지드(2.2 mL 1 M 용액)를 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반시키고, 그 다음에 얼음 조에서 냉각시켰다. 이것에 THF(5 mL) 중의 상기 tert-부틸 2-(시아노메틸)-4-[2-메틸술폰닐-7-(1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트의 용액을 첨가하고, 결과적으로 얻은 혼합물을 3 시간 동안 교반시키고, 물로 켄칭시키고, IPAC로 추출시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔분을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 0-10% MeOH-DCM)로 정제하여 tert-부틸 2-(시아노메틸)-4-[2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(0.34 g, 64%)를 얻었다: LC/MS(ESI) : m+H = 597.4.

[2433] 단계 8: 2-[1-(2-플루오로프로프-2-에노일)-4-[2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-2-일]아세트니트릴



[2434]

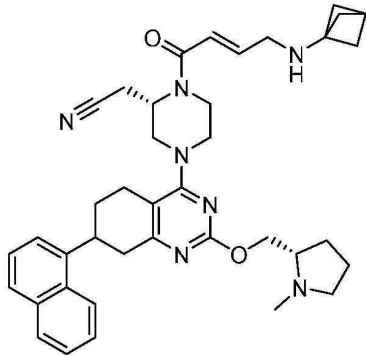
[2435] tert-부틸 2-(시아노메틸)-4-[2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-7-(1-나프틸)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(0.35 mg, 0.57 mmol)를 10% TFA/HFIP에 용해시키고, 2 시간 동안 교반시켰다. 이것에 추가의 TFA(0.5 ml)를 첨가하고, 0.5 시간 동안 교반시키고, 그 다음에 톨루엔과 함께 농축시켰다. 잔분을 2 회 더 톨루엔과 함께 공-증발시켰다. 잔분을 IPAC에 용해시키고, 소량의 중탄산나트륨으로 교반시키고, 유기 층을 분리시키고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시: 0-10% 암모니아성 메탄올-DCM로 정제하여 2-(4-(2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴(0.16 g)을 얻었다; LC/MS(ESI): m+H = 497.4.

[2436] DMF(3 mL) 중의 상기 화합물의 얼음 냉각 용액에 소듐 2-플루오로아크릴레이트(0.08 g, 0.7 mmol); HATU(0.27 g, 1.42 mmol) 및 DIPEA(0.25 mL, 1.4 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반시키고, 실온으로 승온하도록 두고, 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM 및 물로 희석시켰다. 유기 층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔분을 rHPLC로 정제하고, cSFC(컬럼: CHIRALPAK-ID; 이동상: EtOH w/0.1% NH₄OH)로 부분입체이성질체를 분리하여 네 화합물(47a, 47b 47c, 4d)의 혼합물을 얻었다.

가장 효력있는 이성질체(47d)의 데이터: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96(dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.75(m, 1H), 7.60 - 7.52(m, 2H), 7.48(dd, J = 7.2, 5.7 Hz, 2H), 5.39(dd, J =

18.0, 4.1 Hz, 1H), 5.28(dd, J = 49.8, 4.1 Hz, 1H), 4.27(dd, J = 10.9, 4.9 Hz, 1H), 4.07(s, 1H), 3.96(d, J = 13.5 Hz, 3H), 3.85(d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.42 - 3.35(m, 1H), 3.21(dd, J = 13.3, 3.6 Hz, 2H), 3.10(dd, J = 18.3, 5.2 Hz, 2H), 3.01 - 2.63(m, 7H), 2.35(d, J = 13.4 Hz, 3H), 2.16(d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.90(td, J = 11.9, 4.4 Hz, 2H), 1.78 - 1.53(m, 3H); LC/MS(ESI): m+H = 569.3.

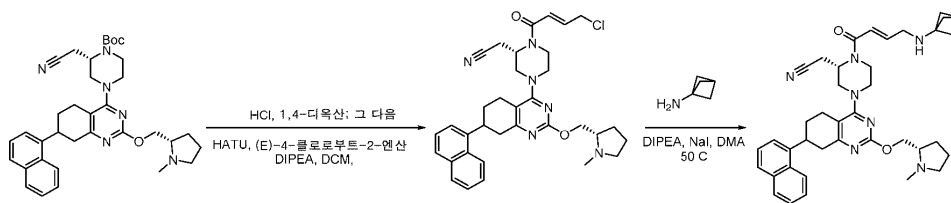
[2437] **실시예 48a**



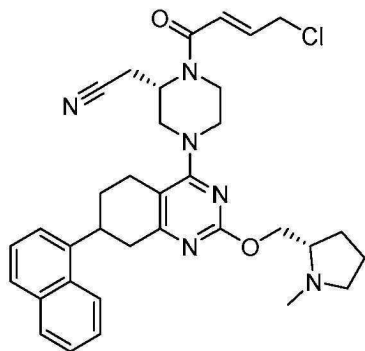
[2438]

[2439] 2-((2S)-1-((E)-4-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일아미노)부트-2-에노일)-4-(2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴

[2440]



[2441] 단계 1: 2-((2S)-1-((E)-4-클로로부트-2-에노일)-4-(2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴



[2442]

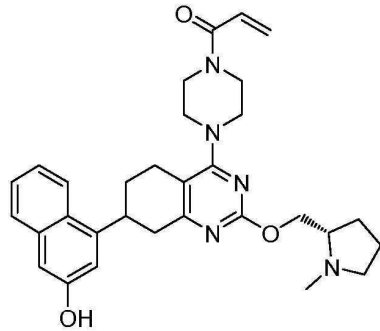
[2443] 단일 이성질체(실시예 47)인 tert-부틸 2-(시아노메틸)-4-(2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(40 mg)를 HCl-디옥산(1 mL, 4M)으로 처리된 DCM에 용해시키고, 혼합물을 2 시간 동안 교반시키고, 그 다음 농축시켰다. 결과적으로 얻은 잔분을 1 시간 동안 얼음 조 중의 DCM 중의 (E)-4-클로로부트-2-엔산(18 mg, 0.13 mmol), HATU(52 mg, 0.13 mmol) 및 DIPEA(0.05 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 물 및 DCM으로 희석시키고, 유기 층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시키고, 잔분을 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 0-5% MeOH/DCM)로 정제하여 2-((2S)-1-((E)-4-클로로부트-2-에노일)-4-(2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴(20 mg)을 얻었다: LC/MS(ESI) : m+H = 599.3.

[2444] 단계 2: 2-((2S)-1-((E)-4-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일아미노)부트-2-에노일)-4-(2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-7-(나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴(실시예 48a)

[2445] 상기 화합물(10 mg)을 DMA(0.5 mL)에 용해시키고, 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민:HCl, DIPEA(4.2 mg, 0.03

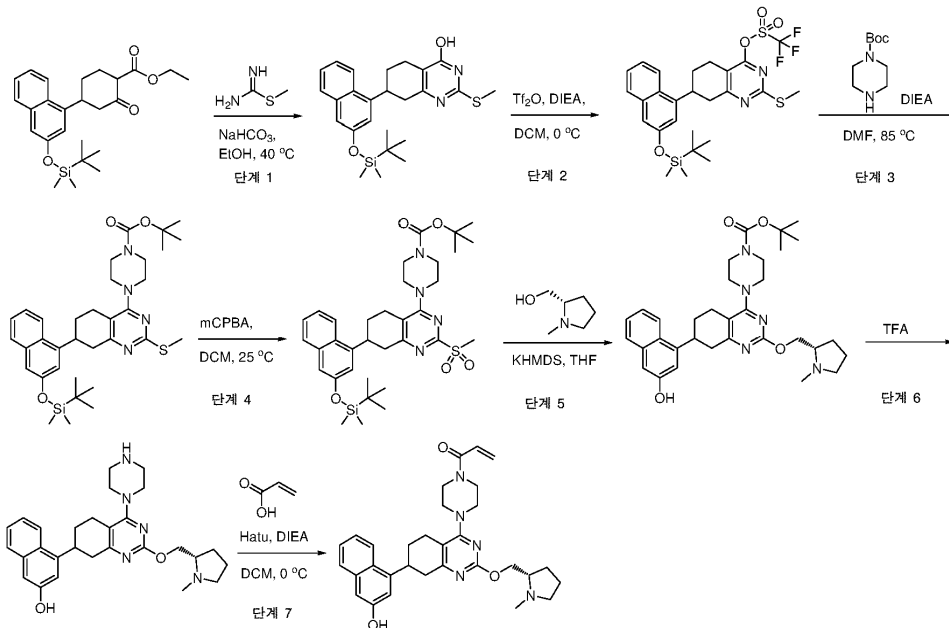
mmol), 아이오딘화나트륨(4.7 mg, 0.03 mmol) 및 DIPEA(4.0 mg, 0.03 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 50 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, IPAC로 희석시키고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔분을 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 0-10% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물(3.2 mg, 30%)을 얻었다: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 - 7.87(m, 1H), 7.82(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.43(m, 4H), 6.76(dt, J = 15.1, 4.9 Hz, 1H), 6.71 - 6.54(m, 1H), 4.86(d, J = 91.1 Hz, 1H), 4.25(dd, J = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 4.14 - 3.71(m, 5H), 3.26 - 3.04(m, 4H), 3.04 - 2.80(m, 6H), 2.83 - 2.62(m, 2H), 2.33(d, J = 3.2 Hz, 5H), 2.16(q, J = 8.5 Hz, 2H), 1.99 - 1.83(m, 2H), 1.77(s, 1H), 1.75 - 1.52(m, 9H). LC/MS(ESI): m+H = 646.4.

[2446] **실시예 49a**



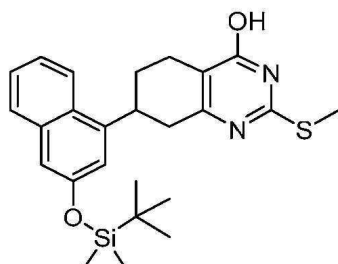
[2447]

[2448] 1-[4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온



[2449]

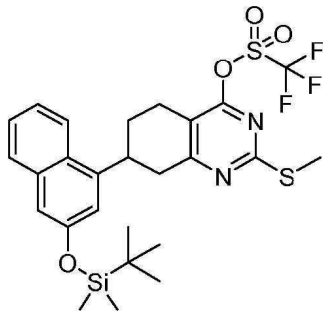
[2450] 단계 1: 7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올



[2451]

[2452] 처음에 실시예 43의 단계 3과 유사한 절차를 이용해서 에틸 4-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트를 제조하였고, 여기서는 실시예 43의 단계 3에서의 메틸 에테르를 tert-부틸(디메틸)실릴에테르로 대체하였다. 그 다음, 에탄올(24.00 mL) 중의 에틸 4-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-옥소-시클로헥산카르복실레이트(530 mg, 1.24 mmol) 및 2-메틸-2-티오슈도우레아 술페이트(1.06 g, 3.73 mmol)의 용액에 포화 중탄산나트륨의 포화 용액(12.00 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응을 포화 NH₄Cl로 퀘칭시키고, 그 다음에 EtOAc로 추출시켰다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발에 의해 농축시켰다. 조 생성물을 (iPrOAc/Hep로 용출시켜) 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(355 mg, 63%)을 얻었다. LCMS(ESI, m/z): 453.1 [M+H]⁺.

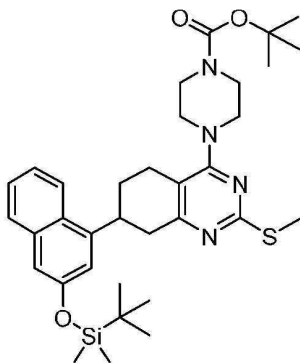
[2453] 단계 2: 7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일 트리플루오로메탄술포네이트



[2454]

[2455] 0℃에서 디클로로메탄(50 mL) 중의 7-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-올(450 mg, 1.00 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.520 mL, 3.00 mmol), 및 메틸렌 클로라이드(1.20 mL, 1.20 mmol) 중의 트리플루오로메탄술포닉 안하이드라이드(1M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20 분 동안 교반시켰다. 반응을 농축시키고, 조 생성물을 정제 없이 사용하였다. LCMS(ESI, m/z): 558.0 [M+H]⁺.

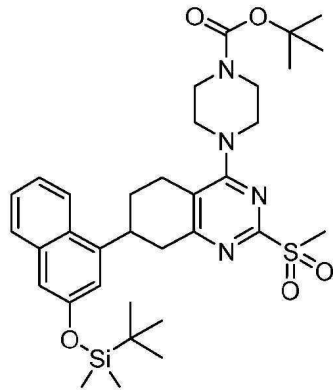
[2456] 단계 3: tert-부틸 4-(7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2457]

[2458] N,N-디메틸포름아미드(1.5 mL) 중의 7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일 트리플루오로메탄술포네이트(90 mg, 0.15 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.100 mL, 0.60 mmol) 및 1-Boc-피페라진(64.0 mg, 0.34 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응을 물로 퀘칭시키고, EtOAc로 추출시켰다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 회전증발에 의해 농축시켰다. 조 생성물을 (iPrOAc/Hep로 용출시켜) 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-(7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(62 mg, 65%)를 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 621.3 [M+H]⁺.

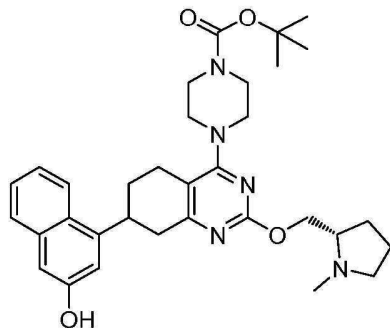
[2459] 단계 4: tert-부틸 4-(7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(메틸술포닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2460]

[2461] 디클로로메탄(4.00 mL) 중의 tert-부틸 4-[7-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술포닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카르복실레이트(125 mg, 0.201 mmol)의 용액에 3-클로로퍼옥시벤조산(113 mg, 0.503 mmol)을 첨가하였다. 반응을 r.t.에서 2 시간 동안 교반시키고, 그 다음 NaHSO₃ 용액(5 mL)으로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석시키고, 물(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 회전증발에 의해 농축시켰다. 조 생성물을 (iPrOAc/Hep로 용출시켜) 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-(7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(메틸술포닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(85 mg, 65%)를 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 653.2 [M+H]⁺.

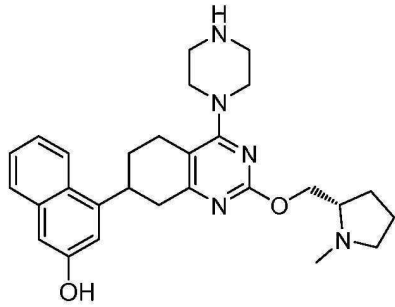
[2462] 단계 5: tert-부틸 4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2463]

[2464] 테트라히드로푸란(1.5 mL) 중의 [(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메탄올(37 mg, 0.31 mmol)의 용액에 실온에서 테트라히드로푸란(0.34 mL, 0.34 mmol) 중의 포타슘비스(트리메틸실릴)아미드(0.9 M)를 첨가하였다. 반응을 0 °C로 냉각시키고, 그 다음 THF(2 mL) 중의 tert-부틸 4-(7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(메틸술포닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(100 mg, 0.15 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응을 18 시간 동안 온화하게 실온으로 승온하게 두었다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, EtOAc로 추출시켰다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 회전증발에 의해 농축시켰다. 조 생성물을 (MeOH/DCM으로 용출시켜서) 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(44 mg, 50%)를 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 574.3 [M+H]⁺.

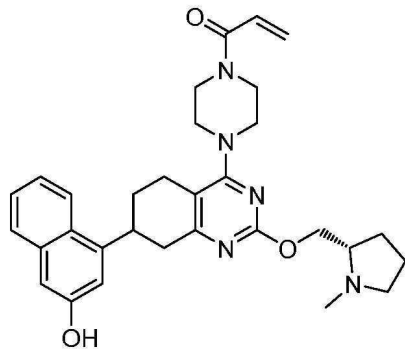
[2465] 단계 6: 4-(2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올



[2466]

[2467] 헥사플루오로-2-프로판올(3.5 mL, 2.30 mmol) 중의 5% 트리플루오로아세트산 중의 tert-부틸 4-(7-(3-히드록시 나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(132 mg, 0.230 mmol)의 용액을 r.t.에서 60 분 동안 교반시켰다. 반응을 농축시키고, 조 생성물을 (MeOH/DCM으로 용출시켜서) 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-(2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올(70 mg, 64%)을 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 474.2 [M+H]⁺.

[2468] 단계 7: 1-[4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온

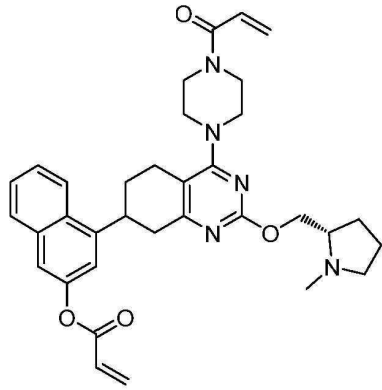


[2469]

[2470] 디클로로메탄(1.5 mL) 중의 4-(2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-올(A, 70 mg, 0.15 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.13 ml, 0.74 mmol)의 용액에 -78°C에서 아크릴산(0.012 mL, 0.161 mmol) 및 HATU(86.0 mg, 0.222 mmol)를 첨가한 다음 반응 혼합물을 승온시키고, 0°C에서 15 분 동안 교반시켰다. 반응을 물로 퀀칭시키고, EtOAc로 추출시켰다. 유기 층을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 회전증발에 의해 농축시켰다. 조 생성물을 역상 HPLC로 처리하여 1-[4-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]프로프-2-엔-1-온을 백색 고체로서 제공하였다.

[2471] 실시예 49a: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67(s, 1H), 8.06(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71(dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.41(ddd, J = 7.9, 6.7, 1.1 Hz, 1H), 7.31(ddd, J = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.01(dd, J = 13.9, 2.1 Hz, 2H), 6.83(dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.16(dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.73(dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.57(d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.44(ddd, J = 12.5, 6.7, 4.2 Hz, 1H), 3.89(s, 1H), 3.83 - 3.49(m, 8H), 3.11(d, J = 16.8 Hz, 2H), 2.92(s, 4H), 2.80(ddd, J = 17.0, 10.5, 5.0 Hz, 1H), 2.58(d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.29 - 2.10(m, 2H), 1.96(d, J = 87.1 Hz, 4H), 1.25(d, J = 12.8 Hz, 1H). LCMS(ESI, m/z): 528.3 [M+H]⁺.

[2472] 실시예 50a



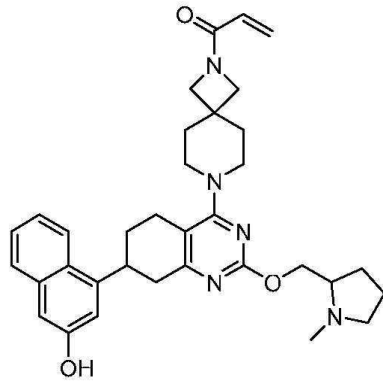
[2473]

[2474] 4-(4-(4-아크릴로일피페라진-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-일 아크릴레이트

[2475] 4-(4-(4-아크릴로일피페라진-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-일 아크릴레이트를 실시예 49a의 단계 7에 기술된 반응으로부터 부생성물로서 얻었다.

[2476] **실시예 50a:** ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27(d, J = 13.9 Hz, 1H), 7.96(dt, J = 6.8, 3.5 Hz, 1H), 7.66(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58(dt, J = 6.7, 3.3 Hz, 2H), 7.27(d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.84(dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 2H), 6.58(dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 6.46(dd, J = 17.3, 10.1 Hz, 1H), 6.21 - 6.10(m, 2H), 5.72(dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.25(dd, J = 10.7, 4.9 Hz, 1H), 4.09 - 3.92(m, 3H), 3.64(s, 4H), 3.13 - 2.75(m, 4H), 2.61 - 2.54(m, 1H), 2.23 - 2.04(m, 4H), 1.97 - 1.79(m, 4H), 1.72 - 1.51(m, 5H), 1.24(s, 2H). LCMS(ESI, m/z): 582.3 [M+H] $^+$.

[2477] **실시예 51**



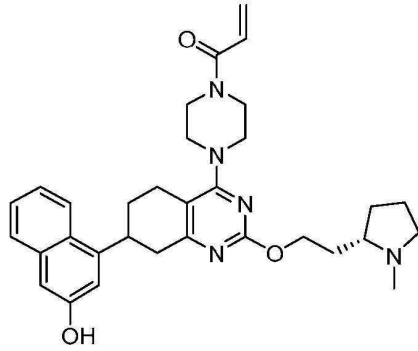
[2478]

[2479] 1-[7-[7-(3-히드록시-1-나프틸)-2-[(1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]프로프-2-엔-1-온

[2480] 실시예 51의 단계 3에서 상업적으로 입수가 가능한 tert-부틸 2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트를 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 대신에 대체 시약으로서 사용한 것을 제외하고는 실시예 49a에 제시된 절차에 따라서 실시예 51을 제조하였다.

[2481] **실시예 51:** ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.66(s, 1H), 8.07(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.39(ddd, J = 8.1, 6.7, 1.1 Hz, 1H), 7.30(ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.96(m, 2H), 6.33(dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.11(dd, J = 17.0, 2.3 Hz, 1H), 5.67(dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 4.24(dd, J = 10.7, 4.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.94(m, 3H), 3.91 - 3.82(m, 1H), 3.75 - 3.65(m, 2H), 3.06(dd, J = 18.2, 5.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.83(m, 2H), 2.75(dd, J = 18.1, 10.6 Hz, 1H), 2.33(s, 3H), 2.14(td, J = 15.1, 13.2, 9.4 Hz, 2H), 1.98 - 1.71(m, 6H), 1.71 - 1.48(m, 4H). LCMS(ESI, m/z): 568.3 [M+H] $^+$.

[2482] 실시예 52a



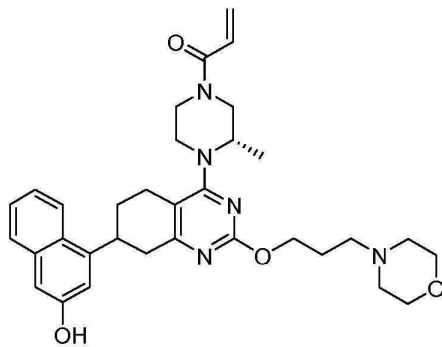
[2483]

[2484] 1-(4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)에톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[2485] 실시예 52a의 단계 5에서 상업적으로 입수가 가능한 (S)-2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에탄-1-올을 (S)-(1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올 대신에 대체 시약으로 사용한 것을 제외하고는 실시예 49a에 제시된 절차에 따라서 실시예 52a를 제조하였다.

[2486] **실시예 52a:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.66(s, 1H), 8.06(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71(dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.40(ddd, J = 8.0, 6.6, 1.0 Hz, 1H), 7.31(ddd, J = 8.2, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.01(dd, J = 13.1, 2.4 Hz, 2H), 6.88 - 6.78(m, 1H), 6.15(dd, J = 16.6, 2.4 Hz, 1H), 5.73(dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.20(m, 2H), 3.87(s, 1H), 3.82 - 3.57(m, 5H), 3.51(td, J = 9.2, 6.9, 3.1 Hz, 3H), 3.16 - 3.03(m, 2H), 2.99 - 2.70(m, 6H), 2.63 - 2.53(m, 1H), 2.41 - 2.10(m, 3H), 2.05 - 1.78(m, 4H), 1.69(s, 1H).
LCMS(ESI, m/z): 542.4 [M+H] $^+$.

[2487] 실시예 53a



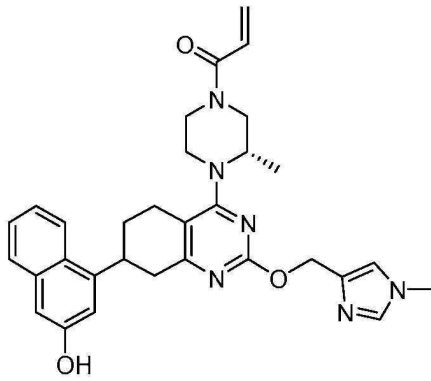
[2488]

[2489] 1-((3S)-4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(3-모르폴리노프로폭시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[2490] 실시예 53a의 단계 5에서 상업적으로 입수가 가능한 3-모르폴리노프로판-1-올을 (S)-(1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올 대신에 대체 시약으로 사용한 것을 제외하고는 실시예 49a에 제시된 절차에 따라서 실시예 53a를 제조하였다.

[2491] **실시예 53a:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.64(d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.07(t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.40(ddd, J = 8.0, 6.7, 1.1 Hz, 1H), 7.30(dtd, J = 8.0, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.00(dd, J = 12.1, 2.4 Hz, 2H), 6.95 - 6.73(m, 1H), 6.17(d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.72(dt, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.44 - 3.97(m, 5H), 3.85(t, J = 12.6 Hz, 2H), 3.56(s, 4H), 3.44(s, 1H), 3.21 - 3.01(m, 2H), 3.00 - 2.64(m, 3H), 2.37(s, 5H), 2.12(d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.94 - 1.75(m, 3H), 1.23(d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.08 - 0.95(m, 1H). LCMS(ESI, m/z): 572.3 [M+H] $^+$.

[2492] 실시예 54a



[2493]

[2494]

1-((3S)-4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[2495]

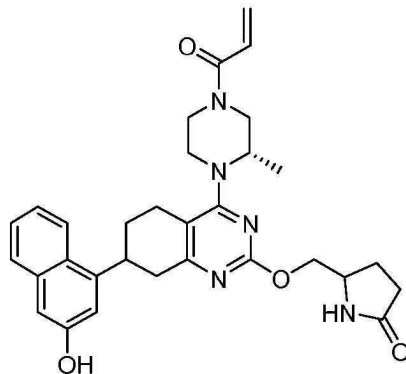
실시예 54a의 단계 5에서 상업적으로 입수가 가능한 (1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메탄올을 (S)-(1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올 대신에 대체 시약으로 사용한 것을 제외하고는 실시예 49a에 제시된 절차에 따라서 실시예 54a를 제조하였다.

[2496]

실시예 54a: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.65(d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.06(dt, J = 17.2, 8.7 Hz, 1H), 7.71(dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.45 - 7.24(m, 2H), 7.19(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.05 - 6.95(m, 3H), 6.83(s, 1H), 6.17(d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.72(dt, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 5.12(d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.36(s, 1H), 4.26(s, 1H), 4.16(d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.04(d, J = 11.8 Hz, 0H), 3.87(d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.73 - 3.56(m, 4H), 3.46(s, 1H), 3.11(dt, J = 18.4, 5.8 Hz, 1H), 2.91(s, 2H), 2.88 - 2.70(m, 1H), 2.46(s, 1H), 2.13(d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.83(d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.23(d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.02(dd, J = 13.0, 6.5 Hz, 2H). LCMS(ESI, m/z): 539.3 [M+H] $^+$.

[2497]

실시예 55a



[2498]

[2499]

5-(((4-((S)-4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-2-일)옥시)메틸)피롤리딘-2-온

[2500]

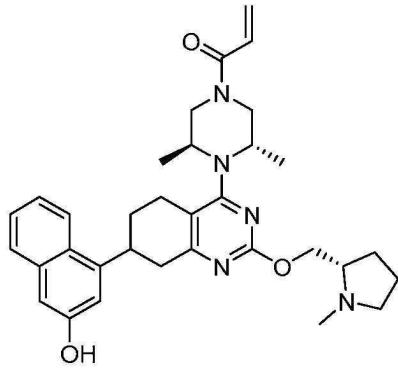
실시예 55a의 단계 5에서 상업적으로 입수가 가능한 5-(히드록시메틸)피롤리딘-2-온을 (S)-(1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올 대신에 대체 시약으로 사용한 것을 제외하고는 실시예 49a에 제시된 절차에 따라서 실시예 55a를 제조하였다.

[2501]

실시예 55a: LCMS(ESI, m/z): 542.2 [M+H] $^+$.

[2502]

실시예 56a



[2503]

[2504]

1-((3S,5S)-4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

[2505]

실시예 56a의 단계 3에서 상업적으로 입수가 가능한 tert-부틸 (3S,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트를 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 대신에 대체 시약으로 사용한 것을 제외하고는 실시예 49a에 제시된 절차에 따라서 실시예 56a를 제조하였다.

[2506]

실시예 56a: LCMS(ESI, m/z): 556.4 [M+H]⁺.

[2507]

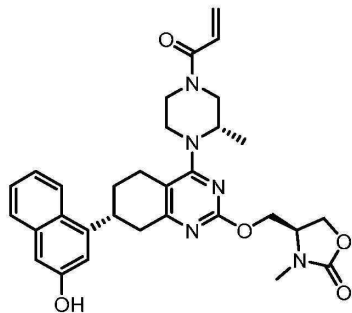
실시예 57a, 57b, 57c, 및 57d

[2508]

실시예 57a, 57b, 57c, 및 57d의 단계 5에서 상업적으로 입수가 가능한 4-(히드록시메틸)-3-메틸옥사졸리딘-2-온을 (S)-(1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올 대신에 대체 시약으로 사용한 것을 제외하고는 실시예 49a에 제시된 절차에 따라서 실시예 57a, 57b, 57c, 및 57d를 제조하였다.

[2509]

실시예 57a: cSFC로부터 피크 1(컬럼: CHIRALPAK-IA; 이동상: 0.1% NH₄OH를 갖는 MeOH; RT = 0.875 min):



[2510]

[2511]

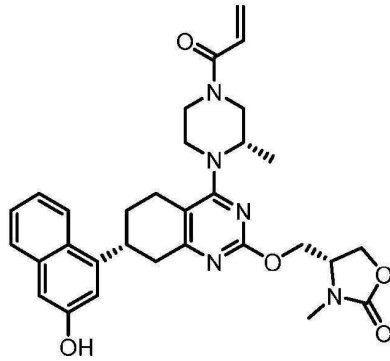
(S)-4-((((R)-4-((S)-4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-2-일)옥시)메틸)-3-메틸옥사졸리딘-2-온

[2512]

실시예 57a: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.66(s, 1H), 8.08(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.40(ddd, J = 8.0, 6.7, 1.1 Hz, 1H), 7.30(ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.01(q, J = 2.3 Hz, 2H), 6.94 - 6.73(m, 1H), 6.16(dd, J = 16.7, 6.7 Hz, 1H), 5.73(dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.49(dd, J = 11.8, 3.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.24(m, 3H), 4.23 - 4.01(m, 3H), 3.88(d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.44(m, 1H), 3.10(dd, J = 18.3, 5.2 Hz, 1H), 2.89(d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.78(s, 4H), 2.59(t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.13(d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.92 - 1.74(m, 1H), 1.00(ddd, J = 20.1, 13.9, 6.6 Hz, 4H). LCMS(ESI, m/z): 558.3 [M+H]⁺.

[2513]

실시예 57b: cSFC로부터 피크 2(컬럼: CHIRALPAK-IA; 이동상: 0.1% NH₄OH를 갖는 MeOH; RT = 0.952 min):



[2514]

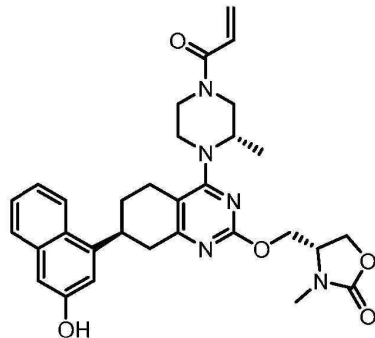
[2515] (R)-4-((((R)-4-((S)-4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-2-일)옥시)메틸)-3-메틸옥사졸리딘-2-온

[2516]

실시예 57b: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.66(s, 1H), 8.08(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.40(ddd, J = 8.1, 6.7, 1.1 Hz, 1H), 7.30(ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.01(q, J = 2.4 Hz, 2H), 6.83(dd, J = 22.1, 12.6 Hz, 1H), 6.16(dd, J = 16.6, 6.7 Hz, 1H), 5.73(dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.26(m, 4H), 4.22 - 4.02(m, 3H), 3.87(s, 1H), 3.61(d, J = 12.9 Hz, 0H), 3.51(s, 2H), 3.10(dd, J = 18.3, 5.2 Hz, 1H), 2.91(s, 2H), 2.87 - 2.73(m, 1H), 2.79(s, 3H), 2.57(d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.13(d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.00(ddd, J = 21.3, 14.4, 6.4 Hz, 4H). LCMS(ESI, m/z): 558.3 [M+H] $^+$.

[2517]

실시예 57c: cSFC로부터 피크 3(컬럼: CHIRALPAK-IA; 이동상: 0.1% NH_4OH 를 갖는 MeOH; RT = 1.27 min):



[2518]

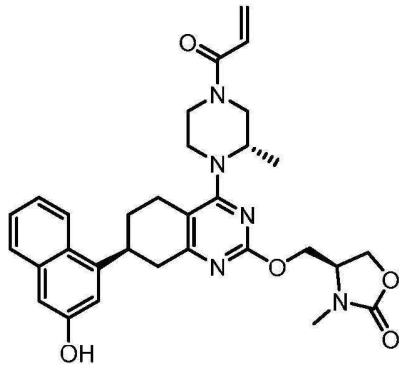
[2519] (R)-4-((((S)-4-((S)-4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-2-일)옥시)메틸)-3-메틸옥사졸리딘-2-온

[2520]

실시예 57c: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.65(s, 1H), 8.06(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.40(ddd, J = 8.0, 6.7, 1.1 Hz, 1H), 7.30(ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.95(m, 2H), 6.83(ddd, J = 26.1, 16.4, 10.3 Hz, 1H), 6.22 - 6.11(m, 1H), 5.72(dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.28(m, 3H), 4.24 - 4.04(m, 4H), 3.88(d, J = 13.4 Hz, 3H), 3.35(s, 1H), 3.15 - 3.02(m, 1H), 2.93(s, 1H), 2.79(s, 4H), 2.59 - 2.49(m, 2H), 2.12(d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.23(s, 3H), 0.96(t, J = 6.5 Hz, 1H). LCMS(ESI, m/z): 558.3 [M+H] $^+$.

[2521]

실시예 57d: cSFC로부터 피크 4(컬럼: CHIRALPAK-IA; 이동상: 0.1% NH_4OH 를 갖는 MeOH; RT = 1.63 min):



[2522]

[2523]

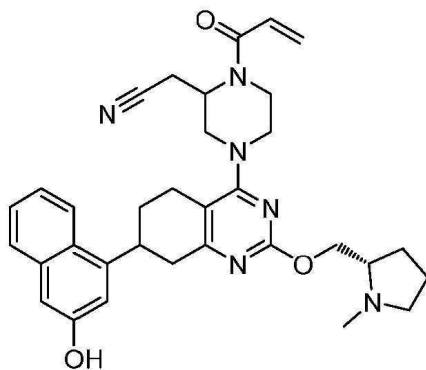
(S)-4-(((S)-4-((S)-4-아크릴로일-2-메틸피페라진-1-일)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-2-일)옥시)메틸)-3-메틸옥사졸리딘-2-온

[2524]

실시예 57d: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.65(s, 1H), 8.06(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.40(ddd, J = 8.0, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.30(ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.94(m, 2H), 6.93 - 6.73(m, 1H), 6.16(dd, J = 16.6, 7.8 Hz, 1H), 5.72(dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.48 - 4.26(m, 4H), 4.17(s, 2H), 4.17 - 4.00(m, 2H), 3.88(d, J = 13.4 Hz, 3H), 3.19 - 3.02(m, 2H), 2.79(s, 3H), 2.86 - 2.67(m, 1H), 2.47(s, 1H), 2.12(d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.32 - 1.19(m, 4H), 1.07 - 0.92(m, 1H).
LCMS(ESI, m/z): 558.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2525]

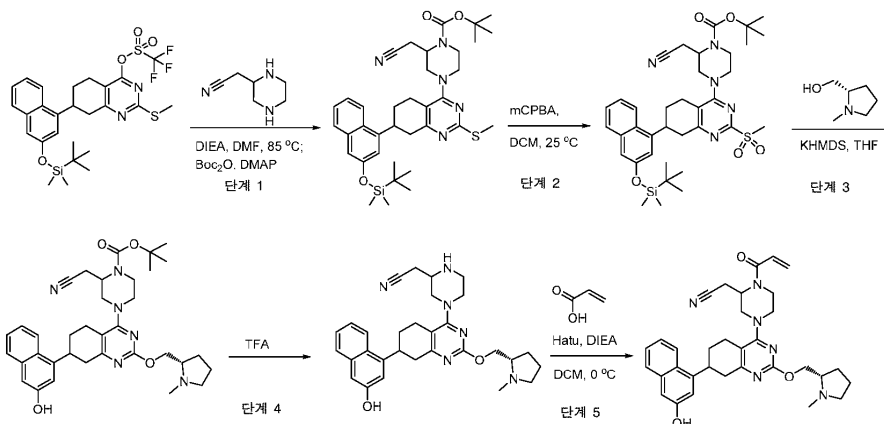
실시예 58a



[2526]

[2527]

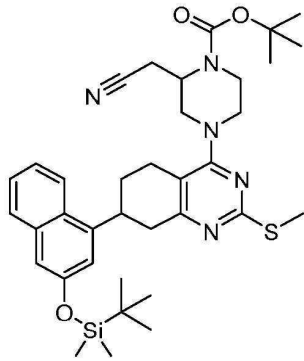
2-(1-아크릴로일-4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트나이트릴



[2528]

[2529]

단계 1: tert-부틸 4-(7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트



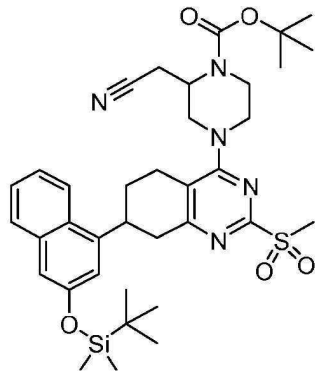
[2530]

[2531]

N,N-디메틸포름아미드(9.0 mL) 중의 [7-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]트리플루오로메탄술포네이트(500 mg, 0.855 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.60 mL, 3.4 mmol) 및 2-(피페라진-2-일)아세트니트릴(245.0 mg, 1.88 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 r.t.로 냉각시키고, 그 다음에 4-디메틸아미노피리딘(10.00 mg, 0.085 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트(577 mg, 2.57 mmol)를 첨가한 다음 r.t.에서 18 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, EtOAc로 추출시켰다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 회전증발에 의해 농축시켰다. 조 생성물 (MeOH/DCM으로 용출시켜) 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-(7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(392 mg, 69%)를 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 660.4 [M+H]⁺.

[2532]

단계 2: tert-부틸 4-(7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(메틸술폰닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트



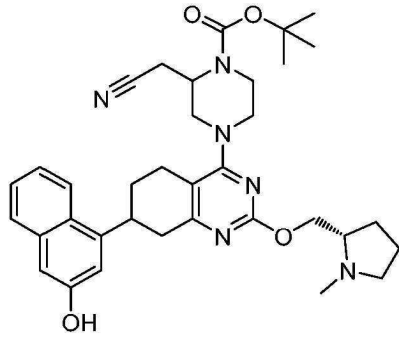
[2533]

[2534]

테트라히드로푸란(12.0 mL) 중의 tert-부틸 4-(7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(메틸티오)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(392 mg, 0.590 mmol)에 3-클로로퍼옥시벤조산(333 mg, 1.49 mmol)을 첨가하였다. 반응을 25°C에서 2 시간 동안 교반시킨 다음 NaHSO₃ 용액(10ml)으로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 DCM(20 mL)으로 희석시키고 물로 세척하였다(15 mL). 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 여과시키고 회전증발에 의해 농축시켰다. 조 생성물 (iPrOAc/Hep으로 용출시켜서) 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-(7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(메틸술폰닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(200 mg, 49%)를 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 692.3 [M+H]⁺.

[2535]

단계 3: tert-부틸 2-(시아노메틸)-4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트



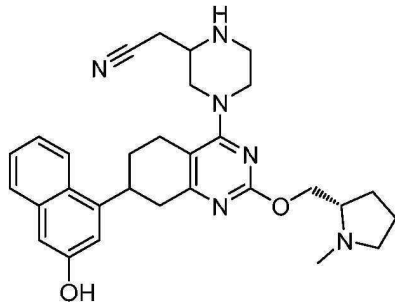
[2536]

[2537]

테트라히드로푸란(6.0 mL) 중의 [(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메탄올(0.14 mL, 139 mg, 1.2 mmol)의 용액에 실온에서 테트라히드로푸란(1.3 mL, 1.3 mmol) 중의 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드(0.91 M)를 첨가하였다. 반응을 0 °C로 냉각시킨 다음 THF(3 mL) 중의 tert-부틸 4-[7-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-메틸술폰닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(400 mg, 0.58 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응을 12 시간 동안 온화하게 실온으로 승온하게 두었다. 반응 혼합물을 물로 킨칭시키고, EtOAc로 추출시켰다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 회전증발에 의해 농축시켰다. 조 생성물을 정제 없이 사용하였다. LCMS(ESI, m/z): 613.3 [M+H]⁺.

[2538]

단계 4: 2-(4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시))-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴



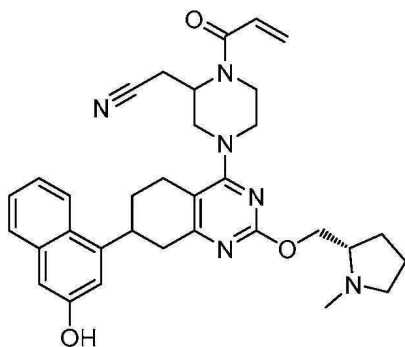
[2539]

[2540]

헥사플루오로-2-프로판올(5.8 mL, 3.8 mmol) 중의 5% 트리플루오로아세트산 중의 tert-부틸 2-(시아노메틸)-4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시))-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(280 mg, 0.38 mmol)의 용액을 r.t.에서 24 시간 동안 교반시켰다. 반응을 농축시키고, 조 생성물을 (MeOH/DCM으로 용출시켜) 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시))-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴(84 mg, 43%)을 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 513.2 [M+H]⁺.

[2541]

단계 5: 2-(1-아크릴로일-4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시))-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴



[2542]

[2543]

디클로로메탄(5170 mg, 3.902 mL, 60.7 mmol) 중의 2-(4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리

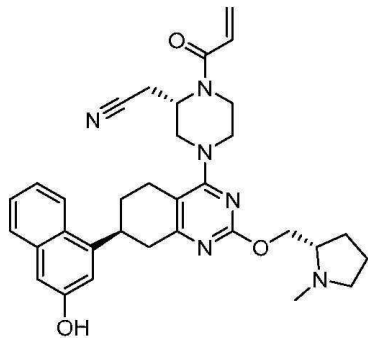
딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴(A, 200 mg, 0.3902 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(252.1 mg, 0.340 mL, 1.951 mmol)의 용액에 -78℃에서 아크릴로일 클로라이드(38.84 mg, 0.03493 mL, 0.4292 mmol) 및 HATU를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15 분 동안 교반시켰다. 반응을 물로 퀀칭시키고, EtOAc로 추출시켰다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 회전증발에 의해 농축시켰다. 조 생성물을 역상 HPLC로 처리하여 2-(1-아크릴로일-4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴을 백색 고체로서 제공하였다. 그 다음, 화합물을 키랄 SFC로 처리하여 4가지 이성질체를 제공하였다.

[2544] **실시예 58a:** ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65(d, J = 10.9 Hz, 1H), 8.10 - 8.00(m, 1H), 7.77 - 7.66(m, 1H), 7.44 - 7.35(m, 1H), 7.31(ddd, J = 8.3, 6.7, 1.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.77(m, 4H), 6.18(dt, J = 16.6, 2.4 Hz, 1H), 5.77(dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 5.07 - 4.32(m, 2H), 4.31 - 4.17(m, 1H), 4.17 - 3.99(m, 2H), 3.86(t, J = 16.4 Hz, 4H), 3.14 - 2.62(m, 11H), 2.34(d, J = 3.0 Hz, 4H), 2.16(qd, J = 8.8, 2.8 Hz, 3H), 1.98 - 1.77(m, 3H), 1.74 - 1.49(m, 4H), 1.23(s, 2H), 0.91(ddd, J = 39.9, 10.0, 5.1 Hz, 1H). LCMS(ESI, m/z): 567.3 [M+H]⁺.

[2545] **실시예 58b, 58c, 58d, 및 58e**

[2546] 실시예 58a를 cSFC(컬럼: CHIRALPAK-IA; 이동상: 0.1% NH₄OH를 갖는 MeOH)로 처리하여 실시예 58b, 58c, 58d, 및 58e를 생성하였다. 58b, 58c, 58d, 및 58e: LCMS(ESI, m/z): 567.3 [M+H]⁺. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 이 화합물들의 절대 입체화학을 추론하였다.

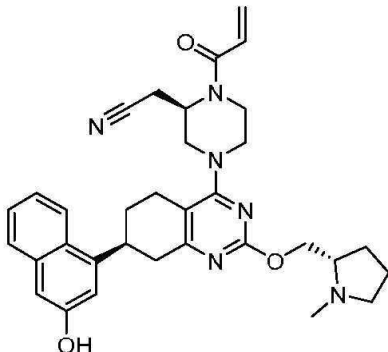
[2547] **실시예 58b:** cSFC로부터 피크 1:



[2548]

[2549] 2-((S)-1-아크릴로일-4-((S)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴

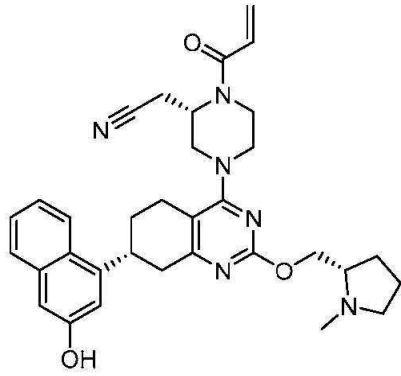
[2550] **실시예 58c:** cSFC로부터 피크 2



[2551]

[2552] 2-((R)-1-아크릴로일-4-((S)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴

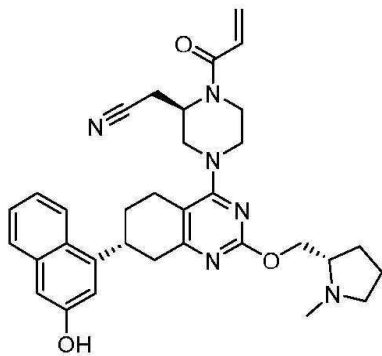
[2553] **실시예 58d:** cSFC로부터 피크 3:



[2554]

[2555] 2-((S)-1-아크릴로일-4-((R)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시))-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴

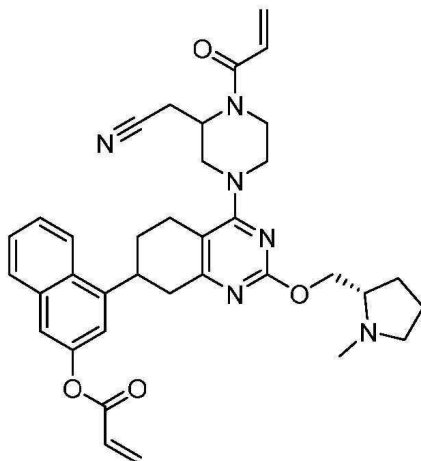
[2556] 실시예 58e: cSFC로부터 피크 4:



[2557]

[2558] 2-((R)-1-아크릴로일-4-((R)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시))-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴

[2559] 실시예 59a



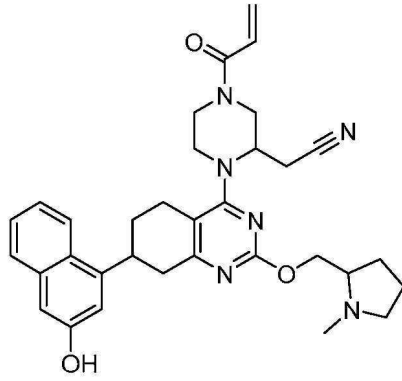
[2560]

[2561] 4-(4-(4-아크릴로일-3-(시아노메틸)피페라진-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시))-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-7-일)나프탈렌-2-일 아크릴레이트

[2562] 실시예 58a에 제시된 절차에 따라서 부 생성물로서 실시예 59a를 제조하였다.

[2563] 실시예 59a: LCMS(ESI, m/z): 621.3 [M+H]⁺.

[2564] 실시예 60



[2565]

[2566]

2-(4-아크릴로일-1-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴

[2567]

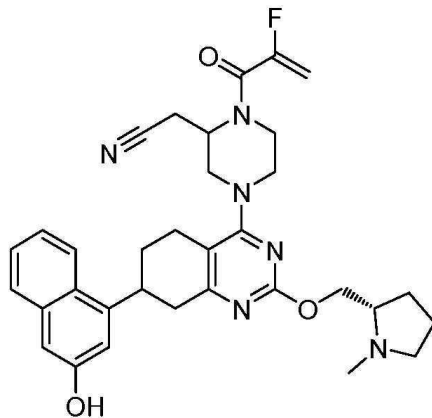
실시예 60의 단계 1에서 tert-부틸 3-(시아노메틸)피페라진-1-카르복실레이트를 2-(피페라진-2-일)아세토니트릴 대신에 대체 시약으로 사용한 것을 제외하고는 실시예 58a에 제시된 절차에 따라서 실시예 60을 제조하였다.

[2568]

실시예 60: LCMS(ESI, m/z): 621.3 [M+H]⁺.

[2569]

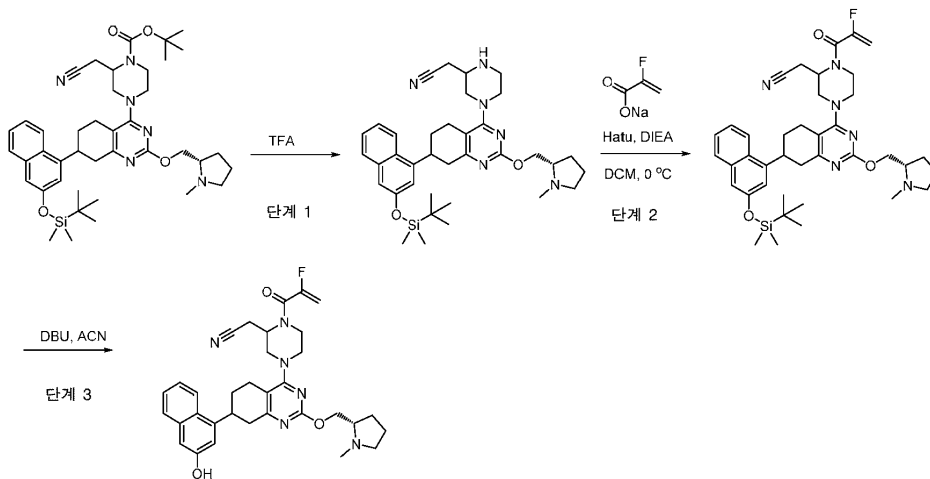
실시예 61a



[2570]

[2571]

2-(1-(2-플루오로아크릴로일)-4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시))-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴

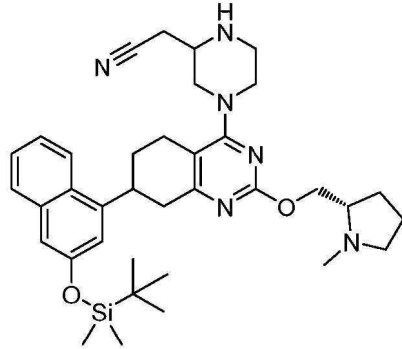


[2572]

[2573]

단계 1: 2-(4-(7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-

5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴



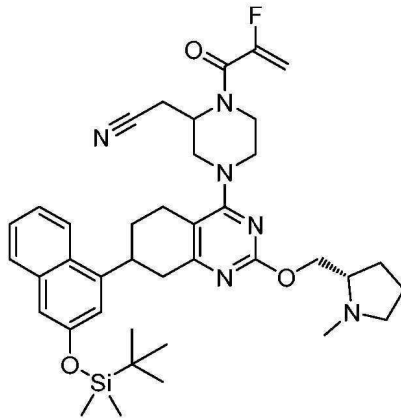
[2574]

[2575]

헥사플루오로-2-프로판(14.5 mL, 9.63 mmol) 중의 5% 트리플루오로아세트산 중의 tert-부틸 4-[7-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]-2-(시아노메틸)피페라진-1-카복실레이트(700 mg, 0.963 mmol)의 용액을 r.t.에서 4 시간 동안 교반시켰다. 반응을 EtOAc로 희석시키고, 포화 NaHCO₃로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 회전증발에 의해 농축시켰다. 반응을 농축시키고, 조 생성물을 (MeOH/DCM으로 용출시켜서) 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-(7-(3-((tert-부틸)디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴(511 mg, 85%)을 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 627.3 [M+H]⁺.

[2576]

단계 2: 2-(4-(7-(3-((tert-부틸)디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세트니트릴



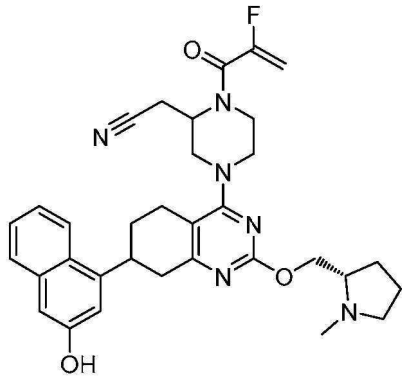
[2577]

[2578]

DCM(8.0 mL) 중의 2-[4-[7-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-나프틸]-2-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일]피페라진-2-일)아세트니트릴(258 mg, 0.41 mmol), 2-플루오로프로프-2-에놀 옥시소듐(101.4 mg, 0.91 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.36 mL, 2.1 mmol)의 용액에 0 °C에서 HATU(412 mg, 1.0 mmol)를 첨가하고, 2 시간 동안 r.t.에서 승온시켰다. 반응을 물로 켄칭시키고, EtOAc로 추출시켰다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 회전증발에 의해 농축시켰다. 조 생성물을 (MeOH/DCM으로 용출시켜서) 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-(7-(3-((tert-부틸)디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세트니트릴(254 mg, 88%)을 제공하였다. LCMS(ESI, m/z): 699.3 [M+H]⁺.

[2579]

단계 3: 2-(1-(2-플루오로아크릴로일)-4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴



[2580]

[2581] 아세트니트릴(18.0 mL) 및 물(1.8 mL) 중의 2-(4-(7-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)-1-(2-플루오로아크릴로일)피페라진-2-일)아세트니트릴(254 mg, 0.363 mmol)의 용액에 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔(0.11 mL, 0.76 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 r.t.에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응을 포화 NH₄Cl로 퀀칭시키고, EtOAc로 추출시켰다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 회전증발에 의해 농축시켰다. 조 생성물을 역상 HPLC로 처리하여 2-(1-(2-플루오로아크릴로일)-4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴을 백색 고체로서 제공하였다. 그 다음, 화합물을 키랄 SFC로 처리하여 4가지 이성질체를 제공하였다.

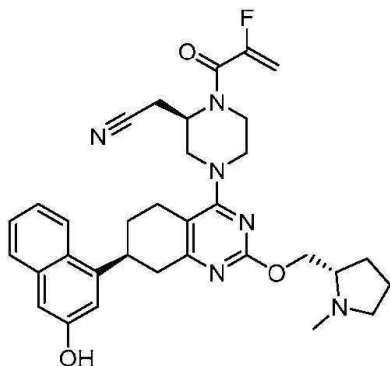
[2582] **실시예 61a:** LCMS(ESI, m/z): 585.3 [M+H]⁺.

[2583] **실시예 61b, 61c, 61d, 및 61e**

[2584] 실시예 61a를 cSFC(컬럼: CHIRALPAK-IA; 이동상: 0.1% NH₄OH를 갖는 MeOH)로 처리하여 실시예 61b, 61c, 61d, 및 61e를 생성하였다. 61b, 61c, 61d, 및 61e: LCMS(ESI, m/z): 585.3 [M+H]⁺. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 이 화합물들의 절대 입체화학을 추론하였다.

[2585] **실시예 61b, 61c, 61d, 및 61e:** ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67(d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.04(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41(ddd, J = 8.2, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.31(ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.93(m, 2H), 5.40(ddd, J = 18.0, 4.1, 2.3 Hz, 1H), 5.28(d, J = 50.0 Hz, 1H), 4.83(s, 1H), 4.55(s, 1H), 4.44(t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.01(t, J = 12.5 Hz, 2H), 3.87(d, J = 11.8 Hz, 4H), 3.67 - 3.51(m, 1H), 3.09(td, J = 12.8, 12.3, 6.9 Hz, 3H), 3.01 - 2.72(m, 8H), 2.28 - 1.95(m, 3H), 1.88(d, J = 21.5 Hz, 3H). LCMS(ESI, m/z): 585.3 [M+H]⁺.

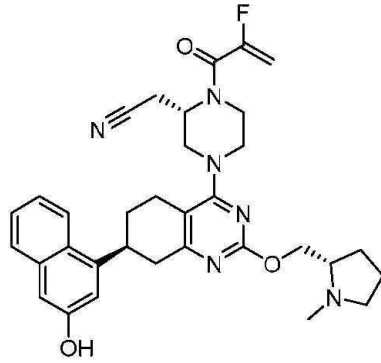
[2586] **실시예 61b:** cSFC로부터 피크 1:



[2587]

[2588] 2-((R)-1-(2-플루오로아크릴로일)-4-((S)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴

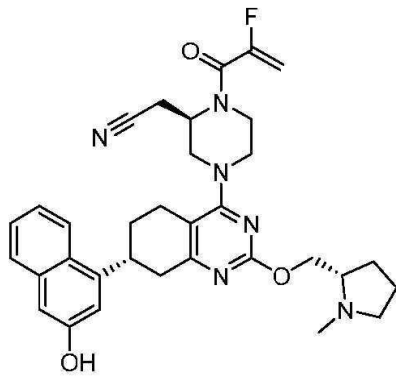
[2589] **실시예 61c:** cSFC로부터 피크 2:



[2590]

[2591] 2-((S)-1-(2-플루오로아크릴로일)-4-((S)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴

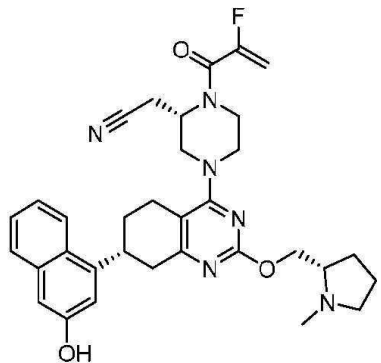
[2592] **실시예 61d**: cSFC로부터 피크 3:



[2593]

[2594] 2-((R)-1-(2-플루오로아크릴로일)-4-((R)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴

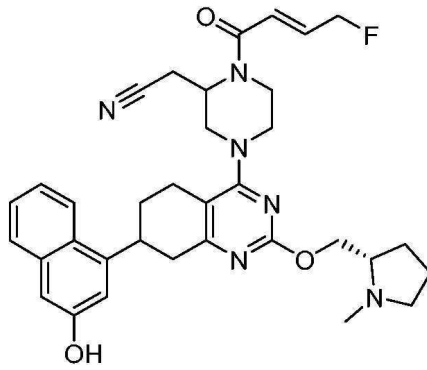
[2595] **실시예 61e**: cSFC로부터 피크 4:



[2596]

[2597] 2-((S)-1-(2-플루오로아크릴로일)-4-((R)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴

[2598] **실시예 62a**



[2599]

[2600]

2-(1-((E)-4-플루오로부트-2-에노일)-4-(7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴

[2601]

실시예 62a의 단계 2에서 상업적으로 입수가 가능한 (E)-4-플루오로부트-2-엔산을 2-플루오로프로프-2-에노일옥시소듐 대신에 대체 시약으로 사용한 것을 제외하고는 실시예 61a에 제시된 절차에 따라서 실시예 62a를 제조하였다.

[2602]

실시예 62a: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68(d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.09 - 8.00(m, 1H), 7.71(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.40(ddd, $J = 7.9, 6.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.31(ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.05 - 6.69(m, 4H), 5.10(t, $J = 42.4$ Hz, 3H), 4.52(d, $J = 69.0$ Hz, 3H), 3.91(d, $J = 40.6$ Hz, 4H), 3.16 - 2.69(m, 11H), 2.15(s, 2H), 1.88(d, $J = 24.6$ Hz, 4H). LCMS(ESI, m/z): 599.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2603]

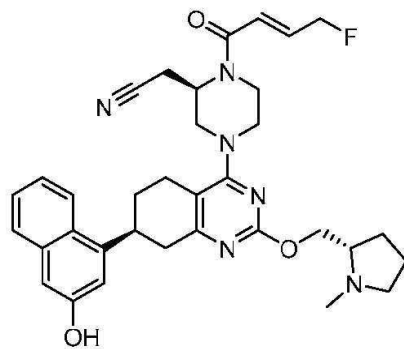
실시예 62b, 62c, 62d, 및 62e

[2604]

실시예 62a를 cSFC(컬럼: CHIRALPAK-IA; 이동상: 0.1% NH_4OH 를 갖는 MeOH)로 처리하여 실시예 62b, 62c, 62d, 및 62e를 생성하였다. 62b, 62c, 62d, 및 62e: LCMS(ESI, m/z): 599.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 화합물 21b의 효력 데이터 및 단백질 X-선 구조로부터 이 화합물들의 절대 입체화학을 추론하였다.

[2605]

실시예 62b: cSFC로부터 피크 1:



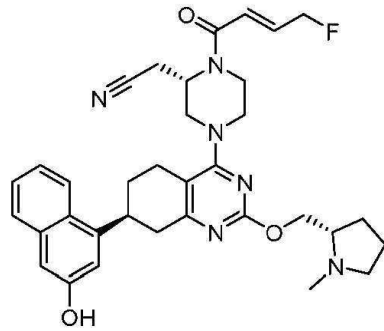
[2606]

[2607]

2-((R)-1-((E)-4-플루오로부트-2-에노일)-4-(((S)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세트니트릴

[2608]

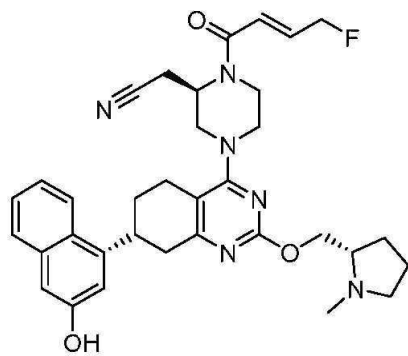
실시예 62c: cSFC로부터 피크 2:



[2609]

[2610] 2-((S)-1-((E)-4-플루오로부트-2-에노일)-4-((S)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴

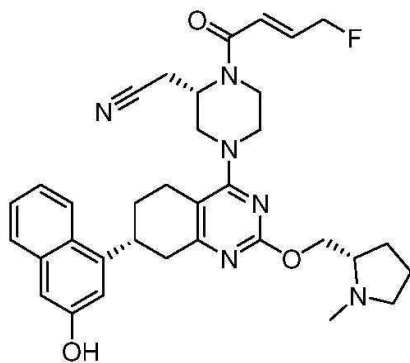
[2611] **실시예 62d:** cSFC로부터 피크 3:



[2612]

[2613] 2-((R)-1-((E)-4-플루오로부트-2-에노일)-4-((R)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴

[2614] **실시예 62e:** cSFC로부터 피크 4:



[2615]

[2616] 2-((S)-1-((E)-4-플루오로부트-2-에노일)-4-((R)-7-(3-히드록시나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴

[2617] 실시예 1 - 62e로부터의 데이터를 표 1에 요약하였다. .

[2618] **생물학적 실시예**

[2619] **GTP 교환 억제에 관한 K-Ras G12C, SOS1, Raf RBD 균질 시분해 형광(HTRF) 분석**

[2620] 뉴클레오티드 교환 억제에 관한 화합물의 효력을 결정하기 위해, 다양한 농도를 K-Ras G12C(반응 중에는 25 nM, 최종적으로는 12.5 nM)와 함께 인큐베이션하였다. 실온에서 18 시간 후, SOS1 GTP 교환 인자(교환 중에는 1.67 nM, 최종적으로는 1.25 nM)를 첨가하여 GTP로의 뉴클레오티드 교환을 개시하였다(교환 중에는 200 μM, 최종적으로는 150 μM). C-Raf로부터 유래된 Ras 결합 도메인 및 HTRF 검출 항체 Tb-항-FLAG 및 D2-항-his(시스-바

이오(Cis-Bio))를 각각 50 nM, 1 nM 및 12.5 nM 첨가함으로써 GTP 교환 수준을 평가하였다. 2 시간 후, 320 nM 여기로 665nm 대 615nm 방출의 비를 인비전(Envision) 플레이트 판독기(퍼킨 엘머(Perkin Elmer))로 측정하였다.

[2621] 최종 반응 부피는 ProxiPlate-384F Plus(퍼킨 엘머)에서 20 mM HEPES, 150 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 0.1% BSA, 0.03% Tween-20 및 1 mM DTT를 함유하는 완충용액 중에서 20 μl였다. K-Ras G12C(잔기 2-188) 및 SOS1(잔기 564-1049)은 N-말단 6-His를 가졌고, Raf-RBD 구조체(RAF1의 잔기 51-186)는 N-말단 Flag-태그를 가졌다. 모든 구조체가 E. coli에서 발현되었고, 정제 동안에 사용되지 않은 관심 단백질과 태그 사이에 Tev 절단 부위를 가졌다. HTRF 데이터를 하기 표 2에 제시한다.

[2622] **K-Ras G12C의 세포내 알킬화의 웨스턴 블롯 분석**

[2623] HCC1171 세포를 10% FBS가 보충된 RPMI1640에서 유지시켰다. 세포를 96-웰 플레이트에 20,000 세포/웰로 플레이트링시키고, 그 다음날 화합물을 세포에 첨가하였다. 37°C에서 18 시간 후, 세포를 0.5% SDS 및 프로테아제/포스파타제 억제제 각테일을 갖는 RIPA 완충용액(Sigma R0278)에 용해시켰다. 완전 용해를 가능하게 하도록 철저히 혼합한 후, 용해물을 원심분리에 의해 맑아지게 한 후, 각 웰로부터 20 μl를 옮기고, 로딩 완충용액(loading buffer) 및 환원제와 혼합하였다. 95°C에서 10 분 동안 가열한 후, 15 μl의 각 시료를 4-20% 트리스-글리신 겔 상에 로딩하고, SDS-PAGE 런닝 완충용액(running buffer)에서 165 분 동안 110 V에서 전기영동시켰다. 겔을 니트로셀룰로스 막으로 옮기고, 1 시간 동안 블로킹하고, K-Ras에 대한 일차 항체(다클론성 Proteintech 12063-1-AP)로 4°C에서 밤새 염색시켰다. 그 다음, 막을 철저히 세척하고, 실온에서 1 시간 동안 항-토끼 IRDye 800CW(LI-COR 926-32211)로 대비염색시켰다. 최종 세척 후, 막을 LI-COR Odyssey CLx로 중간 해상도로 영상화하였다. 알킬화된 K-Ras는 비변형 K-Ras로부터 전기영동 이동에 의해 보였다. 이 어펙트(affect)를 정량화하기 위해, LICOR 소프트웨어를 이용해서 각 웰에 대해 알킬화된 밴드 및 비알킬화된 밴드에서 직사각형을 그리고, 이들 밴드 각각에서 총 형광 강도(FI)를 측정하였다. 그 다음, 다음 식을 이용해서 각 웰에 대해 %알킬화를 계산하였다: $FI_{(알킬화)} / (FI_{(알킬화)} + FI_{(비알킬화)}) * 100$.

[2624] 7 점 투여량 반응 곡선을 이용해서 각 화합물의 IC₅₀을 결정하였다. 세포 알킬화 데이터를 하기 표 2에 제시한다.

[2625] 표 3은 위에서 미리 기술된 HTRF 및 웨스턴 블롯 분석의 결과를 제공한다.

[2626] [표 2]

실시에 번호	K-Ras G12C HTRF IC50 (μ M)	K-Ras G12C-알킬화 HCC1171 웨스턴 EC50 (μ M)
1a	>50	10
1b	>50	10
2	0.84	6.1
3a	>50	30
3b	0.71	5.5
4a	>50	-
4b	0.39	1.3
5a	>20	3
5b	0.045	0.18
6a	2.3	3
6b	>50	3
7a	0.087	2.5
8a	3.5	3
8b	0.045	0.089
9a	4.2	-
9b	>50	-
10a	19	-
10b	0.27	1
11a	1.3	3
11b	<0.01	0.047
12a	0.61	1.1
12b	<0.01	0.0033
13a	2	-
13b	0.084	0.69
14a	>50	1
14b	>50	1
15a	0.068	0.43
15b	8.6	30
16	0.12	1.2
17	0.7	6.7
18a	0.024	0.28
19a	0.93	12
19b	>30	-
20a	<0.01	0.014
20b	1.4	2.1
21a	1.1	2.3
21b	<0.01	0.006
22a	0.02	0.1
22b	<0.01	0.0061
23a	0.72	1
23b	<0.01	0.0066
24a	>50	3
24b	0.021	0.49
25a	5.4	1
26	0.27	2.2
26a	0.18	1.2
26b	4.8	17
27a	0.089	0.34
27b	3	3
28a	0.13	1
28b	<0.01	0.023
29a	0.53	9.3

[2627]

실시예 번호	K-Ras G12C HTRF IC50 (μM)	K-Ras G12C-알킬화 HCC1171 웨스턴 EC50 (μM)
29b	<0.01	0.33
30a	0.011	0.04
30b	1.2	3
31a	<0.01	0.013
31b	0.25	2
32a	<0.01	0.12
32b	0.056	0.92
33a	<0.01	0.051
33b	0.3	2.2
34a	8.9	> 3
34b	0.68	1.2
34c	< 0.01	0.014
34d	< 0.01	0.0067
35a	0.19	0.55
35b	0.011	0.017
35c	0.022	0.046
35d	<0.01	0.00098
36a	0.36	0.27
36b	<0.01	0.006
37a	<0.01	0.0045
37b	2.2	1
38a	3.6	1
38b	<0.01	0.0032
38c	0.015	0.024
38d	1.7	1
39	0.18	0.72
40a	<0.01	0.1
40b	0.56	1
40c	1.2	1
40d	0.029	1
41a	0.5	0.88
41b	<0.01	0.0081
42a	2.7	3
42b	0.067	0.36
43	0.2	3
44a	>50	1
44b	8.7	1
45a	>50	-
46a	2	3
46b	0.23	0.97
47a	0.15	0.53
47b	1.5	3
47c	0.13	0.45
47d	<0.01	0.03
48a	0.011	0.15
49a	0.023	0.17
50a	0.16	0.17
51	0.046	0.33
52a	0.051	0.99
53a	0.022	0.23
54a	0.47	3
55a	1.4	6.7
56a	0.073	0.62
57a	20	3

[2628]

실시예 번호	K-Ras G12C HTRF IC50 (μM)	K-Ras G12C-알킬화 HCC1171 웨스턴 EC50 (μM)
57b	14	3
57c	0.053	0.83
57d	0.045	0.88
58a	0.028	0.01
58b	0.13	1.9
58c	0.029	0.34
58d	0.024	0.0063
58e	0.029	0.11
59a	0.25	0.029
60	0.026	1.3
61a	0.038	0.016
61b	0.64	2.8
61c	0.083	1.8
61d	0.028	0.011
61e	0.09	1.5
62a	0.018	0.014
62b	0.18	2.9
62c	0.073	1
62d	<0.01	0.0064
62e	0.66	0.45

[2629]

[2630] 전혈 안정성 분석

[2631] 1 μM의 약물 최종 농도로 신선한 혈액을 이용해서 전혈 안정성 분석을 수행하였다. 약물-혈액 혼합물을 37°C에서 180 분 동안 인큐베이션시켰다. 아파티닙 및 다른 시험 화합물의 반감기를 표 3에 제시한다.

[2632] [표 3]

실시에 번호	반감기 (분)
12b	>540
20a	230
21b	>540
22b	>540
23b	280
28b	420
31a	410
34c	>540
34d	>540
35b	91
35d	87
36b	>540
37a	>540
38b	>540
38c	140
41b	200
아파티닙	75

[2633]

[2634] **K-Ras G12C 생존률 및 선택도 3D 배양 CTG 분석**

[2635] 증식 평가는 K-Ras G12C 유발된 암 세포 라인(line)의 생존률에 대한 화합물의 효과 및 특이성을 평가할 수 있다. 3D 구형체의 성장을 장려하기 위해 초저 부착 플레이트에서 3 개의 G12C-유발된(H358, HCC1171 및 HCC1792) 및 2 개의 비-G12C-유발된(PC-9 및 A427) 라인을 이용해서 증식 평가를 수행하였다. 제1 일에, 384-웰 흑색 투명 둥근 바닥 초저 부착 플레이트(Corning 3830)에 10% FBS 및 2 mM L-글루타민이 보충된 50 μl의 RPMI1640 배지 중에 웰당 1000 개 세포를 시딩하였다. 그 다음날, 약물 반응 적정을 이용해서 20 uM에서 시작하고 최종 DMSO 양을 0.3%로 일정하게 유지하며 다양한 농도의 화합물을 첨가하였다. 화합물 첨가 후 7일째에, 세포를 용해하고 방출되는 ATP의 양에 비례해서 루시피라제 신호를 발생하는 40 μl의 CTG 3D 시약(Promega G9683)을 첨가함으로써 생존 세포의 양을 결정하였다. 플레이트를 25 분 동안 격렬하게 진탕시켰다. 그 다음, 플레이트를 추가로 10 분 동안 인큐베이션시켰다. 그 다음, 플레이트를 잠시 동안 원심분리한 후 인비전 플레이트 판독기(퍼킨 엘머)로 발광을 판독하였다. DMSO로만 처리된 웰로부터의 발광을 이용해서 총 증식을 결정하고, 1 uM 스타우로스포린을 이용해서 100% 억제를 결정하였다.

[2636] 특정 형태로 또는 개시된 기능을 수행하기 위한 수단, 또는 개시된 결과를 적절하게 얻기 위한 방법 또는 과정으로 표현된 기술한 설명 또는 하기 청구범위에 개시된 특징들은 개별적으로 또는 그러한 특징의 임의의 조합으로 본 발명을 다양한 형태로 실현하기 위해 이용될 수 있다.

[2637] 기술한 발명은 명료성 및 이해를 목적으로 예시 및 예로써 어느 정도 상세히 기술되었다. 첨부된 청구범위의 범위 내에서 변화 및 수정을 실시할 수 있다는 것이 관련 분야의 숙련된 자에게는 명백할 것이다. 따라서, 상기 설명이 예시하는 것이고 제한하는 것이 아닌 것으로 의도된다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 상기 설명과 관련해서 결정되지 않아야 하고, 대신에 하기 청구범위와 그러한 청구범위에 자격을 주는 동등물의 전범위와 함께 관련해서 결정되어야 한다.

[2638] 본원에 언급된 특허, 공개된 출원, 및 과학 문헌은 관련 분야의 숙련된 자의 지식을 확립하고, 이렇게 함으로써 그 전체가 마치 각각이 구체적이고 개별적으로 포함되는 것과 동일한 정도로 본원에 참고로 포함된다.