

명세서

발명의 명칭: 헤테로아릴 유도체 및 이의 용도

기술분야

- [1] 본 발명은 헤테로아릴 유도체 및 이의 의약적 용도에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 HER2 억제 활성을 갖는 헤테로아릴 유도체에 관한 것이다.
- [2] 본 발명에 대한 연구는 과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부의 재원으로 국가신약개발사업단의 국가신약개발사업 지원에 의하여 이루어진 것이다(과제번호: HN21C0826).

[3]

배경기술

- [4] HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2)는 인간 EGFR 패밀리의 멤버이며, HER2의 비정상적 발현 또는 활성화는 유방암, 폐암, 위암, 난소암 등 다양한 암의 주요 원인이 되는 것으로 알려져 있다 (J Control Release, 2010, 146(3), 264-275). 특히, 약 15-25%의 유방암 환자에서 HER2 유전자의 증폭이나 HER2 단백질의 과발현이 관찰되며, 이는 HER2-양성으로 분류된다. 야생형 HER2뿐만 아니라 HER2의 다양한 돌연변이에 의해서도 암이 유발되는데, 예를 들어 키나아제 영역의 L755S, V777L, D769H/Y, T862A, 및 L755_T759del 등이 알려져 있다.
- [5] 대표적인 HER2 단클론 항체인 트라스투주맙(Trastuzumab; HerceptinTM)과 퍼투주맙(Pertuzumab; PerjetaTM)은 HER2 신호 기전을 저해하여 유방암 치료제로 사용되고 있는데, 이들은 화학요법 단독과 비교하여 임상적 결과를 개선시키는 것으로 보고되고 있다 (Journal of Clinical Oncology, 2002, 20(3), 719-726). HER2 선택적 항체에 독성을 가진 약물을 접합하여 만든 항체-약물 접합체(ADC; Antibody-Drug Conjugates)도 관련 치료제로 개발되고 있으며, 저분자 화합물인 라파티닙(Lapatinib; TykerbTM), 투카티닙(Tucatinib; TukysaTM) 등의 약물이 개발되어 유방암 치료제로 사용되고 있다.
- [6] 임상 1상, 2상 데이터에서 HER2 돌연변이를 갖는 환자는 HER2 억제제인 아파티닙(Afatinib; GilotrifTM), 네라티닙(Neratinib; NerlynxTM), 또는 다코미티닙(Dacomitinib; VizimproTM)에 부분적으로 반응한다고 보고되었다 (Annals of Oncology, 2015, 26(7), 1421-1427). 구체적으로, SUMMIT 임상은 네라티닙을 투여받은 HER2 돌연변이 유방암 환자의 객관적 반응율(ORR)이 24%, HER2 돌연변이 폐암 환자의 ORR 3.8%, 이외 다른 HER2 돌연변이를 갖는 암종에서는 모두 0%인 것으로 보고했다 (Nature, 2018, 554(7691), 189-194). 그러나, 질환에 따라 ORR이 상이한 결과가 나타났는데 이는 HER2 억제 효능이 암-특이적이라는 점을 시사하고, 단일 암종에서 변이체-특이적 차이가 나타나기도 하였다 (Nature, 2018, 554(7691), 189-194). HER2 단클론 항체 및 항체-약물 접합체(ADC)의 연구도 상기와 유사한 결과를 밝혔는데, 돌연변이의 종류에 따라 상이한 ORR을 보여

주었다. 이는 다양한 HER2 돌연변이를 예방하거나 치료하기 위한 니즈가 여전히 있음을 보여준다.

- [7] [선행기술문헌]
- [8] (비특허문헌1) J Control Release, 2010, 146(3), 264-275
- [9] (비특허문헌2) Journal of Clinical Oncology, 2002, 20(3), 719-726
- [10] (비특허문헌3) Annals of Oncology, 2015, 26(7), 1421-1427
- [11] (비특허문헌4) Nature, 2018, 554(7691), 189-194
- [12]

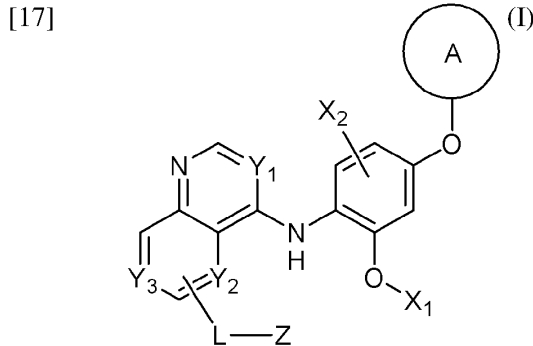
발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [13] 본 발명자들은 신규 약물을 개발하기 위해 예의 노력한 결과, 본 발명의 화합물들이 HER2를 효과적으로 억제하여 HER2 관련 질환의 치료 및 예방 효과를 가짐을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.
- [14] 이에 본 발명의 과제는 신규한 헤테로아릴 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체, 및 이들의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [15] 본 발명의 다른 과제는 상기 헤테로아릴 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체의 약학적 용도를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [16] 상기 과제에 따라, 본 발명은 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체를 제공한다.



- [18] 여기서 고리 A, X₁, X₂, Y₁, Y₂, Y₃, L, 및 Z는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

발명의 효과

- [19] 상기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 HER2에 대해 우수한 억제 활성을 나타낼 수 있다. 이에 따라 본 발명의 화합물은 HER2 억제제로 사용될 수 있고, 이를 포함하는 약학적 조성물은 HER2와 관련된 질환, 특히 암의 치료제로 유용하다.

[20]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [21] 이하 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다.
- [22] 본 발명의 구현예들은 여러가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 이하 설명하는 구현예들로 한정되는 것은 아니다. 또한 본 발명의 구현예들은 당해 기술분야에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 더욱 완전하게 설명하기 위해서 제공되는 것이다. 나아가, 명세서 전체에서 어떤 구성요소를 "포함"한다는 것은 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.
- [23] 본 명세서에 있어서, 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 다른 언급이 없으면 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br), 또는 아이오도(I)를 의미한다.
- [24] 용어 "알킬"은, 달리 명시되지 않는 한, 선형 또는 분지형의 포화된 탄화수소기에서 수소 하나가 제거된 라디칼을 의미한다. 예를 들어, " C_{1-10} 알킬"은 1 내지 10개 탄소로 골격이 이루어진 알킬을 의미한다. 구체적으로 C_{1-10} 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, tert-부틸, n-펜틸, i-펜틸, tert-펜틸, sec-펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등을 포함할 수 있다.
- [25] 용어 "알콕시"는 -O-로 연결된 알킬기를 의미하며, 예를 들어 C_{1-4} 알콕시는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, sec-부톡시, 및 tert-부톡시 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [26] 용어 "알킬아미노"는 알킬이 1 또는 2개 치환된 아미노를 의미한다. 예를 들어 C_{1-6} 알킬아미노는 C_{1-6} 알킬기가 1 또는 2개 치환된 아미노, 즉, $-NH(C_{1-6}알킬)$ 또는 $-N(C_{1-6}알킬)_2$ 을 의미할 수 있으며, 다이메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸에틸아미노, 메틸프로필아미노, 및 에틸프로필아미노를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [27] 용어 "하이드록시알킬"은 하이드록시(-OH)로 치환된 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬을 의미하며, 예를 들어 하이드록시로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 아이소부틸, 및 n-부틸을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한 유사하게 "하이드록시알콕시"는 하이드록시(-OH)로 치환된 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시를 의미한다.
- [28] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로(F, Cl, Br, I)로 치환된 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬을 의미한다. 상기 할로알킬의 예로는 하나 이상의 할로로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 아이소부틸, 및 n-부틸을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [29] 용어 "중수소화(deuterated)"란 예를 들어 탄화수소기에 존재하는 수소 원자(H) 중 적어도 하나가 중수소 원자(D)로 치환된 것을 의미하며, 구체적인 예로서 중수소화 C_{1-6} 알킬이란 C_{1-6} 알킬에서 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 적어도 하나가 중수소 원자로 치환된 것을 의미한다.
- [30] 용어 "카보사이클"은 방향족 또는 비방향족의 탄화수소 고리를 의미하며, 포화되거나 불포화될 수 있고, 단일고리 또는 다중고리를 포함할 수 있다. 예를 들어

"C₃₋₁₀카보사이클"은 3 내지 10개의 탄소원자로 골격이 이루어진 카보사이클을 의미하며, 하나 이상의 치환기를 가질 수 있다. 고리를 구성하는 탄소의 개수에 따라 C₃₋₁₅카보사이클, C₃₋₁₀카보사이클, C₃₋₇카보사이클, C₆₋₁₂카보사이클 등이 가능하나, 이에 한정되지 않는다. 구체예로서, 방향족의 C₆₋₁₀카보사이클은 벤젠 및 나프탈렌을 포함한다.

- [31] 용어 "사이클로알킬"은 비방향족의 탄화수소 고리 라디칼을 의미하며, 단일고리 또는 다중고리를 포함할 수 있다. 상기 사이클로알킬은 포화된 고리를 포함할 수 있으며, 구체적인 예로서 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아다만틸 등을 들 수 있다. 나아가 상기 사이클로알킬은 이중 결합의 존재로 인해 방향성을 갖지 않는 범위에서 고리 내에 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가져 불포화된 고리를 포함할 수 있으며, 예를 들어 사이클로펜텐일 등도 범주에 포함될 수 있다. 고리를 구성하는 탄소의 개수에 따라 C₃₋₁₄사이클로알킬, C₃₋₁₂사이클로알킬, C₃₋₁₀사이클로알킬, C₃₋₆사이클로알킬, C₆₋₁₂사이클로알킬 등이 가능하나, 이에 한정되지 않는다.
- [32] 용어 "아릴"은 방향족 탄화수소 고리 라디칼을 의미하며, 단일고리 또는 다중고리를 포함할 수 있다. 아릴의 구체적인 예로는 페닐, 나프탈렌일, 플루오렌일, 안트라센일, 페난트렌일, 바이페닐, 터페닐 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 나아가, 상기 아릴은 교대 배열된 단일 결합과 이중 결합, 즉 켄주게이션된 π 결합에 의해 전자가 비편재화된 고리를 적어도 하나 갖는 탄화수소 고리 라디칼이라면 범주에 포함될 수 있다. 고리를 구성하는 탄소의 개수에 따라 C₆₋₁₂아릴, C₆₋₁₀아릴 등이 가능하나, 이에 한정되지 않는다.
- [33] 용어 "다중고리"는 이중고리 이상의 고리로서, 스피로(spiro) 고리, 융합(fused) 또는 축합된(condensed) 고리, 또는 브릿지된(bridged) 고리를 포함한다.
- [34] 용어 "헤테로사이클"은 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 방향족 또는 비방향족 고리를 의미하며, 포화되거나 불포화될 수 있고, 단일고리 또는 다중고리를 포함할 수 있다. 예를 들어 "5-12원의 헤테로사이클"은 헤테로원자 및 탄소원자를 포함하여 총 5 내지 12개의 원자로 골격이 이루어진 헤테로사이클을 의미하며, 하나 이상의 치환기를 가질 수 있다. 고리를 구성하는 원자의 개수에 따라 5-12원의 헤테로사이클, 5-10원의 헤테로사이클, 5-7원의 헤테로사이클 등이 가능하나, 이에 한정되지 않는다.
- [35] 용어 "헤테로아릴"은 고리 내에 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 방향족 헤테로사이클릴을 지칭하고, 단일고리 또는 다중고리를 포함할 수 있다. 헤테로아릴은 예를 들어 싸이오펜, 퓨린, 피롤, 피라졸, 이미다졸, 싸이아졸, 옥사졸, 아이소싸이아졸, 옥사다이아졸, 트리아아졸, 피리딘, 비피리딘, 트리아진, 아크리딜, 피리다진, 피라진, 퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 폐녹사진, 프탈라진, 피리미딘, 피리도 피리미딘, 피리도 피라진, 피라지노 피라진, 아이소퀴놀린, 인돌, 카바졸, 이미다조피리다진, 이미다조피리딘, 이미다조피리미딘, 피라졸로피리미딘, 이미

다조피라진, 피라졸로피리딘, 트라이아졸로피리딘, 트라이아졸로피리미딘, N-아릴카바졸, N-헤테로아릴카바졸, N-알킬카바졸, 벤조옥사졸, 벤조이미다졸, 벤조싸이아졸, 벤조카바졸, 벤조싸이오펜, 다이벤조싸이오펜, 싸이에노싸이오펜, 벤조퓨란, 페난트롤린, 아이소옥사졸, 옥사다리아졸, 싸이아다리아졸, 벤조싸이아졸, 테트라졸, 페노싸이아진, 다이벤조실롤, 다이벤조퓨란, 피라졸로피리딘 등의 방향족 헤테로사이클에서 수소 하나가 제거된 라디칼일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 나아가, 상기 헤테로아릴은 고대 배열된 단일 결합과 이중 결합, 즉 컨쥬게이션된 π 결합에 의해 전자가 비편재화된 고리를 적어도 하나 갖는 헤테로고리 라디칼이라면 범주에 포함될 수 있다. 또한 헤테로아릴은 고리를 구성하는 원자의 개수에 따라 5-14원의 헤테로아릴, 5-10원의 헤테로아릴, 5-6원의 헤테로아릴, 6-12원의 헤테로아릴, 6-10원의 헤테로아릴 등이 가능하나, 이에 한정되지 않는다.

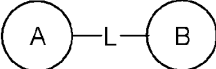
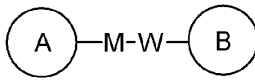
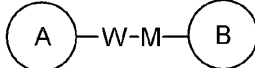
- [36] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 고리 내에 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 비방향족 헤테로사이클릴을 지칭하고, 단일고리 또는 다중고리를 포함할 수 있다. 상기 헤테로사이클로알킬은 포화된 고리를 포함할 수 있다. 나아가 상기 헤테로사이클로알킬은 이중 결합의 존재로 인해 고리가 방향성을 갖지 않는 범위에서 고리 내에 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-헤테로원자 이중 결합을 가질 수 있다. 고리를 구성하는 원자의 개수에 따라 3-15원의 헤테로사이클로알킬, 3-12원의 헤테로사이클로알킬, 4-10원의 헤테로사이클로알킬, 4-8원의 헤테로사이클로알킬, 5-14원의 헤테로사이클로알킬, 5-12원의 헤테로사이클로알킬 등이 가능하나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로사이클로알킬은 예를 들어 아지리딘, 아제테딘, 피롤리딘, 피페리딘, N-메틸피페리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 부티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리딘온, 하이단토인, 다이옥솔란, 프탈이미이드, 피페리딘, 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온, 1,4-다이옥산, 모폴린, 싸이오모폴린, 싸이오모폴린-S-옥사이드, 싸이오모폴린-S,S-옥사이드, 피페라진, 피란, 피리돈, 3-피롤린, 싸이오피란, 피론, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로싸이오펜, 퀴누클리딘, 트로판, 아이소옥사졸리딘, 벤조[d]아이소옥사졸리딘, 옥사지네인, 아자바이사이클로[2,2,1]헵테인, 2-아자스피로[3.3]헵테인, 5-옥사-6-아자스피로[2.4]헵테인, (1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인, (1s,4s)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥테인, 다이아자스피로[5.5]운데칸, 다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄, 2-아자스피로[3.3]헵탄, (1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, (1s,4s)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, (1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 등의 비방향족 헤테로사이클에서 수소 하나가 제거된 라디칼을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [37] 용어 "헤테로원자"는 탄소(C) 이외의 원자를 의미하며, 예를 들어 O, N, P, Si, 또는 S 원자, 보다 구체적으로 N, O, 또는 S 원자일 수 있다. 본 명세서에서 언급되는 헤테로사이클, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 헤테로원

자를 포함하며, 예를 들어 1개, 1개 내지 2개, 1개 내지 3개, 또는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함할 수 있다.

- [38] 용어 "치환"이란, 지정된 원자 상의 원자가(valence)를 초과하지 않으면서 이러한 치환으로부터 화학적으로 안정한 화합물이 되도록, 분자 구조체 내의 수소 원자를 치환기로 대체하는 것을 지칭한다. 예를 들어 "그룹 A가 치환기 B로 치환"된다거나 또는 "그룹 A가 치환기 B를 갖는다"는 것은, 그룹 A의 골격을 구성하는 탄소 등의 원자에 결합된 수소 원자가 치환기 B로 대체되어, 그룹 A와 치환기 B가 공유 결합을 형성함을 의미할 수 있다. 따라서 탈리가 가능한 수소 원자를 갖지 않는 그룹은 치환기를 갖는 것이 실질적으로 어렵거나 불가능하고, 이에 본 명세서에서 치환기를 가지기 어려운 그룹을 포함하는 다양한 그룹과 치환기의 조합의 범위를 예시하는 경우에는, 치환기 불가능한 것이 자명한 그룹과 치환기의 조합은 그 범위에서 제외하는 것으로 해석하여야 한다. 상기 치환기의 비제한적인 예로는 할로(F, Cl, Br, I), C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알켄일, C₂₋₁₀알킨일, 하이드록시, C₁₋₁₀알콕시, 아미노, 나이트로, 싸이올(thiol), 싸이오에터, 이민, 사이아노, 포스핀(phosphine), 카복시, 카바모일(carbamoyl), 아세탈, 싸이오카보닐, 설폰일, 설폰아마이드(sulfonamide), 케톤, 알데하이드, 에스터, 아세틸, 아마이드, 옥소(=O), 할로알킬(예를 들어, 트라이플루오로메틸), 치환 아미노아실과 아미노알킬, 탄소 고리 사이클로알킬로서 단일 고리이거나 융합 혹은 비융합 다중 고리 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실), 혹은 헤테로 사이클로알킬로서 단일 고리이거나 융합 또는 비융합된 다중 고리 (예를 들어, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 모폴린일, 또는 싸이아진일), 탄소 고리, 헤테로고리, 단일고리, 융합 다중고리, 비융합 다중고리, 융합 다중고리 아릴 또는 비융합 다중고리 아릴 (예를 들어, 페닐, 나프틸, 피롤릴(pyrrolyl), 인돌릴, 퓨란일, 싸이엔일, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴(isoxazolyl), 싸이아졸릴, 트리아아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피리딘일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 아크리딘일(acridinyl), 피라진일, 피리다진일, 피리미딘일, 벤즈이미다졸릴(benzimidazolyl), 벤조싸이엔일 또는 벤조퓨란일), 아미노(일급, 이급, 또는 삼급), 아릴, 아릴옥시, 및 아릴-알킬로 이루어진 군 중에서 선택되는 하나 이상일 수 있다. 또한, 상기 예시된 치환기 각각은 다시 이들 치환기 군 중에서 선택된 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

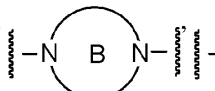
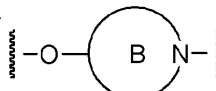
- [39] 상기 언급된 동종 또는 이종의 치환기는 동일한 위치 또는 상이한 위치에 하나 이상 치환될 수 있고, 순차적으로도 치환될 수 있다. 상기 "순차적"으로의 의미는 화학식에서 하나의 치환기가 치환된 후 상기 치환기에 또 다른 치환기가 연속하여 치환되는 것을 의미하며, 예를 들면, 알킬기가 치환된 후 상기 알킬기에 사이클로알킬기가 치환되고 상기 사이클로알킬기에 카보닐기가 순차적으로 치환되는 경우에, 카보닐사이클로알킬알킬로 명명함으로써 순차적으로 치환된 것임을 나타낼 수 있다.

- [40] 본 명세서에 도시된 화학 구조식에서 탄소 원자의 부호(C)와 수소 원자의 부호(H)는 통상적인 화학 구조식의 표기 방식에 따라 생략될 수 있으며, 예를 들어 수소 원자 부호의 표기가 없더라도 실제로는 골격을 이루는 탄소의 원자가를 만족하는 개수의 수소 원자가 탄소 원자에 결합하고 있는 것으로 이해되어야 한다. 단, 화학 구조식에서 중수소(D)가 표기될 경우에, 이는 탄소(C)에 중수소(D)가 결합하고 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [41] 본 명세서에 있어서, 원자 및/또는 기(group)를 결합하는 기호 "-"는 단일 결합, 기호 "="는 이중 결합을 의미할 수 있다. 상기 기호는 생략될 수 있으며, 결합 원자 또는 결합 위치를 특정하는 경우 등 필요한 경우 표시될 수도 있다.
- [42] 본 명세서에 기재된 연결 라디칼은 이의 결합 방향을 특별히 명시하지 않는 한 결합 방향이 임의적이다. 예를 들어 에서 연결된 라디칼 L 이 -M-W-인 경우, 이 때, -M-W-는 고리 A와 고리 B를 왼쪽에서 오른쪽으로 읽기 순서와 같은 방향으로 연결하여 를 형성할 수 있고, 고리 A와 고리 B를 왼쪽에서 오른쪽으로 읽기 순서와 반대 방향으로 연결하여 를 형성할 수 있다.
- [43] 본 명세서에서 "입체이성질체(stereoisomer)"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 입체적으로 다른 화합물을 의미한다. 본 명세서에서 입체이성질체는 광학이성질체(enantiomer) 및 부분입체이성질체(diastereomer)를 포함하고, 또한 부분입체이성질체는 회전이성질체(rotamer)와 같은 형태이성질체(conformational isomer) 및 시스/트랜스 이성질체를 포함하는데, 이들 각각의 이성질체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다. 예를 들어 본 발명의 화학식 (I)은 입체 화학구조가 특정되지 않기 때문에 화학식 (I)의 상기 입체이성질체들을 포함할 수 있다. 구체적으로 화학 구조식에서 비대칭 탄소 원자와 연결되는 실선 결합(—)은 입체 중심의 절대적 배열을 나타내는 쐼기형 실선 결합(⌞) 및 쐼기형 점선 결합(⌟)을 포함할 수 있다. 또한 본 명세서에 기재된 실시예 화합물의 입체이성질체들도 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석해야 한다.
- [44]
- [45] 헤테로아릴 유도체
- [46] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를 제공한다.

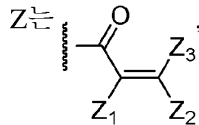
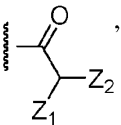
[62] R_{C1} 내지 R_{C3}는 각각 독립적으로 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

[63] R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나, R_5 및 R_6 는 서로 연결되어 3-12원의 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 할로알킬, -CN, -NR_{D1}R_{D2}, -NO₂, -OR_{D3}, 할로, 또는 3-6원의 헤테로사이클로알킬로 치환되거나 비치환되고;

[64] R_{D1} 내지 R_{D3}는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[65] L은 -NH-, , 또는 이거나, L은

R_3 와 서로 연결되어 5-6원의 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 상기 고리 B는 고리 내에 N 원자를 포함하는 3-8원의 헤테로사이클이고, 상기 고리 B는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 할로알킬, -OH, 및 할로로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고;

[66] Z는 , 또는 이고;

[67] Z₁은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, -CN, 할로, 또는 5-6원의 헤테로아릴이고;

[68] Z₂ 및 Z₃는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 할로알킬, 할로, C_{3-12} 사이클로알킬, 3-12원의 헤테로사이클로알킬, -(CH₂)_m-(C_{1-6} 알킬아미노), -(CH₂)_m-(C_{3-12} 사이클로알킬), -(CH₂)_m-(3-12원의 헤테로사이클로알킬), 또는 -(CH₂)_m-NH-(3-12원의 헤테로사이클로알킬)이고, 여기서 상기 -CH₂-, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬, 중수소화 C_{1-6} 알킬, 중수소화 C_{1-6} 할로알킬, -OH, =O, -C(=O)-(C_{1-6} 알콕시), 및 3-6원의 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고;

[69] m은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;

[70] 상기 헤테로사이클, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S, 및 O로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유한다.

[71]

[72] 상기 화학식 (I)의 일 구현예에 있어서,

[73] 고리 A는 방향족의 C_{6-12} 카보사이클, 또는 방향족이거나 비방향족인 5-12원의 헤테로사이클이고, 여기서 상기 고리 A는 C_{1-6} 알킬, -NR_{A1}R_{A2}, -OR_{A3}, -C(=O)-NR_{A1}R_{A2}, -C(=O)-OR_{A3}, -NH-C(=O)-(C_{1-6} 알킬), =O, 할로, 및 5-6원의 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고, 여기서 상기 헤테로아릴은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 할로로 치환되거나 비치환되고;

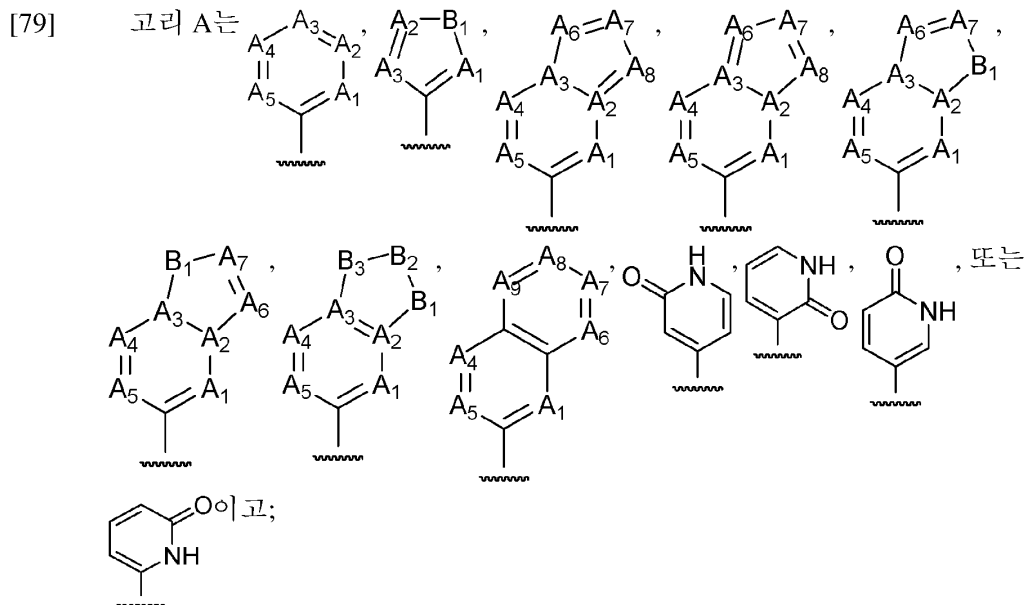
[74] R_{A1} 내지 R_{A3}는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[75] 상기 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 N, S, 및 O로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고;

[76] $X_1, X_2, Y_1, Y_2, Y_3, L$, 및 Z 는 앞서 정의한 바와 같다.

[77]

[78] 상기 화학식 (I)의 다른 구현예에 있어서,



[80] A_1 내지 A_9 은 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

[81] B_1 내지 B_3 은 각각 독립적으로 CH_2 , NH, O, 또는 S이고;

[82] 여기서 상기 고리 A는 C_{1-6} 알킬, $-NR_{A1}R_{A2}$, $-OR_{A3}$, $-C(=O)-NR_{A1}R_{A2}$, $-C(=O)-OR_{A3}$, $-NH-C(=O)-(C_{1-6}알킬)$, $=O$, 할로, 또는 5-6원의 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고, 여기서 상기 헤테로아릴은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 할로로 치환되거나 비치환되고;

[83] R_{A1} 내지 R_{A3} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[84] 상기 헤테로아릴은 N, S, 및 O로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고;

[85] $X_1, X_2, Y_1, Y_2, Y_3, L$, 및 Z 는 앞서 정의한 바와 같다.

[86]

[87] 상기 화학식 (I)의 또 다른 구현예에 있어서,

[88] X_1 은 C_{1-6} 알킬, 중수소화 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-12} 사이클로알킬, 또는 3-12원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 상기 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬로 치환되거나 비치환되고;

[89] X_2 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR_{B1}R_{B2}$, 또는 할로이고;

[90] R_{B1} 및 R_{B2} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고;

[91] 상기 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S, 및 O로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고;

[92] 고리 A, Y_1, Y_2, Y_3, L , 및 Z 는 앞서 정의한 바와 같다.

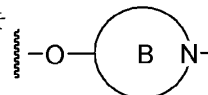
- [93]
- [94] 상기 화학식 (I)의 또 다른 구현예에 있어서,
- [95] 고리 A는 방향족의 C_{6-12} 카보사이클, 또는 방향족이거나 비방향족인 5-12원의 헤테로사이클이고, 여기서 상기 고리 A는 C_{1-6} 알킬, $-NR_{A1}R_{A2}$, $-OR_{A3}$, $-C(=O)-NR_{A1}R_{A2}$, $-C(=O)-OR_{A3}$, $-NH-C(=O)-(C_{1-6}$ 알킬), $=O$, 할로, 및 5-6원의 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고, 여기서 상기 헤테로아릴은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 할로로 치환되거나 비치환되고;
- [96] R_{A1} 내지 R_{A3} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [97] X_1 은 C_{1-6} 알킬, 중수소화 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-12} 사이클로알킬, 또는 3-12원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 상기 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬로 치환되거나 비치환되고;
- [98] X_2 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR_{B1}R_{B2}$, 또는 할로이고;
- [99] R_{B1} 및 R_{B2} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고;
- [100] 상기 헤테로사이클, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S, 및 O로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고;
- [101] Y_1 , Y_2 , Y_3 , L, 및 Z는 앞서 정의한 바와 같다.
- [102]
- [103] 상기 화학식 (I)의 또 다른 구현예에 있어서,
- [104] Y_1 은 CR_1 또는 N이고;
- [105] Y_2 는 CR_2 , $C(-L-Z)$, 또는 N이고;
- [106] Y_3 는 CR_3 또는 N이고;
- [107] R_1 은 H 또는 $-CN$ 이고;
- [108] R_2 는 H 또는 할로이고;
- [109] R_3 는 H, 할로, $-OR_4$, 또는 $-NR_5R_6$ 이거나, R_3 는 L과 서로 연결되어 5-6원의 헤테로사이클을 형성하고;
- [110] R_4 는 C_{1-6} 알킬, $-(CH_2)_n-O-(C_{1-6}$ 알킬), C_{1-6} 할로알킬, 3-6원의 헤테로사이클로알킬, 또는 $-(CH_2)_n-(3-6$ 원의 헤테로사이클로알킬)이고, 여기서 상기 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-CN$, $-NR_{C1}R_{C2}$, $-NO_2$, $-OR_{C3}$, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고;
- [111] n 은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;
- [112] R_{C1} 내지 R_{C3} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [113] R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나, R_5 및 R_6 는 서로 연결되어 3-12원의 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클은 4-6원의 단일 고리 또는 5-12원 스피로 고리이고, 상기 헤테로사이클은 할로, 또는 3-6원의 헤테로사이클로알킬로 치환되거나 비치환되고;

[114] 상기 헤테로사이클 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S, 및 O로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고;

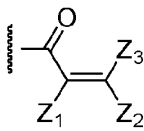
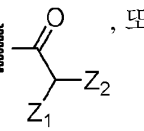
[115] 고리 A, X₁, X₂, L, 및 Z는 앞서 정의한 바와 같다.

[116]

[117] 상기 화학식 (I)의 또 다른 구현예에 있어서,

[118] L은 -NH-, , 또는 이거나, L

은 R₃와 서로 연결되어 5-6원의 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 상기 고리 B는 고리 내에 N 원자를 포함하는 3-8원의 헤테로사이클이고, 상기 고리 B는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, 및 할로로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고;

[119] Z는 , 또는 이고;

[120] Z₁은 H, -CN, 할로, 또는 5-6원의 헤테로아릴이고;

[121] Z₂ 및 Z₃는 각각 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬아미노, 할로, C₃₋₁₂사이클로알킬, 3-12원의 헤테로사이클로알킬, -(CH₂)_m-(C₁₋₆알킬아미노), -(CH₂)_m-(C₃₋₁₂사이클로알킬), -(CH₂)_m-(3-12원의 헤테로사이클로알킬), 또는 -(CH₂)_m-NH-(3-12원의 헤테로사이클로알킬)이고, 여기서 상기 -CH₂-, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₆알킬, 중수소화 C₁₋₆알킬, -OH, =O, -C(=O)-(C₁₋₆알콕시), 및 3-6원의 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고;

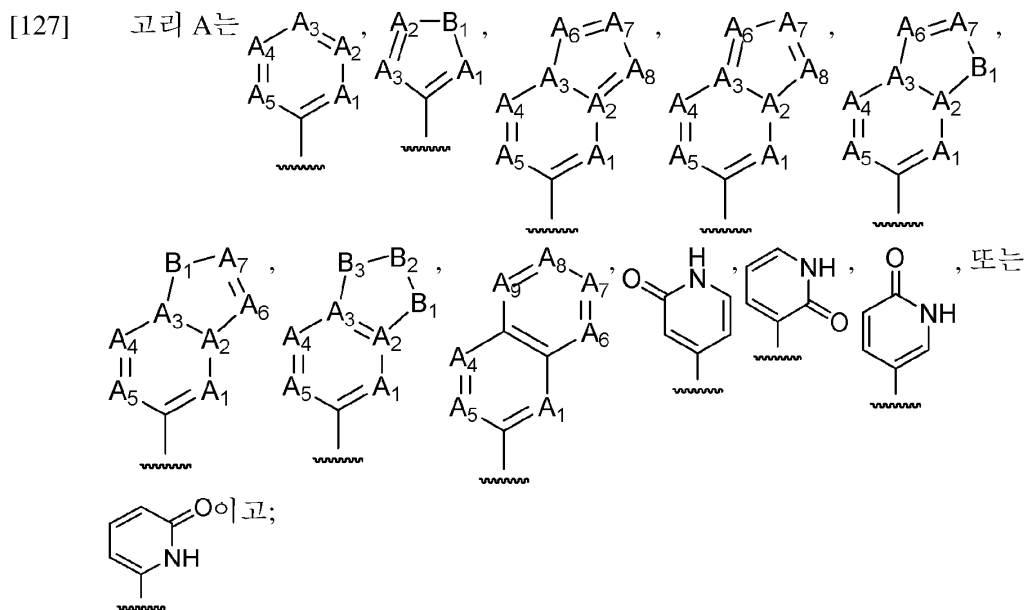
[122] m은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;

[123] 상기 헤테로사이클, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S, 및 O로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고;

[124] 고리 A, X₁, X₂, Y₁, Y₂, 및 Y₃는 앞서 정의한 바와 같다.

[125]

[126] 상기 화학식 (I)의 또 다른 구현예에 있어서,



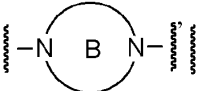
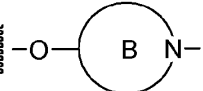
- [128] A_1 내지 A_9 은 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;
- [129] B_1 내지 B_3 은 각각 독립적으로 CH_2 , NH, O, 또는 S이고;
- [130] 여기서 상기 고리 A는 C_{1-6} 알킬, $-NR_{A1}R_{A2}$, $-OR_{A3}$, $-C(=O)-NR_{A1}R_{A2}$, $-C(=O)-OR_{A3}$, $-NH-C(=O)-(C_{1-6}알킬)$, $=O$, 할로, 또는 5-6원의 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고, 여기서 상기 헤테로아릴은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 할로로 치환되거나 비치환되고;
- [131] X_1 은 C_{1-6} 알킬, 중수소화 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-12} 사이클로알킬, 또는 3-12원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 상기 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬로 치환되거나 비치환되고;
- [132] X_2 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NR_{B1}R_{B2}$, 또는 할로이고;
- [133] R_{B1} 및 R_{B2} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고;
- [134] Y_1 은 CR_1 또는 N이고;
- [135] Y_2 는 CR_2 , C(-L-Z), 또는 N이고;
- [136] Y_3 는 CR_3 또는 N이고;
- [137] R_1 은 H 또는 -CN 이고;
- [138] R_2 는 H 또는 할로이고;
- [139] R_3 는 H, 할로, $-OR_4$, 또는 $-NR_5R_6$ 이거나, R_3 는 L과 서로 연결되어 5-6원의 헤테로사이클을 형성하고;
- [140] R_4 는 C_{1-6} 알킬, $-(CH_2)_n-O-(C_{1-6}알킬)$, C_{1-6} 할로알킬, 3-6원의 헤테로사이클로알킬, 또는 $-(CH_2)_n-(3-6원의 헤테로사이클로알킬)$ 이고, 여기서 상기 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 할로알킬, -CN, $-NR_{C1}R$

C_2 , $-NO_2$, $-OR_{C3}$, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고;

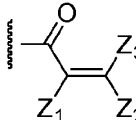
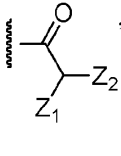
[141] n 은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;

[142] R_{C1} 내지 R_{C3} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[143] R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나, R_5 및 R_6 는 서로 연결되어 3-12원의 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클은 4-6원의 단일 고리 또는 5-12원 스피로 고리이고, 상기 헤테로사이클은 할로, 또는 3-6원의 헤테로사이클로알킬로 치환되거나 비치환되고;

[144] L은 $-NH-$, , 또는 이거나, L

은 R_3 와 서로 연결되어 5-6원의 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 상기 고리 B는 고리 내에 N 원자를 포함하는 3-8원의 헤테로사이클이고, 상기 고리 B는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 할로로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고;

[145] Z는 , 또는 이고;

[146] Z_1 은 H, $-CN$, 할로, 또는 5-6원의 헤테로아릴이고;

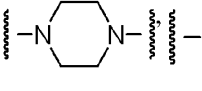
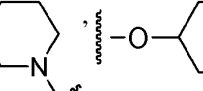
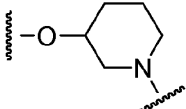
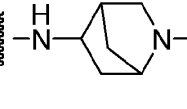
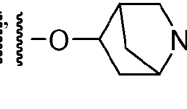
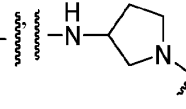
[147] Z_2 및 Z_3 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, 할로, C_{3-12} 사이클로알킬, 3-12원의 헤테로사이클로알킬, $-(CH_2)_m-(C_{1-6}$ 알킬아미노), $-(CH_2)_m-(C_{3-12}$ 사이클로알킬), $-(CH_2)_m-(3-12$ 원의 헤테로사이클로알킬), 또는 $-(CH_2)_m-NH-(3-12$ 원의 헤테로사이클로알킬)이고, 여기서 상기 $-CH_2-$, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬, 중수소화 C_{1-6} 알킬, $-OH$, $=O$, $-C(=O)-(C_{1-6}$ 알콕시), 및 3-6원의 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고;

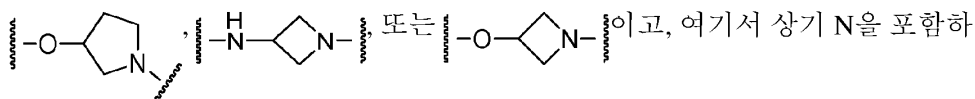
[148] m 은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;

[149] 상기 헤테로사이클, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유한다.

[150]

[151] 상기 화학식 (I)의 또 다른 구현예에 있어서,

[152] L은 $-NH-$, , 또는 이거나, , , , 또는 



는 헤테로사이클은 C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, 또는 할로로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고; 또는

- [153] L은 R₃와 서로 연결되어 N을 포함하는 5-6원의 헤테로사이클을 형성하고;
- [154] 상기 N을 포함하는 헤테로사이클은 N 외에 S 및 O 중에서 적어도 하나의 헤테로원자를 추가로 함유하거나 함유하지 않고;
- [155] 고리 A, X₁, X₂, Y₁, Y₂, Y₃, 및 Z는 앞서 정의한 바와 같다.
- [156]
- [157] 구체적인 예에 있어서, 본 발명의 범주에는 하기 군에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체가 포함된다.
- [158] 1> 1-(4-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [159] 2> 1-(4-((4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [160] 3> 1-(4-((4-((5-클로로-2-메톡시-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [161] 4> 1-(4-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-메틸-2-((1-메틸아제티딘-3-일)옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [162] 5> 1-(4-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [163] 6> 1-(4-((4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-3-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [164] 7> 1-(4-((4-((4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [165] 8> 1-(4-((4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [166] 9> 1-(4-((4-((4-((1-(5-플루오로-6-메틸피리딘-3-일)-1H-피라졸-3-일)옥시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [167] 10> 1-(4-((7-메톡시-4-((2-메톡시-4-((1-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸-3-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [168] 11> 1-(4-((4-((5-클로로-2-메톡시-4-(3-메톡시페녹시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [169] 12> 4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴놀린-3-카보나이트릴;

- [170] 13> 메틸 4-(4-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸페녹시)벤조에이트;
- [171] 14> 1-(4-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)-2-클로로-2-플루오로에탄-1-온;
- [172] 15> 1-(4-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-5-일)옥시)-3,3-다이플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [173] 16> 1-(3-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-5-일)옥시)-4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [174] 17> 1-(4-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [175] 18> 1-(5-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온;
- [176] 19> 1-(3-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [177] 20> 1-(3-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [178] 21> 1-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7,8-다이하이드로-6H-[1,4]옥사지노[3,2-g]퀴나졸린-6-일)프로프-2-엔-1-온;
- [179] 22> N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(4-모폴리노피페리딘-1-일)퀴나졸린-6-일)아크릴아마이드;
- [180] 23> N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-모폴리노퀴나졸린-6-일)아크릴아마이드;
- [181] 24> N-(4-((5-클로로-2-메톡시-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아크릴아마이드;
- [182] 25> (E)-N-(4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔아마이드;
- [183] 26> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-5-클로로퀴나졸린-6-일)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔아마이드;
- [184] 27> 1-(4-(8-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [185] 28> N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)부트-2-인아마이드;

- [186] 29> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [187] 30> (R,E)-N-(4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [188] 31> (R,E)-N-(4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [189] 32> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [190] 33> (R,E)-N-(4-((5-클로로-2-메톡시-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [191] 34> (R,E)-N-(8-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [192] 35> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(2-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)아크릴아마이드;
- [193] 36> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [194] 37> (S,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [195] 38> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)아미노)부트-2-엔아마이드;
- [196] 39> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-4-(5-하이드록시헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)부트-2-엔아마이드;
- [197] 40> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)부트-2-엔아마이드;
- [198] 41> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [199] 42> (R,E)-N-(4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;

- [200] 43> (Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [201] 44> (S,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [202] 45> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸-5-옥소피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [203] 46> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [204] 47> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [205] 48> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [206] 49> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [207] 50> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [208] 51> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [209] 52> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)-2-플루오로아크릴아마이드;
- [210] 53> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [211] 54> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;

- [212] 55> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [213] 56> (R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [214] 57> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [215] 58> (R,Z)-N-(4-((5-클로로-2-메톡시-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [216] 59> (R,E)-N-(4-((5-클로로-2-메톡시-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [217] 60> (R,E)-2-플루오로-N-(4-((5-플루오로-2-메톡시-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [218] 61> (R,Z)-2-플루오로-N-(4-((5-플루오로-2-메톡시-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [219] 62> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(퀴녹살린-6-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [220] 63> (R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(퀴녹살린-6-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [221] 64> (R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(나프탈렌-2-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [222] 65> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(나프탈렌-2-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [223] 66> (R,E)-N-(4-((4-(벤조[d]옥사졸-6-일)옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [224] 67> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((2-메틸벤조[d]옥사졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [225] 68> (R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((2-메틸벤조[d]옥사졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;

- [226] 69> (E)-2-플루오로-N-(4-((4-((2-하이드록시-2,3-다이하이드로벤조[d]옥사졸-5-일)옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [227] 70> (Z)-2-플루오로-N-(4-((4-((2-하이드록시-2,3-다이하이드로벤조[d]옥사졸-5-일)옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [228] 71> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-4-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [229] 72> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [230] 73> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [231] 74> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-페녹시페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [232] 75> (R,E)-2-플루오로-N-(4-((4-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [233] 76> (R,Z)-2-플루오로-N-(4-((4-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [234] 77> (R,E)-2-플루오로-N-(4-((4-(이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [235] 78> (R,E)-N-(8-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [236] 79> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [237] 80> (R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [238] 81> (R,E)-N-(4-((4-(벤조[d]싸이아졸-6-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;

- [239] 82> (R,Z)-N-(4-((4-(벤조[d]싸이아졸-6-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [240] 83> (R,Z)-N-(4-((4-(벤조[d]싸이아졸-5-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [241] 84> (R,E)-N-(4-((4-(벤조[d]싸이아졸-5-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [242] 85> (R,E)-N-(4-((4-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [243] 86> (R,Z)-N-(4-((4-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [244] 87> (R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(퀴놀린-7-일옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [245] 88> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(퀴놀린-7-일옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [246] 89> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [247] 90> (R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [248] 91> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [249] 92> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [250] 93> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [251] 94> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [252] 95> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [253] 96> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;

- [254] 97> (Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [255] 98> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(다이플루오로메톡시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [256] 99> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(다이플루오로메톡시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [257] 100> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(2-모폴리노에톡시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [258] 101> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(2-모폴리노에톡시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [259] 102> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-플루오로퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [260] 103> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-플루오로퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [261] 104> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [262] 105> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-메틸-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [263] 106> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-사이클로프로폭시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [264] 107> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-사이클로프로폭시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [265] 108> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-메틸-2-(옥세탄-3-일옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;

- [266] 109> tert-부틸 (R,E)-2-(3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(옥세탄-3-일옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-2-플루오로-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트;
- [267] 110> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-((3R)-헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)아크릴아마이드;
- [268] 111> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [269] 112> (S,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [270] 113> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [271] 114> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [272] 115> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(4-모폴리노피페리딘-1-일)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [273] 116> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [274] 117> N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-퀴나졸린-6-일)아크릴아마이드;
- [275] 118> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(메틸아미노)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [276] 119> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-6-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [277] 120> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;

- [278] 121> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [279] 122> (S,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [280] 123> (R,E)-N-(4-((4-(4-(다이메틸아미노)페녹시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [281] 124> 메틸 (R,E)-4-(4-((6-(2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아미도)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸페녹시)벤조에이트;
- [282] 125> (R,Z)-4-(4-((6-(2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아미도)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸페녹시)-N,N-다이메틸벤즈아마이드;
- [283] 126> (R,E)-4-(4-((6-(2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아미도)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸페녹시)-N,N-다이메틸벤즈아마이드;
- [284] 127> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-(다이메틸아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [285] 128> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [286] 129> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [287] 130> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-모폴리노퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [288] 131> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [289] 132> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-3-사이아노-7-에톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [290] 133> (R,Z)-N-(4-((4-(3-아세트아미도페녹시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [291] 134> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;

- [292] 135> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [293] 136> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-클로로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [294] 137> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-사이클로프로필-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [295] 138> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-사이클로프로필-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [296] 139> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-브로모-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [297] 140> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-브로모-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [298] 141> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-5-클로로퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [299] 142> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-5-클로로퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [300] 143> (R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((5-메틸-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [301] 144> (Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-사이아노-4-메틸-4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)펜트-2-엔아마이드;
- [302] 145> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-4-메틸-4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)펜트-2-엔아마이드;
- [303] 146> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-4,4-다이메틸펜트-2-엔아마이드;
- [304] 147> N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-(1H-피라졸-1-일)아크릴아마이드;

- [305] 148> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d₃)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [306] 149> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d₃)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [307] 150> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d₃)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [308] 151> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-(메톡시-d₃)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [309] 152> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-(메톡시-d₃)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [310] 153> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-(메틸-d₃)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [311] 154> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-(메틸-d₃)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [312] 155> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-(메틸-d₃)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- [313] 156> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-(메틸-d₃)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드; 및
- [314] 157> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-(메틸-d₃)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드.
- [315]
- [316] 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 이에 본 발명의 화합물의 범주에는 상기 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염이 포함된다. 본 명세서에서 용어 "약학적으로 허용가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효 작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 이론적인 효능을 저하시키지 않는 상기 화합물의 임의의 모든 유기산 또는 무기산 부가염을 의미한다.

- [317] 특히, 상기 약학적으로 허용가능한 염은, 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염일 수 있다. 여기서, 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 아이오딘화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 다이카복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸다이에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설포산류 등과 같은 무독성 유기산, 트라이플루오로아세트산, 아세테이트, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설포산, 4-톨루엔설포산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻을 수 있다.
- [318] 이러한 약학적으로 허용가능한 염의 종류로는 설페이트, 설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 아이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 만델레이트 등을 포함할 수 있다.
- [319] 상기 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 (I)의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토나이트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.
- [320] 또한, 상기 약학적으로 허용가능한 염은, 염기를 사용하여 얻어진 염 또는 금속염일 수 있다. 금속염의 일 예로서, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은, 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발 및 건조시켜 얻을 수 있다. 알칼리 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염이 제약상 적합할 수 있다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.
- [321] 또한, 본 발명의 화합물은 카이랄 탄소 중심을 가질 수 있으며, 이에 따라 R 또는 S 이성질체 또는 혼합물, 개개의 거울상 이성질체(enantiomer) 또는 혼합물, 개개의 부분입체 이성질체(diastomer) 또는 혼합물 형태로 존재할 수 있으며, 이러한 모든 입체 이성질체(stereoisomer) 및 이들의 혼합물(예를 들어 라세미 혼합물)이 본 발명의 범주에 속할 수 있다.
- [322] 또한, 본 발명의 화합물은 상기 화학식 (I)의 화합물의 수화물 및 용매화물을 포함할 수 있다. 상기 수화물 및 용매화물은 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있으며, 무독성 및 수용성인 것이 바람직하다. 특히, 바람직하게는 상기 수화물 및 용매화물은 각각 물 및 알코올성 용매(특히, 에탄올 등)의 1 내지 5개의 분자가 결합된 것일 수 있다.

- [323] 또한, 본 발명의 화합물을 투여 시에 생체 내에서 대사물로 형성될 수 있으며, 구체적으로 이러한 대사물은 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 탈아미드화, 에스테르화, 효소 절단 등으로부터 생성될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 대사물을 수득하기에 충분한 기간 동안 포유 동물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 생성된 화합물도 본 발명의 범주에 속할 수 있다.
- [324] 또한 본 발명의 화합물은, 그 자체로 약리학적 활성이 거의 또는 전혀 없지만, 체내로 투여될 때, 예를 들어 가수 분해에 의해 원하는 활성을 갖는 화합물로 전환될 수 있는 전구약물의 형태로 준비될 수 있다. 이와 같은 전구약물은 생물학적 반응성 작용기를 포함하는 화합물의 유도체일 수 있고, 생물학적 반응성 작용기는 화합물로부터 절단되거나, 생물학적 조건(생체내 또는 시험 관내)하에서 화합물을 제공하기 위해 다른 방식으로 반응할 수 있다. 통상적으로, 전구약물은 불활성이거나, 적어도 화합물보다 낮은 활성을 갖는데, 이는 생물학적 반응성 작용기로부터 절단된 후에 화합물이 그의 활성을 나타내도록 만든다. 생물학적 반응성 작용기는 생물학적 조건하에서 가수분해되거나 산화되어 화합물을 생성할 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 생물학적으로 가수분해 가능한 기를 포함할 수 있다. 생물학적으로 가수분해 가능한 기의 예는 생물학적으로 가수분해 가능한 포스페이트, 생물학적으로 가수분해 가능한 에스테르, 생물학 적으로 가수분해 가능한 아미드, 생물학적으로 가수분해 가능한 탄산 에스테르, 생물학적으로 가수분해 가능한 카바메이트 및 생물학적으로 가수분해 가능한 우레이드를 포함 하나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [325]
- [326] **헤테로아릴 유도체의 용도**
- [327] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체의 약학적 용도를 제공한다.
- [328] 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체는 HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2)의 활성을 억제할 수 있다. 구체적으로, 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체는 HER2와 리간드 간의 결합을 억제할 수 있다.
- [329] 따라서 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를 유효성분으로 포함하는 HER2 억제제를 제공한다.
- [330] 또한 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를 검체나 세포에 처리하는 단계를 포함하는 HER2의 활성을 억제하는 방법을 제공한다.
- [331] 이와 같이 상기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체는, HER2와 관련된 질환, 특히 암을 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다.

- [332] 특히, 상기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체 이성질체는 HER2 돌연변이(예컨대, HER2 T798I, HER2 L755S, HER2 T862A 등)에 대한 우수한 억제 활성을 나타내며, HER2 또는 HER2 돌연변이로 인해 유도되는 암종에 대하여 치료 또는 예방에 유용하다.
- [333] 여기서 "예방"이란 상기 화합물의 투여로 상기 질환의 발생, 확산 및 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 상기 화합물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [334] 이에 본 발명은 상기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체의, HER2와 관련된 질환의 치료 또는 예방을 위한 용도를 제공한다.
- [335] 본 발명은 또한, 상기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체의, HER2와 관련된 질환의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한 용도를 제공한다.
- [336] 본 발명은 또한, 상기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체의 치료학적으로 유효한 양을, 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, HER2와 관련된 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.
- [337] 구체적으로, 본 발명은 상기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체의 치료학적으로 유효한 양을, 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 가성점액종, 간내 담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 균상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병, 만성림프구백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터팹대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 성상세포종, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암, 수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 악성 연부조직 암, 악성골암, 악성림프종, 악성중피종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 윌름스암, 유방암, 육종, 음경암, 인두암, 임신용모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성 골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암, 척수암, 청신경초종, 췌장암, 침샘암, 카포시 육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 횡문근육종, 후두암, 흉막암, 혈액암, 및 흉선암으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [338] 여기서 "필요로 하는 대상"이란, 상기 질환이 발병하였거나 발병할 수 있는 인간(환자)을 포함한 원숭이, 소, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 쥐, 토끼, 기니피그 등의 모든 동물을 의미하며, 구체적으로 인간을 포함하

는 포유류를 의미할 수 있다. 또한, 상기 필요로 하는 대상은 생체 시료(biological sample)를 의미할 수도 있다.

- [339] 또한, "투여"란, 임의의 적절한 방법으로 이를 필요로 하는 대상에게 소정의 물질을 제공하는 것을 의미하며, 본 발명의 화합물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 경구 또는 비경구 등 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다.
- [340] 본 발명은 또한, 상기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를 유효성분으로 포함하는, 약학적 조성물을 제공한다.
- [341] 본 발명은 또한, 상기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를 유효성분으로 포함하는, HER2와 관련된 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.
- [342] 상기 HER2와 관련된 질환은 예를 들어 암일 수 있다. 상기 암은 HER2 활성 억제제로 인해 치료 및 예방 효능을 나타낼 수 있는 모든 암을 포함하며, 고형암 또는 혈액암일 수 있다. 또한, 상기 암은 원발성 암뿐 아니라 전이성 암도 포함한다. 구체적인 예로서, 상기 HER2와 관련된 질환은 가성점액종, 간내 담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 균상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병, 만성림프구백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터팡대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 성상세포종, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암, 수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 심이지장암, 악성 연부조직암, 악성골암, 악성림프종, 악성중피종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 율름스암, 유방암, 육종, 음경암, 인두암, 임신용모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성 골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암, 척수암, 청신경초종, 췌장암, 침샘암, 카포시 육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 횡문근육종, 후두암, 흉막암, 혈액암, 및 홍선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [343] 상기 약학적 조성물은, 통상적인 방법에 따라 제제에 배합되는 통상적이고 무독성인 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있다. 이에 따라 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를 유효성분으로 포함하고 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 예를 들어, 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 일 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 상기 약

학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로즈 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 등에서 1종 이상 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다.

- [344] 또한 상기 약학적 조성물은 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 패치제, 액제, 환약, 캡슐, 과립, 정제, 좌제 등일 수 있다.
- [345] 이들 제제는 당 분야에서 제제화에 사용되는 통상의 방법 또는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton PA]에 개시되어 있는 방법으로 제조될 수 있으며 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 다양한 제제로 제제화될 수 있다.
- [346] 또한 본 발명의 약학적 조성물은 상기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체 외에, 동일 또는 유사한 약효를 나타내는 유효성분을 1종 이상을 더 포함할 수 있다.
- [347] 상기 약학적 조성물은 경구 투여(예컨대, 정제, 환제, 산제, 캡슐제, 시럽 또는 에멀전) 또는 비경구 투여(예컨대, 근육내, 정맥내 또는 피하 주사)를 위한 다양한 제제 형태로 배합될 수 있다.
- [348] 예를 들어 상기 약학적 조성물은 경구 투여용 제제로 배합될 수 있으며, 이때 사용되는 첨가제로는 셀룰로스, 칼슘 실리케이트, 옥수수 전분, 락토오스, 수크로스, 텍스트로스, 칼슘 포스페이트, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 젤라틴, 활석, 계면활성제, 현탁제, 유화제, 희석제 등이 포함될 수 있다. 구체적으로, 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 탄산칼슘, 수크로스, 락토즈, 젤라틴 등을 혼합하여 제제화될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크와 같은 윤활제가 사용될 수 있다. 또한, 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 유제, 시럽제 등이 예시될 수 있으며, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 액체 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [349] 또한, 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액제, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔, 마크로골, 트윈61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다. 한편, 주사제에는 용해제, 등장화제, 현탁화제, 유화제, 안정화제, 방부제 등과 같은 종래의 첨가제가 포함될 수 있다.
- [350] 본 발명의 화합물 또는 조성물은 치료학적으로 유효한 양 또는 약학적으로 유효한 양으로 환자에 투여될 수 있다.

- [351] 본 명세서에서 사용되는 "치료학적으로 유효한 양"이라는 용어는 HER2 관련 질환의 치료 또는 예방에 유효한 상기 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 양을 나타낸다. 구체적으로, "치료학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체 종류, 중증도, 연령, 성별, 질병의 종류, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로, 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소, 또는 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [352] 본 발명의 화합물 또는 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 시판되는 치료제와는 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [353] 본 발명의 약학적 조성물의 투여 용량은, 환자의 상태, 연령, 성별 및 합병증 등의 다양한 요인에 따라 전문가에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물의 유효성분은 안전성이 우수하므로, 결정된 투여 용량 이상으로도 사용될 수 있다.
- [354] 또한 상기 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 이용한 약제의 제조를 위해 보조제, 희석제, 담체 등을 혼합할 수 있으며, 기타 활성제제와 함께 복합 제제로 제조되어 활성 성분들의 상승 작용을 가질 수 있다.
- [355] 본 발명의 용도, 조성물, 치료 방법에서 언급된 사항들은 서로 모순되지 않는 한 동일하게 적용된다.

[356]

발명의 실시를 위한 형태

- [357] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의하여 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[358]

[359] 분석 및 정제 조건

[360] 1. HPLC 분석 조건

[361] 기기명: Waters사의 e2695

[362] 컬럼: YMC-Pack ODS-AM, 150 x 4.6 mm, 3 μ m, 12nm, 40°C

[363] 이동상: 10 % → 90 % 아세트로나이트릴/H₂O + 0.1 % TFA

[364] 분석시간: 20 분, 유속: 1 mL/min

[365] UV detector: 254 nm

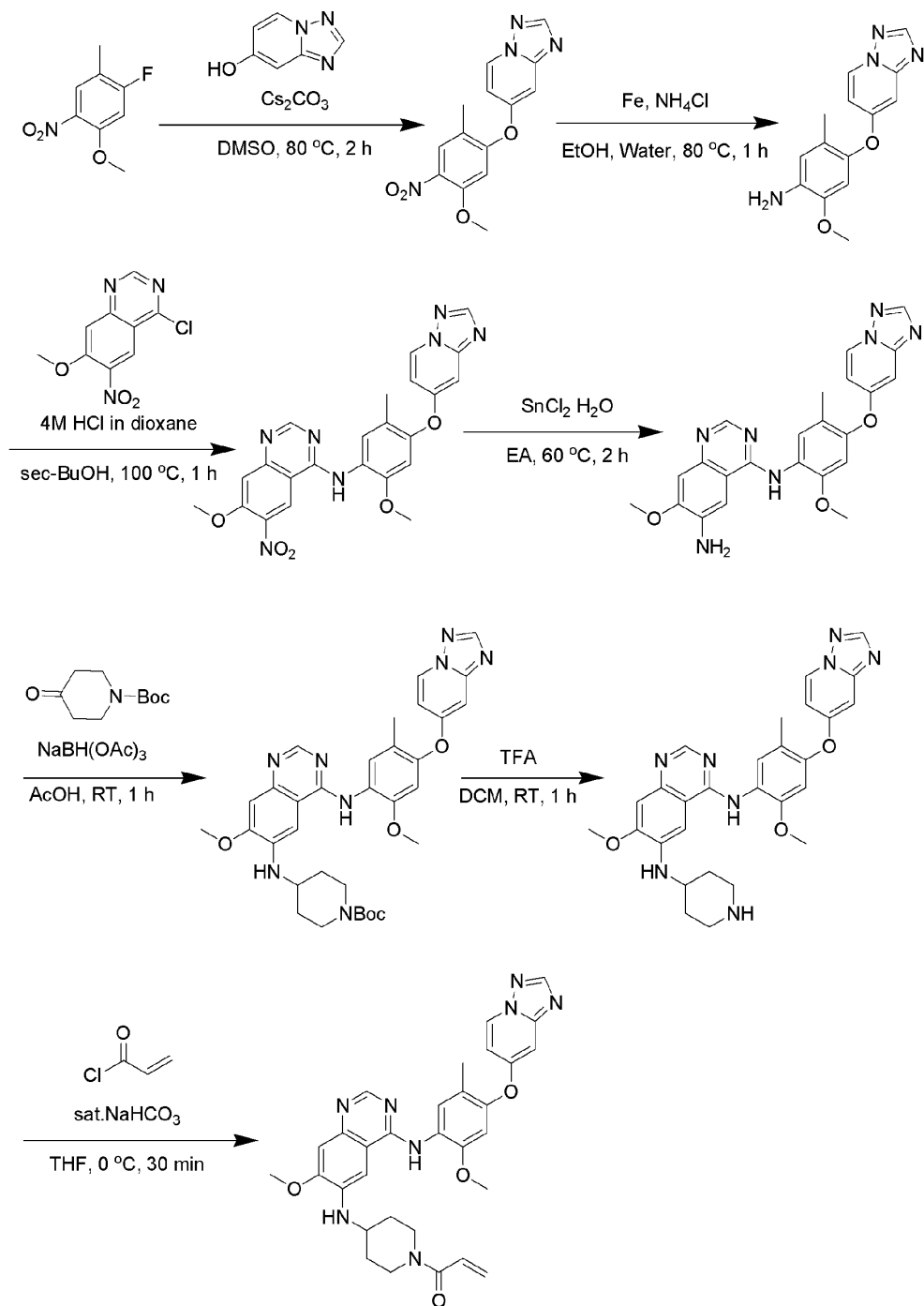
[366] 2. LC-MS 분석 조건

[367] 기기명: Waters사의 AQUITY UPLC

[368] 컬럼: AQUITY UPLC® BEH C18, 50 x 2.1 mm, 5 μ m, 40°C

- [369] 이동상: 아세트나이트릴/H₂O + 0.1% TFA
- [370] 유속: 0.6 mL/min
- [371] UV detector: 254 nm
- [372] 3. MPLC 정제 조건
- [373] 기기명: Teledyne ISCO사의 CombiFlash® Rf+
- [374] UV detector: 254 nm
- [375] 4. Prep-HPLC 정제 조건 (A)
- [376] 기기명: Teledyne ISCO사의 ACCQPrep® HP125
- [377] 컬럼 XBridge® Prep Shield RP18, 250 x 19 mm, 10 µm
- [378] 이동상: 아세트나이트릴/0.1% TFA H₂O
- [379] 유속: 25 mL/min
- [380] UV detector: 254 nm
- [381] 5. Prep-HPLC 정제 조건 (B)
- [382] 기기명: Teledyne ISCO사의 ACCQPrep® ACCQPrep HP125
- [383] 컬럼 XBridge® Prep Shield RP18, 250 x 19 mm, 10 µm
- [384] 이동상: 아세트나이트릴/0.1 % FA H₂O
- [385] 유속: 25 mL/min
- [386] UV detector: 254 nm
- [387] 6. ¹H NMR
- [388] 기기명: Bruker Ascend™ 400 (400 MHz)
- [389] 사용된 시판 시약은 추가 정제 없이 사용하였다. 본 명세서에서 실온(r.t.) 또는 상온이란 5°C 내지 40°C, 일 예로서, 10°C 내지 30°C, 다른 예로서 20°C 내지 27°C 정도의 온도를 말하는 것으로, 상기 범위 내로 엄밀하게 한정되는 것은 아니다. 감압하 농축 또는 용매 증류 제거는 회전식 증발기(rotary evaporator)를 사용하였다.
- [390]
- [391] **제조예 1: 1-(4-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시))-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (실시예 1)의 제조**
- [392] [반응식 1]

[393]



[394] [단계 1] 7-(5-메톡시-2-메틸-4-나이트로페녹시)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘의 제조

[395] 1-플루오로-5-메톡시-2-메틸-4-나이트로벤젠 (1.0 당량), [1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-올 (1.2 당량)과 Cs_2CO_3 (2.4 당량)를 DMSO (0.2M)에 녹인 후,

80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 얼음물을 부어 고체를 형성한 후 필터하여 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 99%, MS (ESI): m/z 301 [M+H]⁺).

[396] [단계 2] 4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸아닐린의 제조

[397] 단계 1에서 제조한 7-(5-메톡시-2-메틸-4-나이트로페녹시)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (1.0 당량)과 암모늄클로라이드 (0.45 당량), 철 (4.5 당량)을 에탄올: 물 = 3:1 용액에 녹인 후, 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 셀라이트 필터를 통해 여과한 후 농축하였다. 반응 혼합물은 MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 이용해 정제하여 갈색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 98%, MS (ESI): m/z 271 [M+H]⁺).

[398] [단계 3] N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-메톡시-6-나이트로퀴나졸린-4-아민의 제조

[399] 단계 2에서 얻어진 4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸아닐린 (1.0 당량)과 4-클로로-7-메톡시-6-나이트로퀴나졸린 (1.0 당량)을 sec-BuOH (0.05 M)에 녹인 후, 1,4-다이옥세인에 녹여져 있는 4M HCl (0.2 당량)을 첨가하여 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 에터를 첨가한 후, 필터를 통해 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 95%, MS (ESI): m/z 474 [M+H]⁺).

[400] [단계 4] N⁴-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4,6-다이아민의 제조

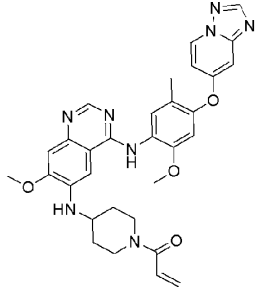
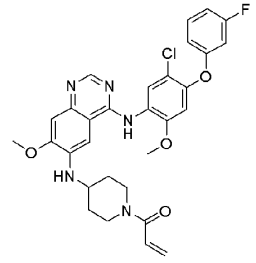
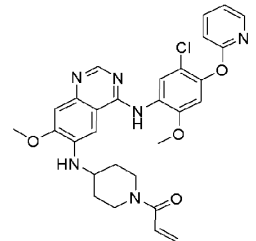
[401] 단계 3에서 얻어진 N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-메톡시-6-나이트로퀴나졸린-4-아민 (1.0 당량)과 SnCl₂·2H₂O (5.0 당량)을 에틸아세테이트 (0.1 M)에 녹인 후, 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 암모니아 수용액을 첨가한 다음 농축하였다. 반응 혼합물은 MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 이용해 정제하였고, 연노랑 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 65%, MS (ESI): m/z 444 [M+H]⁺).

[402] [단계 5] tert-부틸 4-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트의 제조

[403] 단계 4에서 제조한 N⁴-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4,6-다이아민 (1.0 당량)과 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카복실레이트 (3.0 당량)를 아세트산 (0.1 M)에 녹인 후, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 트리아세톡시수소화붕소나트륨 (4.0 당량)을 첨가한 후, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 수용액과 다이클로로메탄으로 유기물을 추출한 후, 모아진 유기층은 MgSO₄를 이용해 남은 물을 제거하

고 농축하였다. 얻어진 노란색 고체의 목적 화합물은 추가 정제 없이 다음 반응에 사용되었다 (수율: 100%, MS (ESI): m/z 627 [M+H]⁺).

- [404] [단계 6] N⁴-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-메톡시-N⁶-(피페리딘-4-일)퀴나졸린-4,6-다이아민의 제조
- [405] 단계 5에서 얻어진 화합물 tert-부틸 4-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (1.0 당량)를 다이클로로메탄 (0.1 M)에 녹인 후, 트라이플루오로아세트산 (TFA, 60.0 당량)를 첨가하여 상온에서 1시간 동안 교반한 후 농축하였다. 반응 혼합물은 MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 이용해 정제하여 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 59%, MS (ESI): m/z 527 [M+H]⁺).
- [406] [단계 7] 1-(4-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조
- [407] 단계 6에서 얻어진 N⁴-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-메톡시-N⁶-(피페리딘-4-일)퀴나졸린-4,6-다이아민 (1.0 당량)을 테트라하이드로퓨란 (THF, 0.1 M)에 녹인 후, 1M NaHCO₃ 수용액 (5.0 당량)을 0°C에서 첨가하고, 아크릴로일클로라이드 (1.0 당량)를 첨가하여 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후, prep-HPLC를 통해 정제하여 아이보리색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 34%, MS (ESI): m/z 581 [M+H]⁺).
- [408]
- [409] **실시예 2 내지 4 화합물의 제조**
- [410] 제조예 1과 유사한 방법으로 본 발명에 따른 실시예 2 내지 4의 화합물을 제조하였다.
- [411]
- [412] 실시예 1 내지 실시예 4 화합물에 대한 화학구조식, 화합물명, ¹H NMR, MS, 수율, HPLC 데이터, 및 순도는 하기 표 1에 정리하였다.
- [413] [표1]

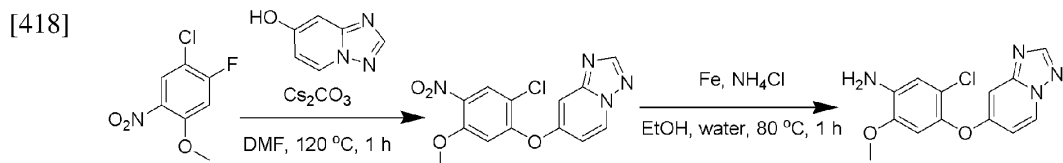
실시 예	구조	화합물명	¹ H NMR, MS	수율 (%)	HPLC (min), 순도(%)
1		1-(4-((4-((4-((1,2,4)트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	¹ H NMR (400 MHz, free, Methanol-d ₄) δ 8.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.27-6.22 (m, 1H), 5.81-5.78 (m, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.88-3.83 (m, 4H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 5H), 1.61-1.55 (m, 2H); MS (ESI): m/z 581 [M+H] ⁺	34	8.87, 100
2		1-(4-((4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 8.28 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.85-6.78 (m, 3H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.23-6.19 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 4.58 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.88-3.82 (m, 4H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.03 (tr, J = 11.6 Hz, 1H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H); MS (ESI): m/z 578 [M] ⁺	12	11.29, 99
3		1-(4-((4-((5-클로로-2-메톡시-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	¹ H NMR (400 MHz, free, Methanol-d ₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.27-6.22 (m, 1H), 5.81-5.77 (m, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.88-3.86 (m, 4H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.01-2.99 (m, 1H), 2.25-2.22 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H); MS (ESI): m/z 562 [M+H] ⁺	28	10.10, 100

[414]	4 	1-(4-((4-((4- ([1,2,4]트라이 아졸로[1,5-a]페 리딘-7-일옥시)- 5-메틸-2-((1-메 틸아제티딘-3- 일)옥시)페닐)아 니노)-7-메톡시 퀴나졸린-6-일) 아미노)피페리딘 -1-일)프로프-2- 엔-1-온	¹H NMR (400MHz, TFA salt, Methanol-d₄) δ 8.95 (s, 1H), 8.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.9, 1H), 6.77 - 6.58 (m, 1H), 6.19-6.13 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.98 - 3.72 (m, 4H), 3.63 - 3.42 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.03 - 1.56 (m, 4H) ; MS (ESI): m/z 636 [M+H]⁺	5	7.60, 86
-------	--	--	---	--	---

[415]

[416] 제2예 2: 1-(4-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로판-2-엔-1-온 (실시예 5)의 제조

[417] [반응식 2]



[419] [단계 A1] 7-(2-클로로-5-메톡시-4-나이트로페녹시)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a] 피리딘의 제조

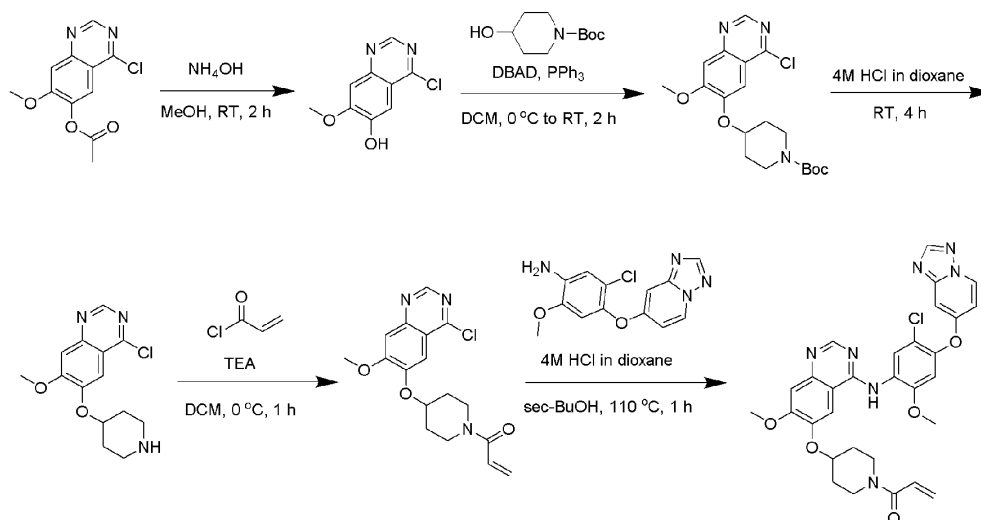
[420] 1-클로로-2-플루오로-4-메톡시-5-나이트로벤젠 (1.0 당량), [1,2,4]트라이아졸로 [1,5-a]피리딘-7-올 (1.0 당량)을 DMF (0.1 M)에 녹이고 Cs₂CO₃ (1.2 당량)를 첨가 하여 120°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 넣어 교반하여 고체를 형성하고, 생성된 고체를 필터로 여과하여 얻어진 노란색 고체의 목적 화합물을 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다 (수율: 100%, MS (ESI): m/z 321 [M+H]⁺).

[421] [단계 A2] 4-((1,2,4)트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시아닐린의 제조

[422] 상기 단계 A1에서 얻어진 7-(2-클로로-5-메톡시-4-나이트로페녹시)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘 (1.0 당량)과 철 (4.5 당량)을 에탄올:물 (3:1, 0.566 M)에 녹이고 염화암모늄 (0.45 당량)을 첨가하여 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 필터로 여과하고, 물과 다이클로로메탄으로 유기물을 추출한 후, 모아진 유기층은 MgSO_4 를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 반응 혼합물을 MPLC (다이클로로메탄:메탄올)을 이용하여 정제하였고, 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 36%, MS (ESI): m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[423] [반응식 3]

[424]

[425] [단계 B1] 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-올의 제조

[426] 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트 (1.0 당량)을 메탄올 (0.7 M)에 녹인 후, 암모니아수 (20.0 당량)를 첨가하여, 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 에터를 첨가하여 고체를 형성한 후, 생성된 고체를 필터하여 노란색 고체의 목적화합물을 수득하였다 (수율: 100%, MS (ESI): m/z 211 $[M+H]^+$).

[427] [단계 B2] tert-부틸 4-((4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트의 제조

[428] 상기 단계 B1에서 얻어진 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-올 (1.0 당량), tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카복실레이트 (1.4 당량), 및 트라이페닐포스핀 (1.3 당량)을 다이클로로메탄에 녹인 후, 0°C에서 다이-tert-부틸 아조다리카복실레이트 (DTBAD; 1.5 당량)를 천천히 첨가하고, 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후 MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 이용하여 정제하였고 흰색 고체의 목적화합물을 수득하였다 (수율: 52%, MS (ESI): m/z 394 $[M+H]^+$).

[429] [단계 B3] 4-클로로-7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린의 제조

[430] 상기 단계 B2에서 얻어진 tert-부틸 4-((4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트 (1.0 당량)에 1,4-다이옥세인에 녹여져있는 4.0M HCl (20.0 당량)을 첨가한 후, 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 에터를 첨가하여 고체를 형성시킨 후, 생성된 고체를 필터하여 연노란색 고체의 목적화합물을 수득하였다 (수율: 100%, MS (ESI): m/z 294 $[M+H]^+$).

[431] [단계 B4] 1-(4-((4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

[432] 상기 단계 B3에서 얻어진 4-클로로-7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린 (1.0 당량)을 다이클로로메탄 (0.2 M)에 녹인 후, 0°C에서 트라이에틸아민 (3.5 당량) 및 아크릴로일 클로라이드 (1.05 당량)를 넣고 1시간 동안 교반하였다. 반응

혼합물에 NaHCO_3 수용액과 다이클로로메탄을 첨가하여 유기물을 추출하고, 모아진 유기층은 MgSO_4 를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 농축한 반응 혼합물은 MPLC로 정제하여 흰색 고체의 목적화합물을 수득하였다 (수율: 100%, MS (ESI): m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[433] [단계 B5] 1-(4-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시))-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

[434] 상기 단계 B4에서 얻어진 1-(4-((4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (1.0 당량) 및 상기 반응식 2의 단계 A2에서 얻어진 4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시아닐린 (1.0 당량)을 sec-BuOH (0.1 M)에 녹인 후, 1,4-다이옥세인에 녹여져있는 4.0M HCl (0.3 당량)를 첨가하고, 110°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후, prep-HPLC를 이용하여 정제하였고 갈색 오일의 목적화합물을 수득하였다 (수율: 10%, MS (ESI): m/z 603 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[435]

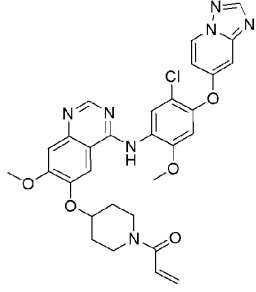
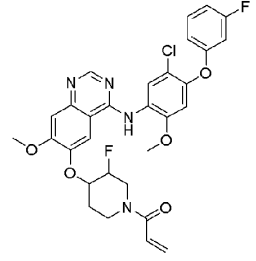
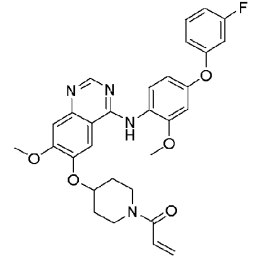
[436] 실시예 6 내지 14의 화합물의 제조

[437] 제조예 2와 유사한 방법으로 본 발명에 따른 실시예 6 내지 14의 화합물을 제조하였다.

[438]

[439] 실시예 5 내지 실시예 14 화합물의 화학구조식, 화합물명, ^1H NMR, MS, 수율, HPLC 데이터, 및 순도는 하기 표 2에 정리하였다.

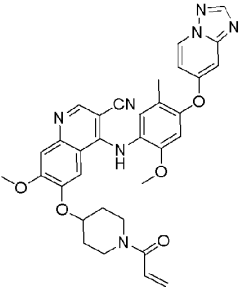
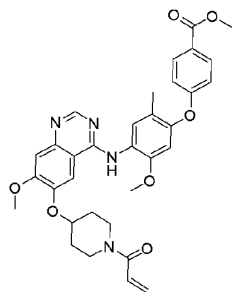
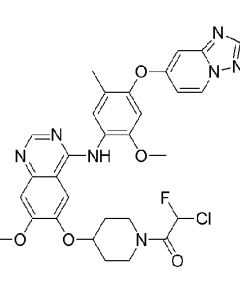
[440] [표2]

실시예	구조	화합물명	¹ H NMR, MS	수율 (%)	HPLC (min), 순도 (%)
5		1-(4-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 8.81 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.27 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.7, 1.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H); MS (ESI): m/z 602 [M+H] ⁺	10	8.89, 95
6		1-(4-((4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-3-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	¹ H NMR (400 MHz, HCl salt, DMSO-d ₆) δ 11.06 (brs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.90-6.78 (m, 3H), 6.17-6.12 (m, 1H), 5.75-5.71 (m, 1H), 4.96-4.74 (m, 2H), 4.09-4.02 (m, 4H), 3.83-3.77 (m, 4H), 3.68 (brs, 2H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H); MS (ESI): m/z 597 [M] ⁺	58	11.29, 98
7		1-(4-((4-((4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	¹ H NMR (400 MHz, HCl salt, Methanol-d ₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48-7.46 (d, J = 8.58 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.92-6.88 (m, 3H), 6.86-6.79 (m, 2H), 6.71-6.68 (dd, J = 8.56 Hz, 1H), 6.25-6.20 (dd, J = 16.80 Hz, 1H), 5.78-5.75 (dd, J = 10.65 Hz, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71-3.63 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H); MS (ESI): m/z 545 [M+H] ⁺	55	10.61, 99

[441]

8		1-(4-((4-((5-클로로-4-(3-플루오로페닐)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	¹ H NMR (400 MHz, HCl salt, Methanol-d ₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.25-6.20 (dd, J = 16.80 Hz, 1H), 5.79-5.76 (dd, J = 10.64 Hz, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72-3.64 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H); MS (ESI): m/z 579 [M+H] ⁺	29	11.10, 99
9		1-(4-((4-((4-((1-(5-플루오로-6-메틸피리딘-3-일)-1H-피라졸-3-일)옥시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	¹ H NMR (400 MHz, HCl salt, Methanol-d ₄) δ 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.67-6.22 (m, 2H), 5.80-5.77 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.99-3.91 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.21-2.12 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 2H); MS (ESI): m/z 626 [M+H] ⁺	18	9.87, 100
10		1-(4-((7-메톡시-4-((2-메톡시-5-일)-1H-피라졸-3-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	¹ H NMR (400 MHz, HCl salt, Methanol-d ₄) δ 8.96 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.93-6.80 (m, 2H), 6.27-6.22 (m, 2H), 5.80-5.77 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.97-3.91 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.69-2.97 (m, 2H), 2.12-2.11 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 2H); MS (ESI): m/z 625 [M+H] ⁺	35	9.12, 100
11		1-(4-((4-((5-클로로-2-메톡시-4-(3-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	¹ H NMR (400 MHz, HCl salt, Methanol-d ₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.28 (t, J = 8.19 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 16.8, 10.7 Hz, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.59-6.55 (m, 1H), 6.23 (dd, J = 16.8, 1.94 Hz, 1H), 5.77 (dd, J =	92	11.45, 94

[442]

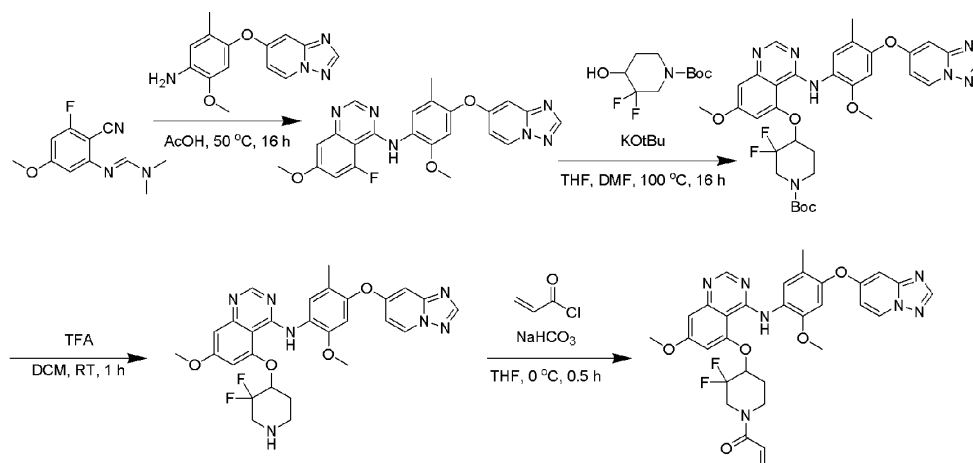
			10.7, 1.93 Hz 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.72-3.63 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H); MS (ESI): m/z 591 [M+H] ⁺		
12		4-((4-((1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴놀린-3-카보나이트릴	MS (ESI): m/z 606 [M+H] ⁺		
13		메틸 4-(4-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸페녹시)벤조에이트	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.89-6.78 (m, 2H), 6.22 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.7, 1.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.71-3.60 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 5H), 1.99-1.85 (m, 2H); MS (ESI) : m/z 599 [M+H] ⁺		
14		1-(4-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)-2-클로로-2-플루오로에탄-1-온	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 8.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.14-6.92 (m, 4H), 4.58 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 5H), 2.06-1.93 (m, 2H); MS (ESI) : m/z 622 [M+H] ⁺	31	9.29, 100

[443]

[444] 제조예 3: 1-(4-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-5-일)옥시)-3,3-다이플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (실시예 15)의 제조

[445] [반응식 4]

[446]



[447] [단계 1] N-(4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-5-플루오로-7-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조

[448] (E)-N'-(2-사이아노-3-플루오로-5-메톡시페닐)-N,N-다이메틸포름이미드아마이드 (1.0 당량)와 제조예 1의 단계 2에서 얻어진 4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸아닐린 (1.5 당량)을 아세트산 (52.0 당량)에 녹인 후 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 후 포화 NaHCO₃ 수용액과 에틸아세테이트로 유기물을 추출하여 유기층을 소금물로 씻어준 후, Na₂SO₄로 남은 물을 제거하고 필터하여 농축하였다. 반응혼합물은 MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 통해 정제하였고, 노란색 고체의 목적화합물을 수득하였다 (수율: 72%, MS (ESI): m/z 447 [M+H]⁺).

[449] [단계 2] tert-부틸 4-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-5-일)옥시)-3,3-다이플루오로피페리딘-1-카복실레이트의 제조

[450] 상기 단계 1에서 얻어진 N-(4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-5-플루오로-7-메톡시퀴나졸린-4-아민 (1.0 당량), tert-부틸 3,3-다이플루오로-4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트 (2.0 당량), 및 KOtBu (3.0 당량)를 THF:DMF=1:1 (0.02M)에 녹인 후 질소 하에 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후, MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 통해 정제하였고, 노란색 고체의 목적화합물을 수득하였다. (수율:51 %, MS (ESI): m/z 664 [M+H]⁺)

[451] [단계 3] N-(4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-5-((3,3-다이플루오로피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조

[452] 상기 단계 2에서 얻어진 tert-부틸 4-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-5-일)옥시)-3,3-다이플루오로피페리딘-1-카복실레이트 (1.0 당량)와 TFA (10.0 당량)를 다이클로로메탄 (0.1M)에 녹인 후 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후,

MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 통해 정제하였고, 주황색 고체의 목적화합물을 수득하였다 (수율: 84%, MS (ESI): m/z 564 [M+H]⁺).

[453] [단계 4] 1-(4-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시))-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-5-일)옥시)-3,3-다이플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

[454] 상기 단계 3에서 얻어진 N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시))-2-메톡시-5-메틸페닐)-5-((3,3-다이플루오로피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민 (1.0 당량), 1M NaHCO₃ 수용액 (5.0 당량)을 테트라하이드로퓨란 (0.1M)에 녹인 후 아크릴로일 클로라이드 (1.0 당량)를 0°C에서 첨가하였다. 상온에서 30분 동안 교반한 후 반응 혼합물을 농축하였고 Prep-HPLC를 통해 정제하여 연노란색 고체의 목적화합물을 수득하였다. (수율: 34 %, MS (ESI): m/z 618 [M+H]⁺)

[455]

[456] 실시예 16 내지 17의 화합물의 제조

[457] 제조예 3과 유사한 방법으로 본 발명에 따른 실시예 16 내지 17의 화합물을 제조하였다.

[458]

[459] 실시예 15 내지 실시예 17의 화학구조식, 화합물명, ¹H NMR, MS, 수율, HPLC 데이터, 및 순도는 하기 표 3에 정리하였다.

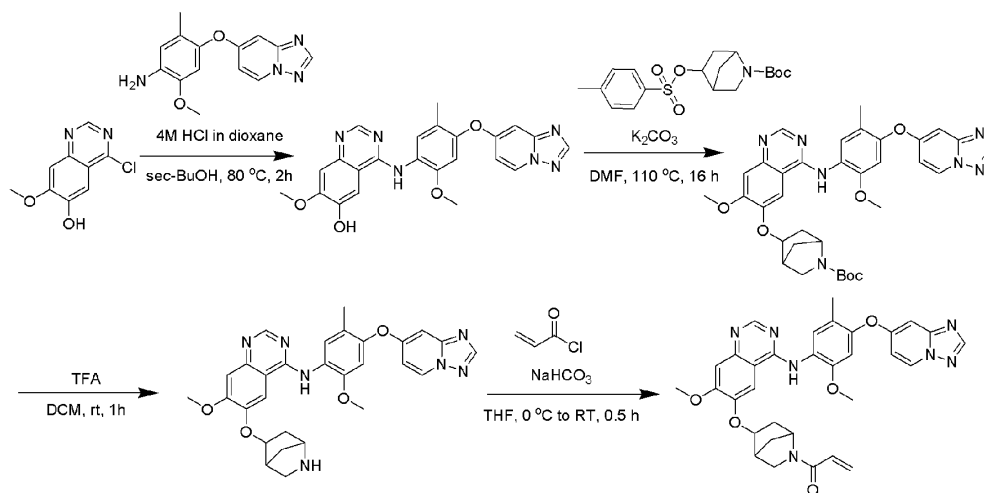
[460] [표3]

[461]

[462] 제조예 4: 1-(5-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온 (실시예 18)의 제조

[463] [반응식 5]

[464]



[465] [단계 1] 4-((4-((1,2,4)트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올의 제조

[466] 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-올 (1.0 당량), 제조예 1의 단계 2에서 얻어진 4-((1,2,4)트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸아닐린 (1.0 당량), 및 1,4-다이옥세인에 녹여진 4M HCl (0.2 당량)을 sec-BuOH (0.1 M)에 녹인 후 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 후, MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 통해 정제하였고, 흰색 고체의 목적화합물을 수득하였다 (수율: 75%, MS (ESI): m/z 445 [M+H]⁺).

[467] [단계 2] tert-부틸 5-((4-((4-((1,2,4)트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵테인-2-카복실레이트의 제조

[468] 상기 단계 1에서 얻어진 4-((4-((1,2,4)트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올 (1.0 당량), tert-부틸 5-(토실옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵테인-2-카복실레이트 (1.2 당량), 및 K₂CO₃ (2.0 당량)를 DMF (0.1 M)에 녹인 후 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 후 증류수와 에틸아세테이트로 유기물을 추출하여 유기층을 소금물로 씻어준 후, Na₂SO₄로 남은 물을 제거하고 필터하여 농축하였다. 반응 혼합물은 MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 통해 정제하였고, 노란색 고체의 목적화합물을 수득하였다 (수율: 79 %, MS (ESI): m/z 640 [M+H]⁺).

[469] [단계 3] 6-((2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민의 제조

[470] 상기 단계 2에서 얻어진 tert-부틸 5-((4-((4-((1,2,4)트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵테인-2-카복실레이트 (1.0 당량)와 TFA (20.0 당량)을 DCM (0.5M)에 녹인 후 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후,

MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 통해 정제하였고, 노란색 고체의 목적화합물을 수득하였다 (수율: 89%, MS (ESI): m/z 540 [M+H]⁺).

[471] [단계 4] 1-(5-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시))-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

[472] 상기 단계 3에서 얻어진 6-((2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)옥시)-N-(4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민 (1.0 당량)과 1M NaHCO₃ 수용액 (5.0 당량)을 테트라하이드로퓨란 (0.1M)에 녹인 후 아크릴로일 클로라이드 (1.0 당량)를 0°C에서 첨가하였다. 상온에서 30분 동안 교반한 후 반응 혼합물을 농축하였고, Prep-HPLC를 통해 정제하여 흰색 고체의 목적화합물을 수득하였다 (수율: 22 %, MS (ESI): m/z 594 [M+H]⁺).

[473]

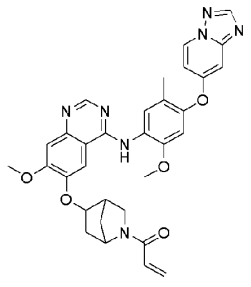
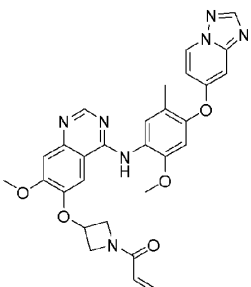
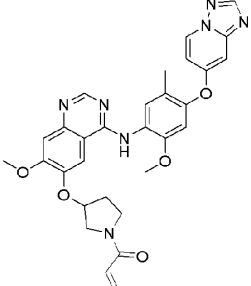
[474] 실시예 19 내지 20 화합물의 제조

[475] 제조예 4와 유사한 방법으로 본 발명에 따른 실시예 19 내지 20의 화합물을 제조하였다.

[476]

[477] 실시예 18 내지 실시예 20의 화학구조식, 화합물명, ¹H NMR, MS, 수율, HPLC 데이터, 및 순도는 하기 표 4에 정리하였다.

[478] [표4]

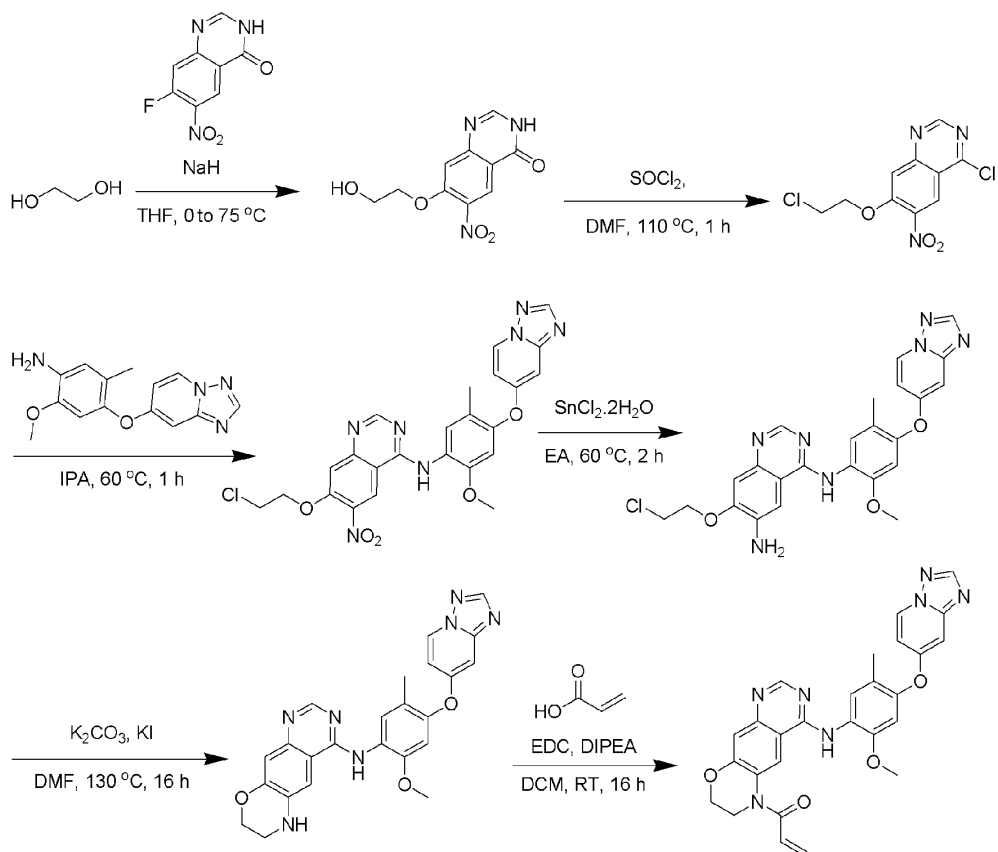
실시예	구조	화합물명	¹ H NMR, MS	수율 (%)	HPLC (min), 순도 (%)
18		1-(3-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 8.79 (d, J = 7.6 Hz, 8.72 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 8.39-8.32 (m, 4H), 7.13-7.09 (m, 3H), 7.04 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.87-6.81 (m, 4H), 6.67-6.60 (m, 1H), 6.27-6.20 (m, 1H), 6.07-6.03 (m, 1H), 5.90-5.86 (m, 1H), 5.90-5.86 (m, 1H), 5.67-5.64 (m, 1H), 5.55-5.46 (m, 1H), 5.43-5.40 (m, 1H), 4.66 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H); MS (ESI): m/z 594 [M+H] ⁺	22	9.06, 97
19		1-(3-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-1-아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 8.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.44-6.37 (m, 1H), 6.31-6.26 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 5.29-5.24 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.46-4.43 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); MS (ESI): m/z 554 [M+H] ⁺	28	8.31, 99
20		1-(3-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-1-피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₆) δ 8.83 (d, J = 7.52 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.36 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.26 (d, J = 2.08 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.54, 2.08 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.72-6.65 (m, 1H), 6.32 (dd, J = 16.8, 1.84 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 10.7, 1.87 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 23.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.03-3.93 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 5H), 2.50-2.29 (m, 2H), 2.19 (s, 3H); MS (ESI): m/z 568 [M+H] ⁺	22	8.44, 97

[479]

[480] 제조예 5: 1-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7,8-다이하이드로-6H-[1,4]옥사지노[3,2-g]퀴나졸린-6-일)프로프-2-엔-1-온 (실시예 21)의 제조

[481] [반응식 6]

[482]



[483] [단계 1] 7-(2-하이드록시에톡시)-6-나이트로퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

[484] 에틸렌 글라이콜 (1.0 당량)을 무수 테트라하이드로퓨란 (1.5 M)에 녹인 후, 0°C에서 NaH (0.7 당량)를 용액에 천천히 첨가하고 첨가가 끝난 뒤 상온으로 온도를 높여 1시간 동안 교반하였다. 그 후 7-플루오로-6-나이트로퀴나졸린-4(3H)-온 (0.3 당량)을 반응 혼합물에 첨가하고 75°C에서 16시간 동안 교반하였다. 0°C에서 반응혼합물에 아세트산을 천천히 첨가하여 pH를 7로 적정한 후, 물과 클로로포름:아이소프로판올=4:1 (v/v)로 유기물을 추출한 후, 모아진 유기층은 Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거해준 뒤 여과하고 감압 농축하였다. 농축된 혼합물은 MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 이용하여 정제하였고, 연노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 12%, MS (ESI): m/z 252 [M+H]⁺).

[485] [단계 2] 4-클로로-7-(2-클로로에톡시)-6-나이트로퀴나졸린의 제조

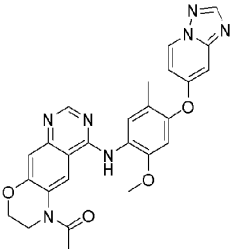
[486] 상기 단계 1에서 얻어진 7-(2-하이드록시에톡시)-6-나이트로퀴나졸린-4(3H)-온 (1.0 당량)과 SOCl₂ (0.1M)를 첨가하고 DMF (0.1 당량)를 첨가한 후 110°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 흰색 고체의 목적 화합물을 수득하였고 얻어진 화합물은 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다 (수율: 100%, MS (ESI): m/z 287 [M+H]⁺).

- [487] [단계 3] N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-(2-클로로에톡시)-6-나이트로퀴나졸린-4-아민의 제조
- [488] 상기 단계 2에서 얻어진 4-클로로-7-(2-클로로에톡시)-6-나이트로퀴나졸린 (1.0 당량)을 아이소프로판올 (0.1M)에 녹인 후, 제조예 1의 단계 2에서 제조한 4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸아닐린 (1.1 당량)을 첨가하여 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후 여과하고 아이소프로판올로 고체를 씻어 주었다. 얻어진 고체를 진공 상태에서 건조하여 노란색 고체의 목적화합물을 수득하였다 (수율: 65 %, MS (ESI): m/z 522 [M+H]⁺).
- [489] [단계 4] N⁴-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-(2-클로로에톡시)퀴나졸린-4,6-다이아민의 제조
- [490] 상기 단계 3에서 얻어진 N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-(2-클로로에톡시)-6-나이트로퀴나졸린-4-아민 (1.0 당량)을 에틸아세테이트 (0.05M)에 녹인 후 SnCl₂·2H₂O (5.0 당량)를 첨가하여 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각한 후 암모니아수를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물에 포화 NaHCO₃ 수용액과 에틸아세테이트를 첨가하여 유기물을 추출한 후, 모아진 유기층은 Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거해준 뒤 여과하고 감압 농축하였다. 반응 혼합물을 MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 통해 정제하였고 흰색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 83%, MS (ESI): m/z 492 [M+H]⁺).
- [491] [단계 5] N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7,8-다이하이드로-6H-[1,4]옥사지노[3,2-g]퀴나졸린-4-아민의 제조
- [492] 상기 단계 4에서 얻어진 N⁴-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-(2-클로로에톡시)퀴나졸린-4,6-다이아민 (1.0 당량)을 DMF (0.1M)에 녹인 후 K₂CO₃ (1.02 당량)와 KI (1.0 당량)를 첨가하고 130°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 에틸아세테이트와 소금물을 첨가하여 유기물을 추출한 후, 모아진 유기층은 Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거해준 뒤 여과하고 감압 농축하였다. 농축한 반응 혼합물은 MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 이용하여 정제하였고, 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 60%, MS (ESI): m/z 456 [M+H]⁺).
- [493] [단계 6] 1-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7,8-다이하이드로-6H-[1,4]옥사지노[3,2-g]퀴나졸린-6-일)프로프-2-엔-1-온의 제조
- [494] 상기 단계 5에서 얻어진 N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7,8-다이하이드로-6H-[1,4]옥사지노[3,2-g]퀴나졸린-4-아민 (1.0 당량)을 다이클로로메탄 (0.05M)에 녹인 후, 아크릴산 (3.5 당량), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 (EDC, 3.5 당량), N,N-다이아이소프로필에

틸아민 (DIPEA, 2.5 당량)를 첨가하여 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 농축한 후 MPLC (다이클로로메탄:메탄올)로 정제하여 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 5%, MS (ESI): m/z 510 $[M+H]^+$).

[495]

[496] [표5]

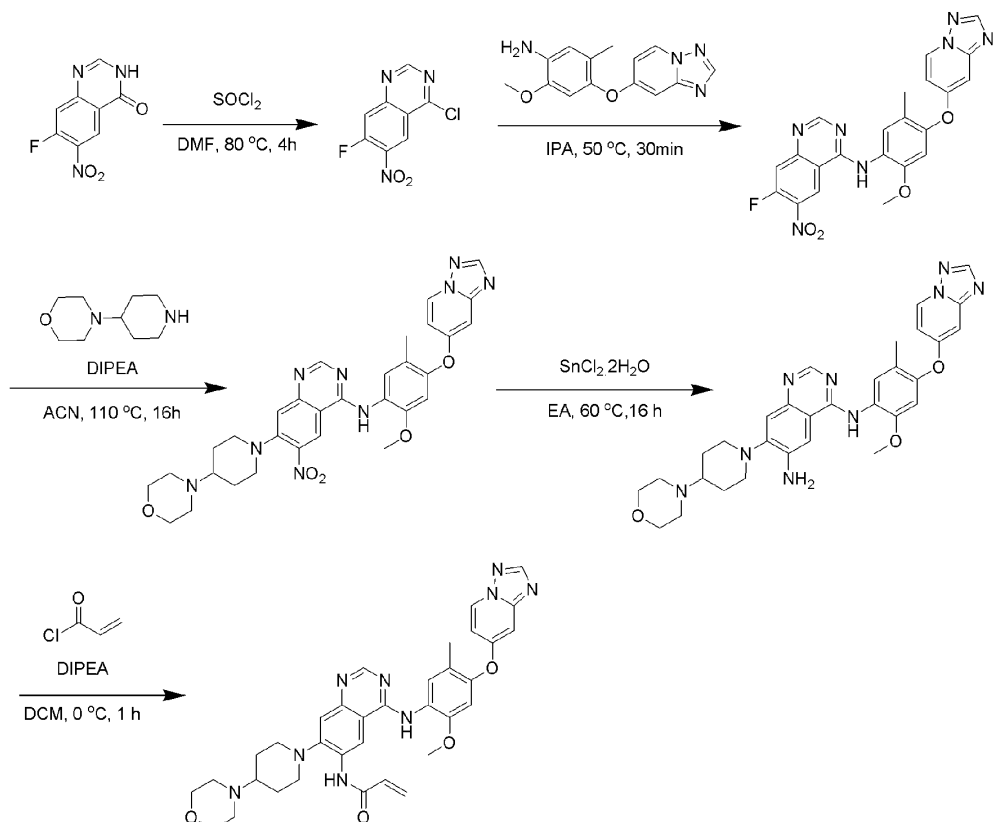
실시예	구조	화합물명	1H NMR, MS	수율 (%)	HPLC (min), 순도(%)
21		1-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7,8-다이하이드로-6H-[1,4]옥사지노[3,2-g]퀴나졸린-6-일)프로프-2-엔-1-온	1H NMR (400 MHz, TFA salt, MeOD- d_4) δ 8.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 3H), 6.52-6.47 (m, 1H), 5.97-5.94 (m, 1H), 4.52 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.31 (s, 3H); MS (ESI): m/z 510 $[M+H]^+$	5	8.52, 100

[497]

[498] 제조예 6: N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(4-모폴리노피페리딘-1-일)퀴나졸린-6-일)아크릴아마이드 (실시예 22)의 제조

[499] [반응식 7]

[500]



[501] [단계 1] 4-클로로-7-플루오로-6-나이트로퀴나졸린의 제조

[502] 7-플루오로-6-나이트로퀴나졸린-4(3H)-온 (1.0 당량)과 DMF (0.1 당량)를 SOCl_2 (20.0 당량)에 녹인 후, 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 다이클로로메탄에 녹인 후 에터를 첨가하여 생성된 고체를 여과한 뒤, 진공 건조하여 노란색 고체를 얻었다. 얻어진 노란색 고체는 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다 (수율: 36 %, MS (ESI): m/z 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[503] [단계 2] N-(4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-플루오로-6-나이트로퀴나졸린-4-아민의 제조

[504] 단계 1에서 얻어진 4-클로로-7-플루오로-6-나이트로퀴나졸린 (1.0 당량)과 제조 예 1의 단계 2에서 제조한 4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸아닐린 (1.0 당량)을 아이소프로판올 (0.2 M)에 녹인 후, 50°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 필터하고, 얻어진 고체를 에터로 세척하여 아이보리 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 72 %, MS (ESI): m/z 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[505] [단계 3] N-(4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-(4-모폴리노피페리딘-1-일)-6-나이트로퀴나졸린-4-아민의 제조

[506] 단계 2에서 얻어진 N-(4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-플루오로-6-나이트로퀴나졸린-4-아민 (1.0 당량), 4-(피페리딘-4-일)모폴린 (2.2 당량), 및 DIPEA (4.0 당량)를 1,4-다이옥세인(0.3M)에 녹인

후 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 다음 MPLC를 통해 정제하여 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 79 %, MS (ESI): m/z 612 $[M+H]^+$).

- [507] [단계 4] N^4 -(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-(4-모폴리노피페리딘-1-일)퀴나졸린-4,6-다이아민의 제조
- [508] 단계 3에서 얻어진 N -(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-(4-모폴리노피페리딘-1-일)-6-나이트로퀴나졸린-4-아민 (1.0 당량)과 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (5.0 당량)를 에틸아세테이트 (0.1 M)에 녹인 후, 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 암모니아 수용액을 첨가한 후 농축하였다. 반응 혼합물은 MPLC를 이용하여 정제하였고 연노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 33 %, MS (ESI): m/z 582 $[M+H]^+$).
- [509] [단계 5] N -(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(4-모폴리노피페리딘-1-일)퀴나졸린-6-일)아크릴아마이드의 제조
- [510] 단계 4에서 얻어진 N^4 -(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-(4-모폴리노피페리딘-1-일)퀴나졸린-4,6-다이아민 (1.0 당량)을 다이클로로메탄 (0.1 M)에 녹인 후, DIPEA (3.0 당량)를 첨가하여 0°C에서 교반하였다. 이후 아크릴로일 클로라이드 (1.05 당량)를 첨가하여 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 후, prep-HPLC를 이용하여 정제하였고 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 3%, MS (ESI): m/z 636 $[M+H]^+$).
- [511]
- [512] 실시예 23 내지 25 화합물의 제조
- [513] 제조예 6과 유사한 방법으로 본 발명에 따른 실시예 23 내지 25의 화합물을 제조하였다.
- [514]
- [515] 실시예 22 내지 실시예 25의 화학구조식, 화합물명, 1H NMR, MS, 수율, HPLC 데이터, 및 순도는 하기 표 6에 정리하였다.
- [516] [표6]

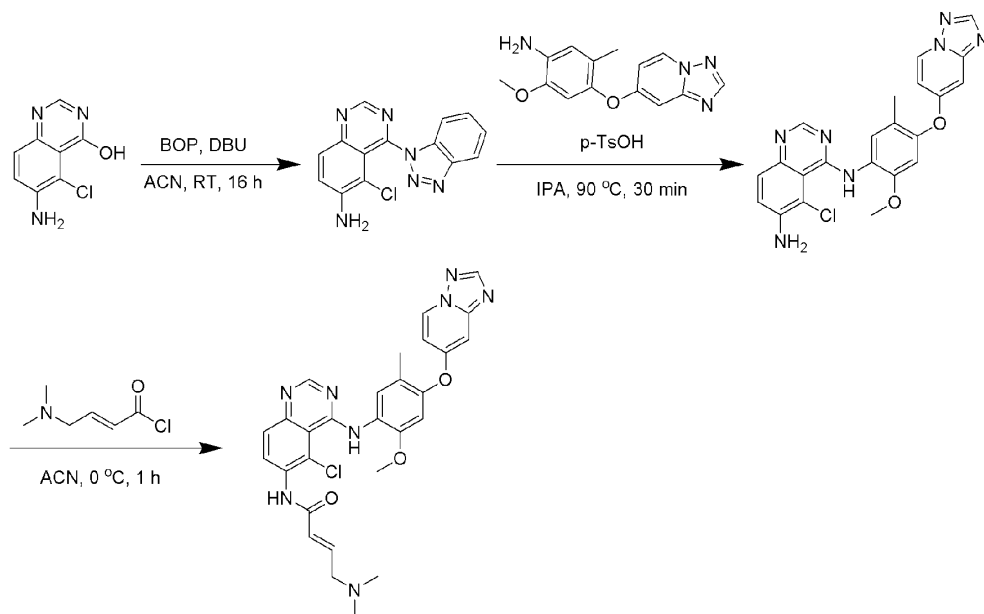
실시예	구조	화합물명	¹ H NMR, MS	수율 (%)	HPLC (min), 순도(%)
22		N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(4-보폴리노피페리딘-1-일)퀴나졸린-6-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.08 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.68 - 6.61 (m, 1H), 6.47 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.80 (m, 7H), 2.81 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 4H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 5H), 1.80-1.77 (m, 2H); MS (ESI): m/z 636 [M+H] ⁺	3	7.5, 98
23		N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-모폴리노퀴나졸린-6-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 8.80-8.77 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.39-6.32 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 3.95 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.10 (s, 3H); MS (ESI): m/z 553 [M+H] ⁺	1	10.16, 92
24		N-(4-((5-클로로-2-메톡시-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, HCl salt, Methanol-d ₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.13-8.11 (dd, J = 5.02 Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.08-7.06 (d, J = 8.35 Hz, 1H), 6.74-6.67 (m, 1H), 6.52-6.48 (dd, J = 16.94 Hz, 1H), 5.90-5.87 (dd, J = 10.23 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.87 (s, 3H); MS (ESI): m/z 478 [M+H] ⁺	11	10.10, 98
25		(E)-N-(4-((5-클로로-4-(3-플루오로페닐)시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 9.04 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.85-6.71 (m, 4H), 4.11 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.76 (s, 6H); MS (ESI): m/z 552 [M+H] ⁺	64	9.13, 99

[517]

[518] 제조예 7: (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-5-클로로퀴나졸린-6-일)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔아마이드 (실시예 26)의 제조

[519] [반응식 8]

[520]



[521] [단계 1] 4-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-5-클로로퀴나졸린-6-아민의 제
조

[522] 6-아미노-5-클로로퀴나졸린-4-올 (1.0 당량)을 아세트나이트릴 (0.1M)에 녹인 후, 벤조트리아졸-1일옥시트리스(다이메틸아미노)포스포니움 헥사플루오로포스페이트 (BOP, 3.0 당량), 1,8-다이아자바이사이클로[5,4,0]운데스-7-엔 (DBU, 4.0 당량)를 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하였고, 얻어진 갈색 오일의 목적 화합물은 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다 (수율: 15 %, MS (ESI): m/z 297 $[M+H]^+$).

[523] [단계 2] N⁴-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페
닐)-5-클로로퀴나졸린-4,6-다이아민의 제조

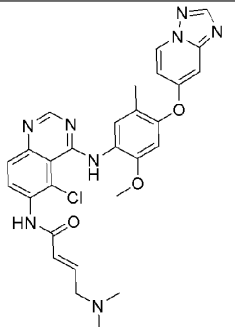
[524] 상기 단계 1에서 얻어진 4-(1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-5-클로로퀴나졸린-6-아민 (1.0 당량)과 제조예 1의 단계 2에서 얻어진 4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸아닐린 (1.0 당량)을 아이소프로판올 (0.1 M)에 녹인 후 90°C 에서 10분 동안 환류하고, 반응 혼합물에 p-TsOH (0.1 당량)를 첨가하여 90°C 에서 30분 동안 환류하였다. 반응 혼합물에 다이클로로메탄 (0.05 M), 소금물, 및 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하여 유기물을 추출한 후, 모아진 유기층은 Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거해준 뒤 여과하고 감압 농축하였다. 농축한 혼합물은 MPLC (다이클로로메탄:메탄올)로 정제한 후, prep-HPLC를 이용하여 정제를 진행하였다. Prep-HPLC를 통해 얻어낸 화합물을 모아 농축시킨 후 소금물을 첨가하여 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 후 생성된 고체를 여과한 후 건조하여 노란색 고체의 목적화합물을 수득하였다 (수율: 15 %, MS (ESI): m/z 448 $[M+H]^+$).

[525] [단계 3] (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-5-클로로퀴나졸린-6-일)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔아마이드의 제조

[526] 상기 단계 2에서 얻어진 N⁴-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-5-클로로퀴나졸린-4,6-다이아민 (1.0 당량)을 아세트나이트릴 (0.1 M)에 녹인 후 0°C로 냉각하고 (E)-4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일 클로라이드 (1.0 당량)를 첨가하여 0°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 다이클로로메탄 (0.05 M)과 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하여 유기물을 추출한 후, 모아진 유기층은 Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거해준 뒤 여과하고 감압 농축하였다. 농축한 혼합물은 prep-HPLC를 이용하여 정제하였고, 연노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다. (수율: 26 %, MS (ESI): m/z 559 [M+H]⁺).

[527]

[528] [표7]

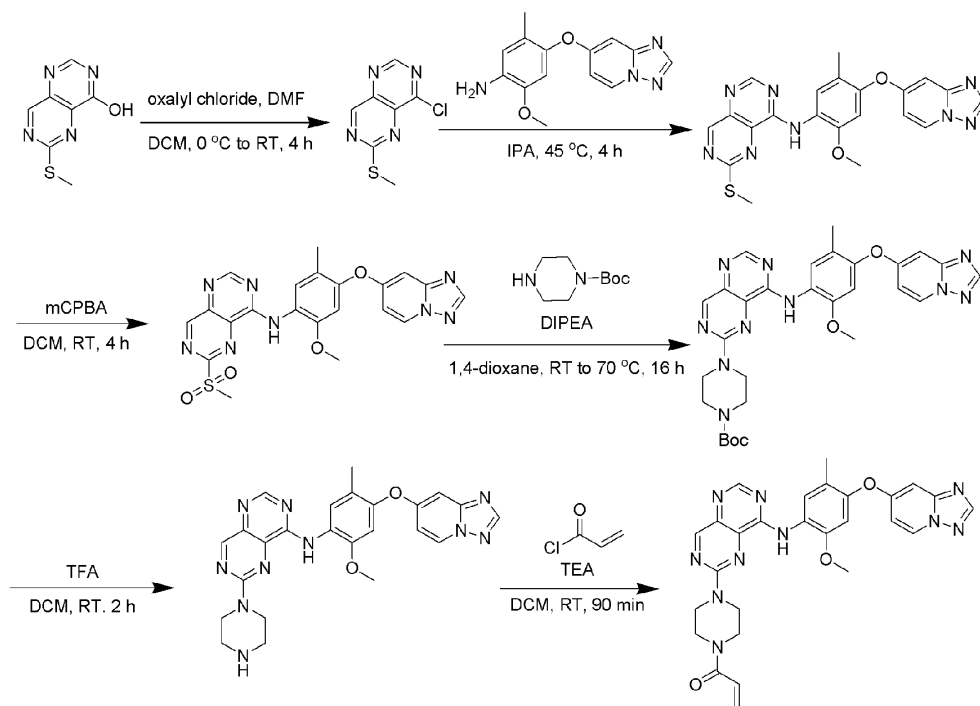
실시예	구조	화합물명	¹ H NMR, MS	수율 (%)	HPLC (min), 순도(%)
26		(E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-5-클로로퀴나졸린-6-일)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔아마이드	¹ H NMR (400 MHz, freebase, Me ₂ SO-d ₆) δ 8.74-8.73 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.67 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.74-2.65 (m, 6H), 2.17 (s, 3H); MS (ESI): m/z 559 [M+H] ⁺	17	7.74, 100

[529]

[530] 제조예 8: 1-(4-(8-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (실시예 27)의 제조

[531] [반응식 9]

[532]

[533] [단계 1] 8-클로로-2-(메틸싸이오)피리미도[5,4-d]피리미딘의 제조

[534] 6-(메틸싸이오)피리미도[5,4-d]피리미딘-4-올 (1.0 당량)과 DMF (1.6 당량)를 다이클로로메탄 (0.5 M)에 녹인 후, 0°C에서 옥살릴클로라이드 (2.0 당량)를 천천히 첨가해 주었다. 반응 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후, 얻어진 흰색 고체의 목적 화합물은 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다 (수율: 100%, MS (ESI): m/z 213 $[M+H]^+$).

[535] [단계 2] N-(4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-6-(메틸싸이오)피리미도[5,4-d]피리미딘-4-아민의 제조

[536] 상기 단계 1에서 얻어진 8-클로로-2-(메틸싸이오)피리미도[5,4-d]피리미딘 (1.0 당량)과 제조에 1의 단계 2에서 얻어진 4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸아닐린 (1.0 당량)을 아이소프로필알코올 (0.5M)에 녹인 후, 반응 혼합물을 45°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, MPLC로 정제하여 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 16%, MS (ESI): m/z 447 $[M+H]^+$).

[537] [단계 3] N-(4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-6-(메틸설포닐)피리미도[5,4-d]피리미딘-4-아민의 제조

[538] 상기 단계 2에서 얻어진 N-(4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-6-(메틸싸이오)피리미도[5,4-d]피리미딘-4-아민 (1.0 당량)을 다이클로로메탄 (0.06 M)에 녹인 후, 0°C에서 메타-클로로퍼옥시벤조산 (m-CPBA, 2.3 당량)를 천천히 첨가해 주었다. 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하고 DCM으로 유기물을 추출한

후, 모아진 유기층은 MgSO_4 를 이용해 남은 물을 제거해준 뒤 여과하고 감압 농축하였다. 얻어진 흰색 고체의 목적 화합물은 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다 (수율: 83%, MS (ESI): m/z 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[539] [단계 4] tert-부틸 4-(8-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조

[540] 상기 단계 3에서 얻어진 N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-6-(메틸설포닐)피리미도[5,4-d]피리미딘-4-아민 (1.0 당량)을 1,4-다이옥세인 (0.1 M)에 녹인 후, tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트 (1.7 당량)와 DIPEA (1.3 당량)를 첨가해 주었다. 반응 혼합물을 70°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하고 DCM으로 유기물을 추출한 후, 모아진 유기층은 MgSO_4 를 이용해 남은 물을 제거해준 뒤 여과하고 감압 농축하였다. 얻어진 갈색 액체의 목적 화합물은 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다 (수율: 100%, MS (ESI): m/z 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[541] [단계 5] N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-6-(피페라진-1-일)피리미도[5,4-d]피리미딘-4-아민의 제조

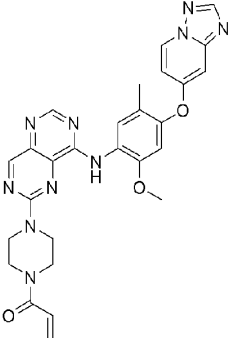
[542] 상기 단계 4에서 얻어진 tert-부틸 4-(8-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트 (1.0 당량)를 다이클로로메탄(0.06 M)에 녹인 후, 트라이플루오로아세트산 (40.0 당량)을 첨가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후, MPLC로 정제하여 주황색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 82%, MS (ESI): m/z 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[543] [단계 6] 1-(4-(8-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

[544] 상기 단계 5에서 얻어진 N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-6-(피페라진-1-일)피리미도[5,4-d]피리미딘-4-아민 (1.0 당량)을 DCM (0.04 M)에 녹인 후, 트라이에틸아민 (8.0 당량)을 첨가하고, 0°C 에서 아크릴로일 클로라이드 (1.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후, Prep-HPLC로 정제하여 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 29%, MS (ESI): m/z 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[545]

[546] [표8]

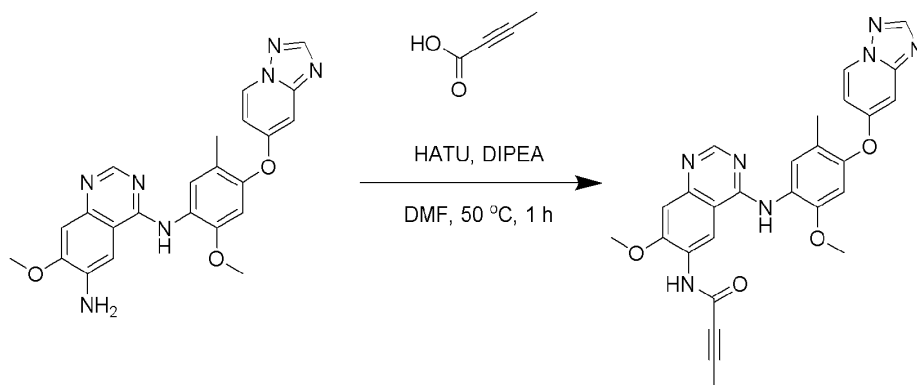
실시예	구조	화합물명	¹ H NMR, MS	수율 (%)	IIPLC (min), 순도 (%)
27		1-(4-(8-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)페리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, DMSO-d ₆) δ 9.47 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.76-5.73 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 7H), 3.77-3.73 (m, 4H); MS (ESI): m/z 539 [M+H] ⁺	29	11.19, 97

[547]

[548] 제조예 9: N-(4-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)부트-2-인아마이드 (실시예 28)의 제조

[549] [반응식 10]

[550]



[551] [단계 1] N-(4-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)부트-2-인아마이드의 제조

[552] 테트랄산 (3.0 당량)과 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H,1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트 (HATU, 3.0 당량)를 DMF (0.5 M)에 녹인 후, 50°C에서 30분 동안 교반하였다. 제조예 1의 단계 4에서 얻어진 N⁴-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4,6-다이아민 (1.0 당량)과 DIPEA (3.0 당량)를 반응 혼합물에 첨가한 후, 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 prep-HPLC를 이용하여 정제하였고 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 7 %, MS (ESI): m/z 510 [M+H]⁺).

[553]

[554] [표9]

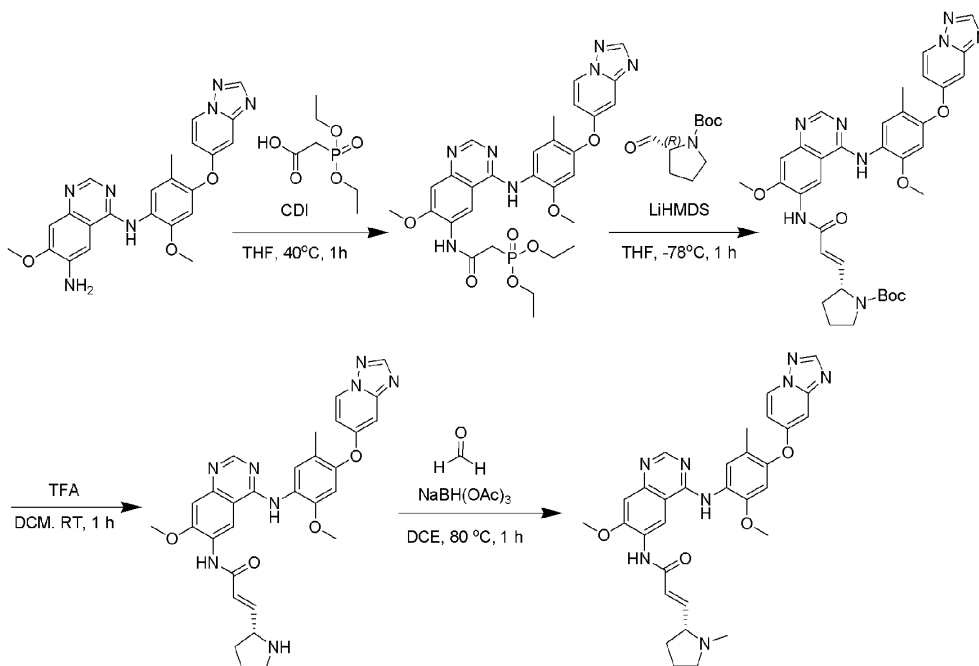
실시예	구조	화합물명	¹ H NMR, MS	수율 (%)	HPLC (min), 순도 (%)
28		N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)부트-2-인아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 8.86 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); MS (ESI): m/z 510 [M+H] ⁺	7	9.07, 97

[555]

[556] 제조예 10: (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드 (실시예 29)의 제조

[557] [반응식 11]

[558]



[559] [단계 1] 다이에틸 (2-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-2-옥소에틸)포스포네이트의 제조

[560] 2-(다이에톡스포스포릴)아세트산 (3.0 당량)과 1,1'-카보닐다이이미다졸 (CDI, 3.0 당량)를 테트라하이드로퓨란 (0.5 M)에 녹인 후, 40°C에서 30분 동안 교반하였다. 제조에 1의 단계 4에서 제조한 N⁴-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4,6-다이아민 (1.0 당량)을 혼합

물에 첨가한 후, 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 넣고 다이클로로메탄으로 유기물을 추출한 후, 모아진 유기층은 MgSO_4 를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 얻어진 노란색의 목적 화합물은 추가 정제 없이 다음 반응에 사용되었다 (수율: 100%, MS (ESI): m/z 622 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

- [561] [단계 2] tert-부틸 (R,E)-2-(3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조
- [562] 단계 1에서 얻어진 다이에틸 (2-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-2-옥소에틸)포스포네이트 (1.0 당량)를 테트라하이드로퓨란 (0.05 M)에 녹인 후, -78°C에서 리튬비스(트라이메틸실릴)아마이드 (LiHMDS , 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 후, tert-부틸 (R)-2-포르밀피롤리딘-1-카복실레이트 (3.3 당량)를 첨가하고, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 넣고 다이클로로메탄으로 유기물을 추출한 후, 모아진 유기층은 MgSO_4 를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 얻어진 노란색 고체의 목적 화합물은 추가 정제 없이 다음 반응에 사용되었다 (수율: 100%, MS (ESI): m/z 667 $[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [563] [단계 3] (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드의 제조
- [564] 단계 2에서 얻어진 화합물 tert-부틸 (R,E)-2-(3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.0 당량)을 다이클로로메탄 (0.1 M)에 녹인 후, TFA (60.0 당량)를 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후, MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 통해 정제하여 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 59%, MS (ESI): m/z 567 $[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [565] [단계 4] (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드의 제조
- [566] 단계 3에서 얻어진 (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드 (1.0 당량)와 37% 포름알데히드 (5.0 당량)를 1,2-다이크로롤에테인 (DCE, 0.1 M)에 녹인 후, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 트리아세톡시수소화붕소나트륨 (4.0 당량)을 첨가한 후, 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO_3 수용액과 다이클로로메탄을 넣고 유기물을 추출한 후, 모아진 유기층은 MgSO_4 를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 반응 혼합물은

MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 통해 정제하여 흰색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 33%, MS (ESI): m/z 581 $[M+H]^+$).

[567]

[568] 실시예 30 내지 37의 화합물의 제조

[569] 제조에 10과 유사한 방법으로 본 발명에 따른 실시예 30 내지 37의 화합물을 제조하였다.

[570]

[571] 실시예 29 내지 실시예 37 화합물의 화학구조식, 화합물명, 1H NMR, MS, 수율, HPLC 데이터, 및 순도는 하기 표 10에 정리하였다.

[572] [표10]

실시 예	구조	화합물명	1H NMR, MS	수율 (%)	HPLC (min), 순도(%)
29		(R,E)-N-(4-((4-(1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	1H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol- d_4) δ 9.16 (s, 1H), 8.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.99-6.87 (m, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.15-3.14 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.50-2.47 (m, 1H), 2.28-2.01 (m, 6H); MS (ESI): m/z 581 $[M+H]^+$	17	
30		(R,E)-N-(4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	1H NMR (400 MHz, HCl salt, Methanol- d_4) δ 9.29 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 4.19-4.09 (m, 4H), 3.84-3.78 (m, 4H), 3.26-3.24 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.31-2.03 (m, 3H); MS (ESI): m/z 578 $[M+H]^+$	80	9.27, 99
31		(R,E)-N-(4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	1H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol- d_4) δ 9.19 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.89-6.76 (m, 3H), 6.75-6.71 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 1H); MS (ESI): m/z 564 $[M+H]^+$	18	9.24, 99

[573]

32		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.21 (s, 1H), 8.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, J = 36.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 7.00-6.84 (m, 3H), 4.19-4.07 (m, 4H), 3.91 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 14.7, 7.5 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.31-2.04 (m, 3H); MS (ESI): m/z 601 [M+H] ⁺	37	7.46, 98
33		(R,E)-N-(4-((5-클로로-2-메톡시-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.15 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.09-6.78 (m, 1H), 6.92 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.14-4.12 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.52-2.49 (m, 1H), 2.33-2.12 (m, 2H); MS (ESI): m/z 561 [M+H] ⁺	15	8.10, 100
34		(R,E)-N-(8-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 553 [M+H] ⁺		

[574]

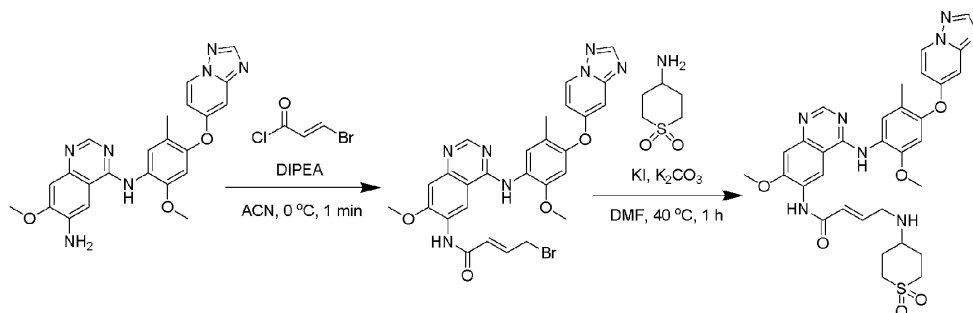
35		(E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(2-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 593 [M+H] ⁺		
36		(E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피페리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 595 [M+H] ⁺		
37		(S,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피페리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 581 [M+H] ⁺		

[575]

[576] 제조예 11: (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)아미노)부트-2-엔아마이드 (실시예 38)의 제조

[577] [반응식 12]

[578]



- [579] [단계 1] (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-4-브로모부트-2-엔아마이드의 제조
- [580] 제조예 1의 단계 4에서 제조한 N⁴-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4,6-다이아민 (1.0 당량)을 아세트 나이트릴 (0.2 M)에 녹인 후, (E)-3-브로모아크릴로일 클로라이드 (3.0 당량)와 DIPEA (4.0 당량)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1분 동안 반응한 후, 물을 첨가하고 에틸아세테이트 (EA)로 추출하였다. 모아진 유기층은 Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 얻어진 갈색 오일의 목적 화합물은 추가 정제 없이 다음 반응에 사용되었다 (수율: 100%, MS (ESI): m/z 590 [M+H]⁺).
- [581] [단계 2] (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)아미노)부트-2-엔아마이드의 제조
- [582] 단계 1에서 얻어진 (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-4-브로모부트-2-엔아마이드 (1.0 당량), KI (1.8 당량), 및 K₂CO₃ (2.3 당량)를 DMF (0.2 M)에 녹인 후, 40°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물은 prep-HPLC를 이용하여 정제하였고, 흰색 고체인 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 8%, MS (ESI): m/z 659 [M+H]⁺).
- [583]
- [584] 실시예 39 내지 40 화합물의 제조
- [585] 제조예 11과 유사한 방법으로 본 발명에 따른 실시예 39 내지 40의 화합물을 제조하였다.
- [586]
- [587] 실시예 38 내지 실시예 40 화합물의 화학구조식, 화합물명, ¹H NMR, MS, 수율, HPLC 데이터, 및 순도는 하기 표 11에 정리하였다.
- [588] [표11]

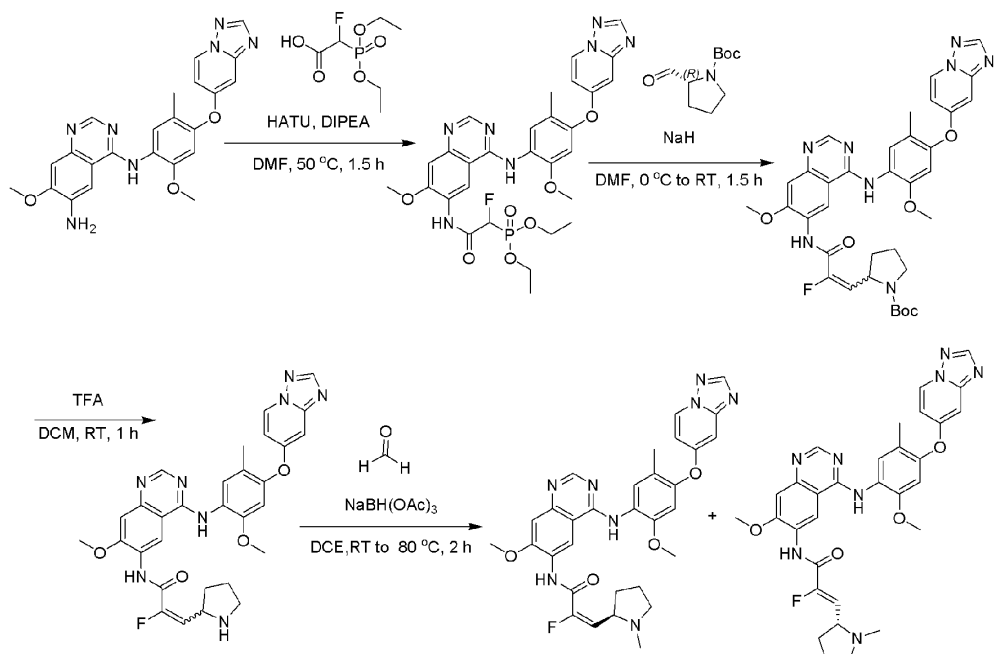
실시예	구조	화합물명	¹ H NMR, MS	수율 (%)	HPLC (min), 순도 (%)
38		(E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)아미노)부트-2-엔아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.18 (s, 1H), 8.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.77-6.71 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.93 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 4H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.15-2.12 (m, 2H), 2.09 (s, 3H); MS (ESI): m/z 659 [M+H] ⁺	8	7.29, 100
39		(E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-4-(5-하이드록시헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)부트-2-엔아마이드	MS (ESI): m/z 637 [M+H] ⁺		
40		(E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)부트-2-엔아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.18 (s, 1H), 8.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81-6.66 (m, 3H), 4.73-4.69 (m, 4H), 4.45-4.16 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 3.97 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.76 (s, 3H); MS (ESI): m/z 609 [M+H] ⁺	6	7.28, 100

[589]

[590] 제조예 12: (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드 (실시예 41) 및 (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드 (실시예 111)의 제조

[591] [반응식 13]

[592]



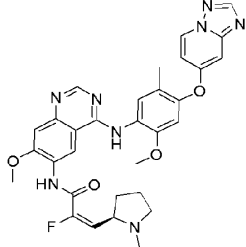
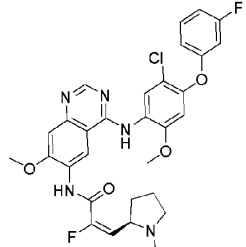
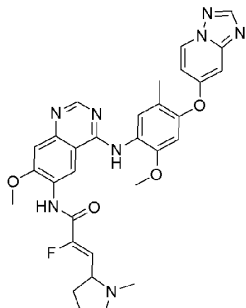
[593] [단계 1] 다이에틸 (2-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-1-플루오로-2-옥소에틸)포스포네이트의 제조

[594] 2-(다이에톡스포스포릴)-2-플루오로아세트산 (2.0 당량)과 HATU (3.0 당량)를 DMF (0.5 M)에 녹인 후, 50°C에서 30분 동안 교반하였다. 제조예 1의 단계 4에서 제조된 N⁴-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4,6-다이아민 (1.0 당량)과 DIPEA (3.0 당량)을 혼합물에 첨가한 후, 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 얼음물을 부어 고체를 형성한 후 필터하여 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 95%, MS (ESI): m/z 640 [M+H]⁺).

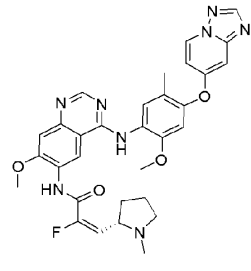
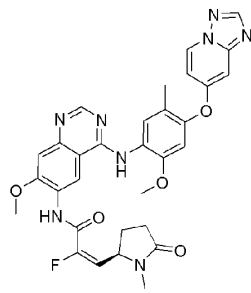
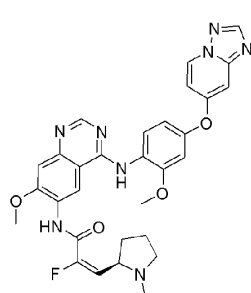
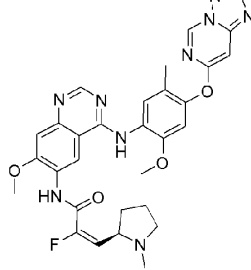
[595] [단계 2] tert-부틸 (R,E/Z)-2-(3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-2-플루오로-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조

[596] 단계 1에서 얻어진 다이에틸 (2-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-1-플루오로-2-옥소에틸)포스포네이트 (1.0 당량)를 DMF (0.5 M)에 녹인 후, NaH (1.5 당량)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 후, tert-부틸 (R)-2-포르밀피롤리딘-1-카복실레이트 (2.0 당량)를 첨가하여 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 얼음물을 부어 고체를 형성한 후 필터하여 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 85%, MS (ESI): m/z 685 [M+H]⁺).

- [597] [단계 3] (R,E/Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드의 제조
- [598] 단계 2에서 얻어진 tert-부틸 (R,E/Z)-2-(3-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-2-플루오로-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.0 당량)를 다이클로로메탄 (0.1 M)에 녹인 후, TFA (60.0 당량)을 첨가하여 상온에서 1시간 동안 교반한 후 농축하였다. 농축한 혼합물을 MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 이용해 정제하여 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 57%, MS (ESI): m/z 585 [M+H]⁺).
- [599] [단계 4] (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드 및 (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드의 제조
- [600] 단계 3에서 얻어진 (R,E/Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드 (1.0 당량)와 37% 포름알데하이드 (5.0 당량)를 DCE (0.1 M)에 녹인 후, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 트라이아세톡시 수소화붕소나트륨 (4.0 당량)을 첨가한 후, 80°C에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 NaHCO₃ 수용액과 다이클로로메탄을 첨가하여 유기물을 추출하고, MgSO₄를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 반응 혼합물은 MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 이용해 정제하여 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다
- [601] ((R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드: 수율: 39%, MS (ESI): m/z 599 [M+H]⁺, ((R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드: 수율: 9%, MS (ESI): m/z 599 [M+H]⁺).
- [602]
- [603] 실시예 42 내지 110 및 실시예 112 내지 143 화합물의 제조
- [604] 제조예 12와 유사한 방법으로 본 발명에 따른 실시예 42 내지 110 및 실시예 112 내지 143의 화합물을 제조하였다.
- [605]
- [606] 실시예 41 내지 실시예 143 화합물의 화학구조식, 화합물명, ¹H NMR, MS, 수율, HPLC 데이터, 및 순도는 하기 표 12에 정리하였다.
- [607] [표12]

실시예	구조	화합물명	¹ H NMR, MS	수율 (%)	HPLC (min), 순도 (%)
41		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.00 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.96 (s, 2H), 5.97-5.89 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.19-3.14 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 4H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 1H); MS (ESI): m/z 599 [M+H] ⁺	39	7.34, 100
42		(R,E)-N-(4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 8.94 (s, 1H), 8.50-8.47 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.97 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.86-6.77 (m, 2H), 6.76-6.70 (m, 1H), 6.08-5.99 (m, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 1H); MS (ESI): m/z 596 [M+H] ⁺	6	9.41, 98
43		(Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free base, Methanol-d ₄) δ 9.20 (s, 1H), 8.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.45-6.35 (m, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.87-3.84 (m, 4H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.39-2.21 (m, 5H), 2.11-2.05 (m, 1H); MS (ESI): m/z 599 [M+H] ⁺	59	7.28, 100

[608]

44		(S,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free base, DMSO-d ₆) δ 10.17 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.96-5.88 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.02-3.01 (m, 1H), 2.34-2.33 (m, 4H), 2.25-2.23 (m, 4H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.62-1.60 (m, 1H); MS (ESI): m/z 599 [M+H] ⁺	23	7.42, 99
45		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸-5-옥소피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 613 [M+H] ⁺		
46		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free, Methanol-d ₄) δ 8.98 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 22.7, 9.4 Hz, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.73-2.49 (m, 4H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 1H); MS (ESI): m/z 585 [M+H] ⁺	12	7.32, 96
47		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 9.46 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.98-5.90 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 4H), 2.40-2.22 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 1H); MS	4	7.11, 98

[609]

		딘-2-일)아크릴 아마이드	(ESI): m/z 600 [M+H] ⁺		
48		(R,Z)-N-(4- ((4-([1,2,4]트 라이아졸로 [1,5-c]피리미 딘-7-일옥시)- 2-메톡시-5-메 틸페닐)아미 노)-7-메톡시퀴 나졸린-6-일)- 2-플루오로-3- (1-메틸피롤리 딘-2-일)아크릴 아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 9.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.26-6.15 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); MS (ESI): m/z 600 [M+H] ⁺	2	6.98, 99
49		(R,E)-N-(4- ((4-([1,2,4]트 라이아졸로 [1,5-a]피리딘- 7-일옥시)-5-플 루오로-2-메톡 시페닐)아미 노)-7-메톡시퀴 나졸린-6-일)- 2-플루오로-3- (1-메틸피롤리 딘-2-일)아크릴 아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free, Methanol-d ₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 23.7, 9.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.04 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 4H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 1H); MS (ESI): m/z 603 [M+H] ⁺	17	7.43, 99
50		(R,Z)-N-(4- ((4-([1,2,4]트 라이아졸로 [1,5-a]피리딘- 7-일옥시)-5-플 루오로-2-메톡 시페닐)아미 노)-7-메톡시퀴 나졸린-6-일)- 2-플루오로-3- (1-메틸피롤리 딘-2-일)아크릴 아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free, Methanol-d ₄) δ 9.00 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41-8.28 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.18-7.09 (m, 2H), 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 35.5, 9.4 Hz, 1H), 4.63 4.53 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.42-2.30 (m, 4H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 603 [M+H] ⁺	6	7.36, 99

[610]

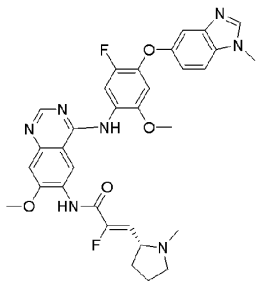
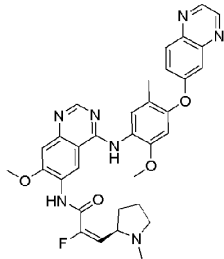
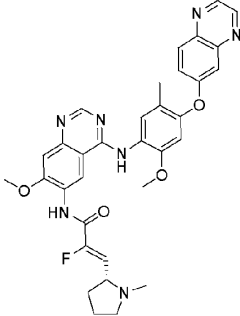
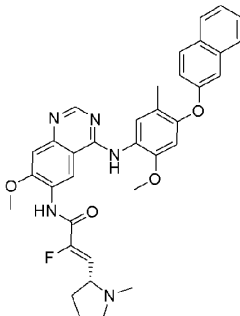
51		(R,E)-N-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.01 (s, 1H), 8.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.98-5.89 (m, 1H), 4.41 (s, 3H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.17-3.15 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.38-2.35 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 1H); MS (ESI): m/z 619 [M+H] ⁺	30	7.67, 100
52		(R,E)-N-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-에틸피롤리딘-2-일)-2-플루오로아크릴아마이드	¹ H NMR (400MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.20 (s, 1H), 8.83-8.81 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.88-6.87 (m, 1H), 6.15-6.10 (m, 1H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.53-3.52 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.42-1.38 (m, 3H); MS (ESI): m/z 613 [M+H] ⁺	25	7.63, 95
53		(R,E)-N-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 653 [M+H] ⁺		

[611]

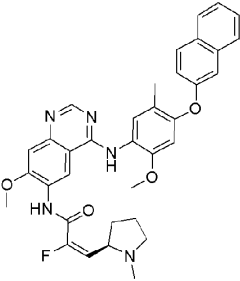
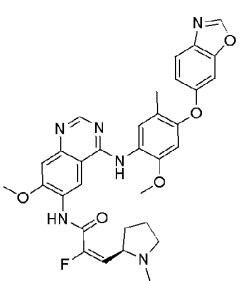
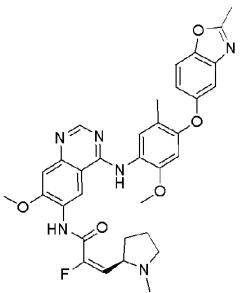
54		(R,Z)-N-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, HCl salt, Methanol-d ₄) δ 9.00 (s, 1H), 8.80-8.78 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.15-7.11 (m, 3H), 6.26-6.15 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 4H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.29 (brs, 3H); MS (ESI): m/z 653 [M+H] ⁺	78	8.00, 99
55		(R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free, Methanol-d ₄) δ 8.96 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.91 (dd, J = 23.5, 9.3 Hz, 1H), 4.13 4.03 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 4H), 2.32-2.20 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 1H); MS (ESI): m/z 612 [M+H] ⁺	19	6.89, 99
56		(R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.23 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.37 (dd, J = 32.0, 10.2 Hz, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.35-2.18 (m, 5H), 2.13-1.99 (m, 1H); MS (ESI): m/z 612 [M+H] ⁺	11	6.88, 98

57		(R,E)-2-플루오로-N-(4-((5-메톡시-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.27 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.09 (dd, J = 20.5, 9.8 Hz, 1H), 5.25-5.14 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 5H), 2.08-1.94 (m, 1H); MS (ESI): m/z 612 [M+H] ⁺	16	6.91, 97
58		(R,Z)-N-(4-((5-클로로-2-메톡시-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.23-9.16 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.42-6.32 (m, 1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.52-2.50 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H); MS (ESI): m/z 632 [M+H] ⁺	6	7.18, 99
59		(R,E)-N-(4-((5-클로로-2-메톡시-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.97-5.89 (m, 1H), 4.22 (brs, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.71 (s, 1H); MS (ESI): m/z 632 [M+H] ⁺	3	7.01, 97
60		(R,E)-2-플루오로-N-(4-((5-플루오로-2-메톡시-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.06 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 1H); MS (ESI): m/z 616 [M+H] ⁺	19	6.95, 100

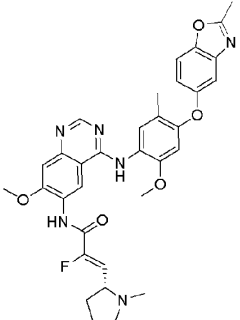
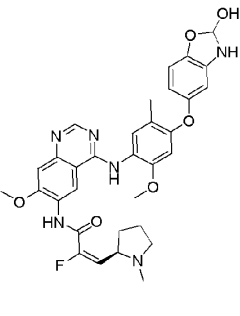
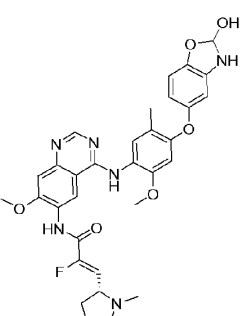
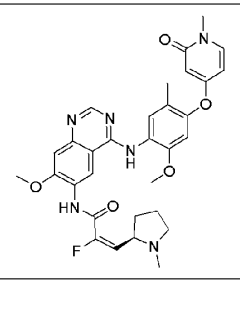
[613]

61		(R,Z)-2-플루오로-N-(4-((5-플루오로-2-메톡시-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)메틸)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 8.93 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.41-6.05 (m, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.81-3.73 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.50-2.46 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 1H); MS (ESI): m/z 616 [M+H] ⁺	3	6.81, 91
62		(R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(퀴놀린-6-일옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 610 [M+H] ⁺		
63		(R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(퀴놀린-6-일옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.82-8.78 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.37-6.26 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.55-3.54 (m, 1H), 2.97-2.95 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 1H); MS (ESI): m/z 610 [M+H] ⁺	12	8.17, 100
64		(R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(나프탈렌-2-일옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.14 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.40-6.29 (m, 1H), 4.48-4.47 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.51 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.26 (s, 3H)	12	10.3, 94

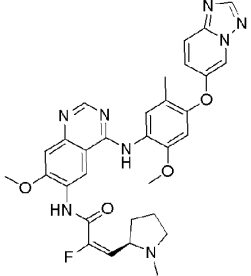
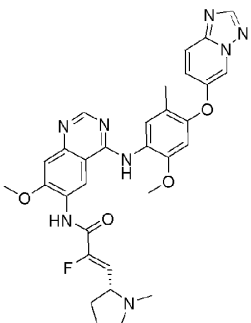
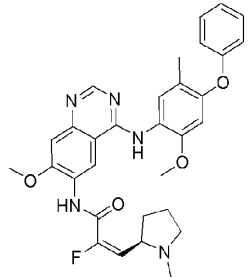
[614]

			3H), 2.03 (s, 1H); MS (ESI): m/z 608 [M+H] ⁺		
65		(R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(나프탈렌-2-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 8.96 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.00-5.93 (m, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.75 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.83 (s, 1H); MS (ESI): m/z 608 [M+H] ⁺	17	9.9, 97
66		(R,E)-N-(4-((4-(벤조[d]옥사졸-6-일)옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 599 [M+H] ⁺		
67		(R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((2-메틸벤조[d]옥사졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free base, Methanol-d ₄) δ 8.95 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.25-6.14 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.93-1.71 (m, 4H); MS (ESI): m/z 613 [M+H] ⁺	3	

[615]

68		(R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((2-메틸벤조[d]옥사졸-5-일)옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-2-메톡시페닐)-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드)피리딘-6-일)-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드)피리딘-6-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free base, Methanol-d ₄) δ 8.93 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.25-6.14 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.40 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.42-2.16 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.97-1.73 (m, 4H); MS (ESI): m/z 613 [M+H] ⁺	4	8.56, 89
69		(E)-2-플루오로-N-(4-((4-((2-하이드록시-2,3-다이하이드로벤조[d]옥사졸-5-일)옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.02 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70-6.61 (m, 1H), 6.12-6.02 (m, 1H), 5.24-5.15 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.31-2.14 (m, 5H), 2.05-1.92 (m, 1H); MS (ESI): m/z 617 [M+H] ⁺	5	7.93, 90
70		(Z)-2-플루오로-N-(4-((4-((2-하이드록시-2,3-다이하이드로벤조[d]옥사졸-5-일)옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 8.91 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.68-6.59 (m, 2H), 6.23 (dd, J = 34.3, 9.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 4H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 1H); MS (ESI): m/z 617 [M+H] ⁺	1	7.85, 90
71		(R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-4-일)옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-2-메톡시페닐)-3-((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.17 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.32 (dd, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 20.1, 9.8 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.24-5.15 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.85-3.78 (m, 4H), 3.27-3.22 (m, 1H)	9	7.27, 100

[616]

		피롤리딘-2-일) 아크릴아마이드	¹ H, 3.00 (s, 3H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H); MS (ESI): m/z 589 [M+H] ⁺		
72		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-6-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 8.97 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.94-5.86 (m, 1H), 4.10 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.14-3.12 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 4H), 1.90 (s, 2H), 1.31 (s, 1H); MS (ESI): m/z 599 [M+H] ⁺	15	7.51, 99
73		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-6-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.15 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.36 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.83 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.50 (s, 1H), 2.27 (s, 5H), 2.20 (s, 1H), 2.04 (s, 1H); MS (ESI): m/z 599 [M+H] ⁺	10	7.60, 100
74		(R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-페녹시페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 8.94 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.99-5.91 (m, 1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 1H); MS (ESI): 558 m/z [M+H] ⁺	23	9.23, 99

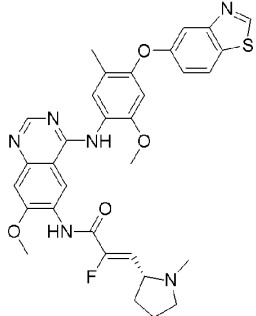
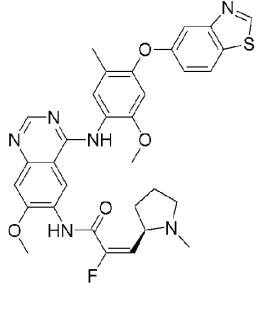
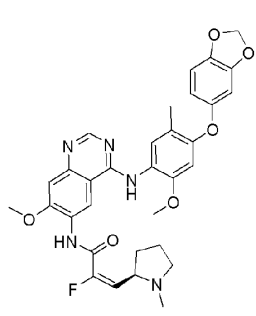
[617]

75		(R,E)-2-플루오로-N-(4-((4-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 598 [M+H] ⁺		
76		(R,Z)-2-플루오로-N-(4-((4-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 8.98 (s, 1H), 8.46-8.43 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.29-6.26 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 4H), 2.21-2.18 (m, 4H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 1H); MS (ESI): m/z 598 [M+H] ⁺	4	6.39, 100
77		(R,E)-2-플루오로-N-(4-((4-(이미다조[1,2-c]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 599 [M+H] ⁺		
78		(R,E)-N-(8-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-d]피리딘-2-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 571 [M+H] ⁺		

[618]

79		(R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.13 (s, 1H), 8.61-8.58 (m, 3H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.75-6.74 (m, 1H), 6.14-6.07 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 8H), 2.03-1.97 (m, 1H); MS (ESI): m/z 599 [M+H] ⁺	20	7.91, 100
80		(R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.07 (s, 1H), 8.60-8.58 (m, 3H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.75-6.74 (m, 1H), 6.41-6.31 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 10H), 2.07-2.02 (m, 1H); MS (ESI): m/z 599 [M+H] ⁺	6	7.82, 100
81		(R,E)-N-(4-((4-(벤조[d]싸이아졸-6-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₆) δ 9.19 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.92 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.43 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.92, 2.48 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.12 (dd, J = 20.2, 9.79 Hz, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 5H), 2.06-1.95 (m, 1H); MS (ESI): m/z 615 [M+H] ⁺	5	8.59, 99
82		(R,Z)-N-(4-((4-(벤조[d]싸이아졸-6-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₆) δ 9.15 (d, J = 3.55 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.91 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.43 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.94, 2.44 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.36 (dd, J = 35, 9.47 Hz, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.35-2.14 (m, 5H), 2.10-1.98 (m, 1H); MS (ESI):	5	8.57, 99

[619]

			m/z 615 [M+H] ⁺		
83		(R,Z)-N-(4-((4-(benzo[d]thiazol-5-yl)oxy)-2-methoxyphenyl)-7-methoxyquinazolin-6-yl)-2-fluoro-3-(1-methylpyrrolidin-2-yl)acrylamide	¹ H NMR (400 MHz, free base, Methanol-d ₄) δ 9.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.20-6.11 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.67-1.25 (m, 4H); MS (ESI): m/z 615 [M+H] ⁺	1	8.75, 78
84		(R,E)-N-(4-((4-(benzo[d]thiazol-5-yl)oxy)-2-methoxyphenyl)-7-methoxyquinazolin-6-yl)-2-fluoro-3-(1-methylpyrrolidin-2-yl)acrylamide	¹ H NMR (400 MHz, free base, Methanol-d ₄) δ 9.23 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.95-5.87 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.18 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.41-2.26 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.93-1.68 (m, 4H); MS (ESI): m/z 615 [M+H] ⁺	11	8.55, 89
85		(R,E)-N-(4-((4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)oxy)-2-methoxyphenyl)-7-methoxyquinazolin-6-yl)-2-fluoro-3-(1-methylpyrrolidin-2-yl)acrylamide	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.57 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.42, 2.40 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 20.2, 9.87 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.22-5.15 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 5H), 2.09-1.94 (m, 1H); MS (ESI): m/z 602 [M+H] ⁺	13	8.95, 96

[620]

86		(R,Z)-N-(4-((4-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.58 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.42, 2.44 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 32.4, 9.67 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.33-2.13 (m, 5H), 2.09-1.98 (m, 1H); MS (ESI): m/z 602 [M+H] ⁺	10	8.91, 97
87		(R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(퀴놀린-7-일옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free, Methanol-d ₄) δ 8.97 (s, 1H), 8.76 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.29 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.20 (dd, J = 35.4, 9.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.22-2.14 (m, 4H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 609 [M+H] ⁺	10	7.15, 97
88		(R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(퀴놀린-7-일옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free, Methanol-d ₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.76 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.51-7.39 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.91 (dd, J = 23.7, 9.2 Hz, 1H), 4.64-4.54 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.40-2.31 (m, 4H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 1H); MS (ESI): m/z 609 [M+H] ⁺	10	7.22, 99

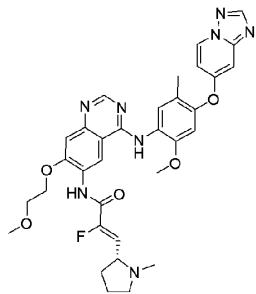
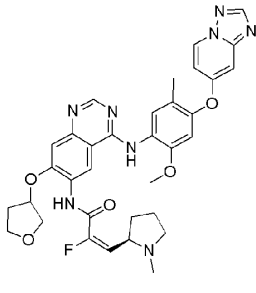
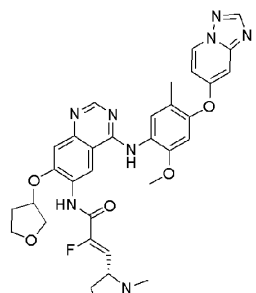
[621]

89		(R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 10.17-10.02 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 6.19-6.12 (m, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 10H), 1.95-1.83 (m, 1H) : MS (ESI): m/z 612 [M+H] ⁺	27	8.60, 100
90		(R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d ₆) δ 10.58 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 6.37-6.26 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 10H), 1.95-1.86 (m, 1H) : MS (ESI): m/z 612 [M+H] ⁺	23	8.62, 100
91		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 5.93-5.84 (m, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.17-3.15 (m, 1H), 2.40-2.37 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 1H); MS (ESI): m/z 569 [M+H] ⁺	25	7.19, 100

[622]

92		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₃) δ 9.03 (d, J = 2.09 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 7.48 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 9.06, 2.14 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 7.44, 1.92 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.38 (dd, J = 32, 9.96 Hz, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.33-2.14 (m, 5H), 2.10-1.99 (m, 1H); MS (ESI): m/z 569 [M+H] ⁺	2	7.35, 97
93		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 5.91 (dd, J = 23.6, 9.3 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 16.9, 7.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 4H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 2H); MS (ESI): m/z 613 [M+H] ⁺	36	7.61, 94
94		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free, Methanol-d ₄) δ 9.00 (s, 1H), 8.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 5.90 (dd, J = 23.5, 9.3 Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 17.7, 8.8 Hz, 1H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 4H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 1H); MS (ESI): m/z 643 [M+H] ⁺	19	7.52, 96

[623]

95		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 9.00 (s, 1H), 8.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 6.21 (dd, J = 35.4, 9.4 Hz, 1H), 4.66-4.54 (m, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 4H), 2.22-2.13 (m, 4H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 1H); MS (ESI): m/z 643 [M+H] ⁺	3	7.51, 98
96		(E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-((테트라하이드로피란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₆) δ 8.90 (d, J = 4.79 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 13.5, 2.59 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.91 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 20.8, 9.78 Hz, 1H), 5.34-5.32 (m, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 3H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.91 (sm 3H), 2.56-2.39 (m, 2H), 2.28-2.11 (m, 6H), 2.03-1.93 (m, 1H); MS (ESI): m/z 655 [M+H] ⁺	7	7.84, 99
97		(Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-((테트라하이드로피란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.74 (d, J = 7.48 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 7.50, 2.60 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.93 (d, J = 2.48 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 34.8, 9.51 Hz, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H); MS (ESI): m/z 655 [M+H] ⁺	2	7.82, 98

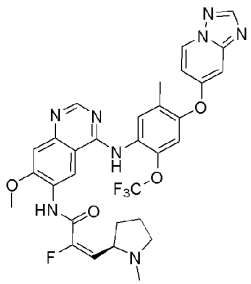
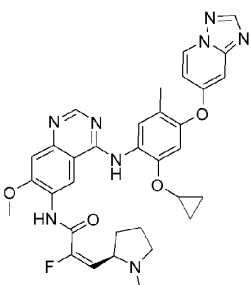
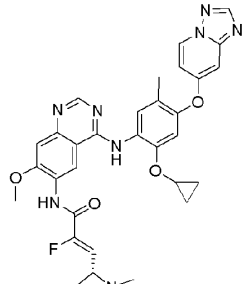
[624]

98		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(다이플루오로메톡시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free, Methanol-d ₄) δ 8.88 (s, 1H), 8.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.18 (t, J = 72.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.20 (dd, J = 35.2, 9.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.40-3.28 (m, 1H), 3.20-3.07 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 4H), 2.24-2.13 (m, 4H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H); MS (ESI): m/z 635 [M+H] ⁺	2	7.80, 96
99		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(다이플루오로메톡시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free, Methanol-d ₄) δ 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.18 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 5.92 (dd, J = 23.4, 9.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.00 (dd, J = 16.1, 7.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 4H), 2.29-2.17 (m, 4H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 1H); MS (ESI): m/z 635 [M+H] ⁺	12	7.86, 95
100		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(2-모폴리노에톡시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free base, Methanol-d ₄) δ 8.96 (s, 1H), 8.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.93-6.92 (m, 2H), 4.43 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.65-2.63 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.99-1.69 (m, 4H); MS (ESI): m/z 698 [M+H] ⁺	23	70(NMR)

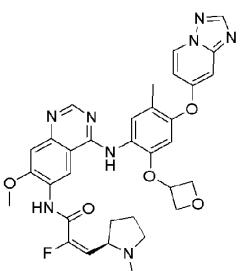
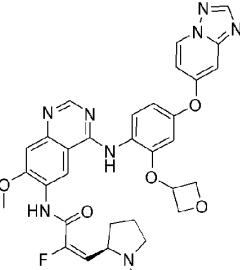
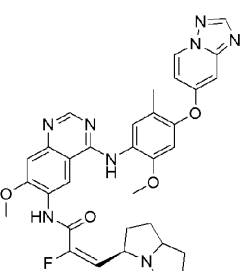
[625]

101		(R,Z)-N-(4-(((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(2-모폴리노에톡시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free base, Methanol-d ₄) δ 8.95 (s, 1H), 8.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 2H), 6.27-6.15 (m, 1H), 4.45 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.97 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 9.2 Hz, 4H), 2.42-2.40 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.94-1.92 (m, 4H); MS (ESI): m/z 698 [M+H] ⁺	21	7.02, 98
102		(R,E)-N-(4-(((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-플루오로퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 8.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.14-6.07 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.81-3.79 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 8H), 2.03-1.97 (m, 1H); MS (ESI): m/z 587 [M+H] ⁺	22	7.43, 100
103		(R,Z)-N-(4-(((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-플루오로퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 8.78-8.73 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.25-6.14 (m, 1H), 5.35-5.33 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.47-3.45 (m, 1H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.23-2.17 (m, 5H), 2.03-1.97 (m, 1H); MS (ESI): m/z 587 [M+H] ⁺	8	7.23, 100
104		(R,E)-N-(4-(((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free base, Methanol-d ₄) δ 9.22 (s, 1H), 8.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.15 - 6.05 (m, 1H), 5.23 - 5.14 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.10 - 4.06 (m, 2H), 3.85 -	8	7.84, 99

[626]

		피롤리딘-2-일) 아크릴아마이드	3.78 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.33 - 1.29 (m, 3H); MS (ESI): m/z 613 [M+H] ⁺		
105		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-메틸-2-(드라이플루오로메톡시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free, Methanol-d ₄) δ 9.04 (s, 1H), 8.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 22.4, 9.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 16.6, 8.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 1H); MS (ESI): m/z 653 [M+H] ⁺	10	8.09, 90
106		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-사이클로프로포кси-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.92 (d, J = 7.52 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 7.52, 2.50 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.39 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 20.16, 9.88 Hz, 1H), 5.23-5.17 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 5H), 2.05-1.95 (m, 1H), 0.77-0.64 (m, 4H); MS (ESI): m/z 625 [M+H] ⁺	9	7.91, 99
107		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-사이클로프로포кси-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.80 (d, J = 7.48 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 7.46, 2.60 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.64 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 32.0, 9.50 Hz, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 4H), 2.10-1.99 (m, 1H), 0.77-0.64 (m, 4H); MS (ESI):	2	7.82, 99

[627]

			m/z 625 [M+H] ⁺		
108		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-메틸-2-(옥세탄-3-일옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 611 [M+H] ⁺		
109		tert-부틸 (R,E)-2-(3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(옥세탄-3-일옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-2-플루오로-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트	¹ H NMR (400 MHz, free base, Methanol-d ₄) δ 8.87 (s, 1H), 8.51-8.40 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.95-5.91 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.98 (s, 1H), 3.86-3.60 (m, 4H), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.31 (s, 9H); MS (ESI): m/z 713 [M+H] ⁺	6	11.43, 85
110		(E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-((3R)-헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 625 [M+H] ⁺		

[628]

111		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA, DMSO-d ₆) δ 11.23 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.99-8.96 (m, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.53-6.45 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 5H), 1.95-1.91 (m, 1H); MS (ESI): m/z 599 [M+H] ⁺	9	7.26, 99
112		(S,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free base, Methanol-d ₄) δ 9.72 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.09-5.97 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.27-3.13 (m, 1H), 3.01-2.99 (m, 1H), 2.23-2.19 (m, 4H), 2.12-2.09 (m, 4H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.62-1.60 (m, 1H); MS (ESI): m/z 599 [M+H] ⁺	9	7.36, 100
113		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 688 [M+H] ⁺		
114		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 8.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.27-8.22 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.29 (dd, J = 33.1, 9.7 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 12.0 Hz, 4H), 4.15 (dd, J = 17.3,	1.35	7.05, 98

[629]

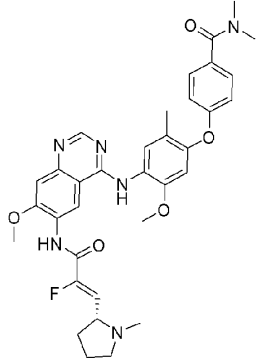
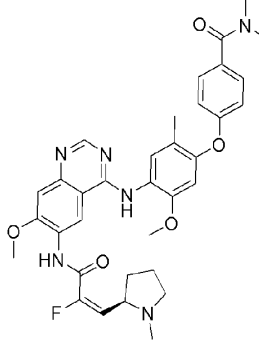
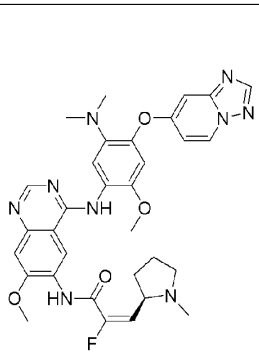
		6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	9.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 5H), 2.01 - 1.90 (m, 1H); MS (ESI): m/z 660 [M+H] ⁺		
115		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(4-모폴리노피페리딘-1-일)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 737 [M+H] ⁺		
116		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 666 [M+H] ⁺		

[630]

117		N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-퀴나졸린-6-일)아크릴아마이드	^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.62 - 6.44 (m, 2H), 5.90 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.58 (s, 3H), 4.29 - 4.25 (m, 4H), 3.94 - 3.89 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.16 (s, 3H); MS (ESI): m/z 565 [M+H] $^+$	1	
118		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(메틸아미노)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 598 [M+H] $^+$		
119		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-6-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 599 [M+H] $^+$		
120		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	^1H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol- d_4) δ 9.19 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.38 (dd, J = 33.0, 9.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 3H), 3.86 - 3.78 (m, 4H), 3.26 - 3.23 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.60 (t, J = 7.0 Hz, 3H);	2	7.78, 99

121		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 613 [M+H] ⁺		
122		(S,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 613 [M+H] ⁺		
123		(R,E)-N-(4-((4-(4-(다이메틸아미노)페녹시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.15 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.09 (dd, J = 20.0, 10.1 Hz, 1H), 5.23-5.13 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.20 (s, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 5H), 2.05-1.92 (m, 1H) ; MS (ESI) : m/z 601 [M+H] ⁺	24	7.23, 98
124		메틸 (R,E)-4-(4-((6-(2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아미도)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸페녹시)벤조에이트	MS (ESI): m/z 616 [M+H] ⁺		

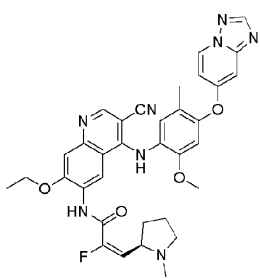
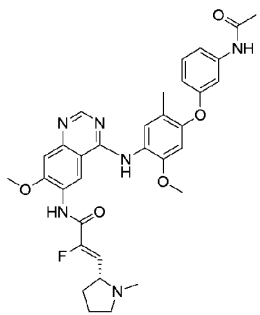
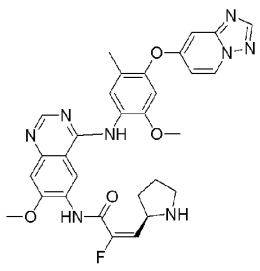
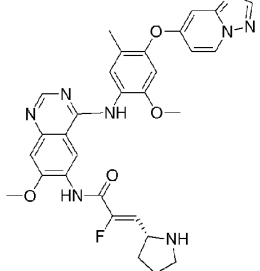
[632]

125		(R,Z)-4-(4-((6-(2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아미도)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸페녹시)-N,N-다이메틸벤즈아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.15 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.44-6.33 (m, 1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.82 (brs, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.28 (brs, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.54-2.46 (m, 1H), 2.33-2.17 (m, 5H), 2.10-2.01 (m, 1H); MS (ESI): m/z 629 [M+H] ⁺	5	8.05, 98
126		(R,E)-4-(4-((6-(2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아미도)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸페녹시)-N,N-다이메틸벤즈아마이드	¹ H NMR (400 MHz, Free, Methanol-d ₄) δ 8.75 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.96-5.88 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 4H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.71-1.69 (m, 1H); MS (ESI): m/z 629 [M+H] ⁺	5	8.03, 87
127		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-(다이메틸아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 8.98 (s, 1H), 8.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 22.6, 9.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.72 (s, 6H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 1H); MS (ESI): m/z 628 [M+H] ⁺	10	6.56, 100

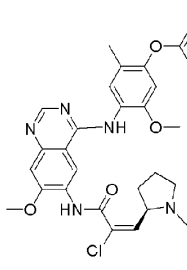
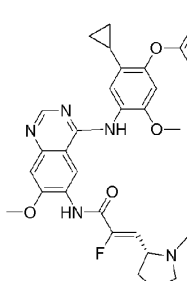
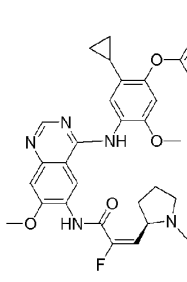
[633]

128		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 619 [M+H] ⁺		
129		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 633 [M+H] ⁺		
130		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-모폴리노퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 671 [M+H] ⁺		
131		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free base, Methanol-d ₄) δ 8.97 (s, 1H), 8.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.95-6.94 (m, 2H), 6.30-6.18 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.96-2.94 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.82-1.41 (m, 8H); MS (ESI): m/z 613 [M+H] ⁺	3	7.56, 90

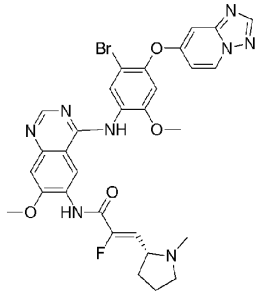
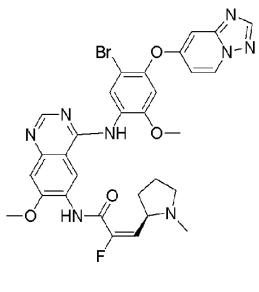
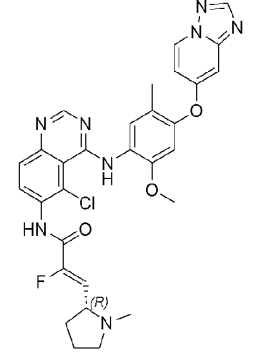
[634]

132		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-3-사이아노-7-에톡시퀴놀린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.17 (s, 1H), 8.75 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.09 (dd, J = 20.3, 10.1 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 18.5, 8.8 Hz, 1H), 4.46-4.36 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 4H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.61-2.48 (m, 1H), 2.32-2.15 (m, 5H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.59 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI): m/z 637 [M+H] ⁺	18	8.17, 99
133		(R,Z)-N-(4-((4-(3-아세트아미도페녹시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 8.80 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.31-7.30 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 6.67-6.64 (m, 2H), 6.39-6.28 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 8H), 2.04-1.88 (m, 1H); MS (ESI): m/z 615 [M+H] ⁺	1	8.10, 99
134		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA, Methanol-d ₄) δ 8.96 (s, 1H), 8.78 8.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.21-6.14 (m, 1H), 5.27-5.25 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.15-3.35 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 5H), 1.98-1.93 (m, 1H); MS (ESI): m/z 585 [M+H] ⁺	92	7.19, 100
135		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, free base, Methanol-d ₄) δ 9.09 (s, 1H), 8.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.49-6.41 (m, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 2H), 2.52-2.49 (m, 1H), 2.23-2.19	21	7.37, 100

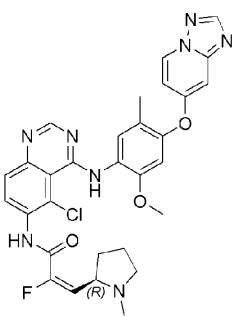
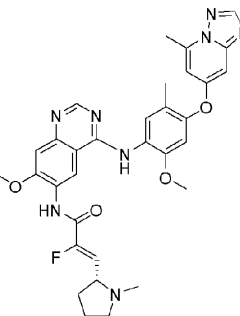
[635]

		아마이드	(m, 5H), 2.02-1.92 (m, 1H); MS (ESI): m/z 585 [M+H] ⁺		
136		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-클로로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₆) δ 9.23 (s, 1H), 8.80 (d, J = 7.47 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, J = 9.11 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.47, 2.56 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.87 (d, J = 2.42 Hz, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.87-3.79 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H); MS (ESI): m/z 615 [M+H] ⁺	21	7.49, 96
137		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-사이클로프로필-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.16 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.43-6.32 (m, 1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.81 (brs, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.52-2.50 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 0.87-0.82 (m, 2H), 0.67-0.65 (m, 2H); MS (ESI): m/z 625 [M+H] ⁺	1	7.70, 98
138		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-사이클로프로필-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, Free, Methanol-d ₄) δ 8.92 (s, 1H), 8.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 2H), 6.03-5.95 (m, 1H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 6H), 1.89-1.77 (m, 2H), 0.84-0.79 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H); MS (ESI): m/z 625 [M+H] ⁺	2	8.05, 91

[636]

139		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-브로모-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.37 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 7.52, 2.58 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.42 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 34.1, 9.66 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H); MS (ESI): m/z 663 [M+H] ⁺	7	7.73, 98
140		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-브로모-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.49 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 7.52, 2.57 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.50 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 20.9, 9.74 Hz, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 1H); MS (ESI): m/z 663 [M+H] ⁺	5	7.97, 99
141		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-5-클로로퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 8.81 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 32.1, 9.9 Hz, 1H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88-3.78 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.60-2.48 (m, 1H), 2.34-2.14 (m, 5H), 2.10-2.00 (m, 1H); MS (ESI): m/z 603 [M+H] ⁺	13	8.19, 98

[637]

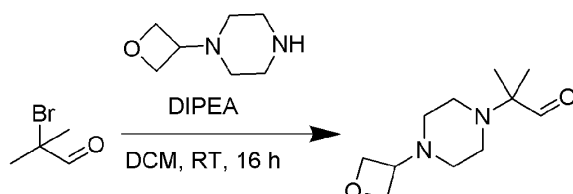
142		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-5-클로로퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt Methanol-d ₄) δ 8.82 (s, 1H), 8.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 19.9, 9.9 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 18.1, 9.2 Hz, 1H), 4.80-4.77 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.31-2.13 (m, 5H), 2.06-1.92 (m, 1H); MS (ESI): m/z 603 [M+H] ⁺	5	8.38, 96
143		(R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((5-메틸-1,2,4)트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	MS (ESI): m/z 613 [M+H] ⁺		

[638]

[639] 제조예 13: (Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-사이아노-4-메틸-4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)펜트-2-엔아마이드 (실시예 144)의 제조

[640] [반응식 14]

[641]

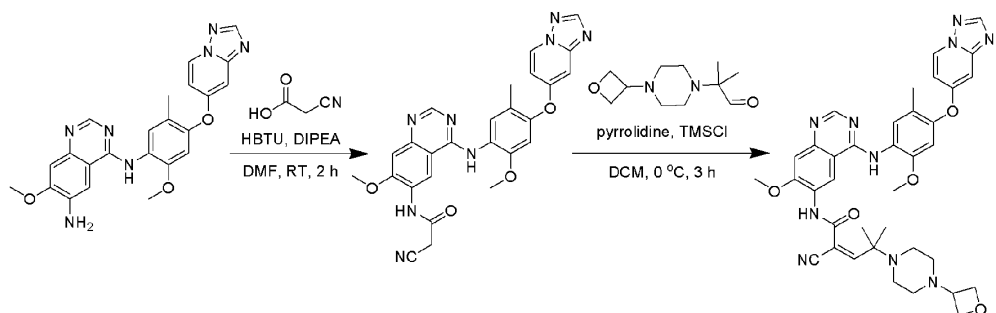


[642] [단계 A1] 2-메틸-2-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)프로파날의 제조

[643] 2-브로모-2-메틸프로파날 (2.0 당량)을 다이클로로메탄 (0.15 M)에 녹인 후, 0°C에서 1-(옥세탄-3-일)피페라진 (1.0 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물에 DIPEA (1.0 당량)를 첨가하고 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물과 다이클로로메탄을 첨가하여 유기물을 추출한 후, 모아진 유기층은 Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였고, 노란색 액체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 100 %, MS (ESI): m/z 213 [M+H]⁺).

[644] [반응식 15]

[645]



[646] [단계 B1] N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-사이아노아세트아마이드의 제조

[647] 사이아노아세트산 (2.0 당량), 2-(1H-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로니움늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU, 2.0 당량), DIPEA (3.0 당량)를 DMF (0.1 M)에 녹인 후, 제조예 1의 단계 4에서 얻어진 N⁴-(4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4,6-다이아민 (1.0 당량)을 첨가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 차가운 물에 반응 혼합물을 첨가하여 생성된 고체를 여과한 후 진공 건조하였고, 얻어진 노란색 고체의 목적 화합물은 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다 (수율: 100%, MS (ESI): m/z 511 [M+H]⁺).

[648] [단계 B2] (Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-사이아노-4-메틸-4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)펜트-2-엔아마이드의 제조

[649] 상기 단계 B1에서 얻어진 N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-사이아노아세트아마이드 (1.0 당량)와 상기 반응식 14의 단계 A1에서 얻어진 2-메틸-2-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)프로파날 (2.0 당량)을 다이클로로메탄(0.1 M)에 녹인 후, 0°C에서 피롤리딘 (6.0 당량), 클로로트라이메틸실란 (4.0 당량)을 첨가하여 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물과 소금물을 넣고 다이클로로메탄으로 유기물을 추출한 후, 모아진 유기층은 Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 반응 혼합물은 prep-HPLC를 통해 정제하였고, 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 68 %, MS (ESI): m/z 705 [M+H]⁺).

[650]

[651] 실시예 145 내지 146 화합물의 제조

[652] 제조예 13과 유사한 방법으로 본 발명에 따른 실시예 145 내지 146의 화합물을 제조하였다.

[653]

[654] 실시예 144 내지 실시예 146 화합물의 화학구조식, 화합물명, ¹H NMR, MS, 수율, HPLC 데이터, 및 순도는 하기 표 13에 정리하였다.

[655] [표13]

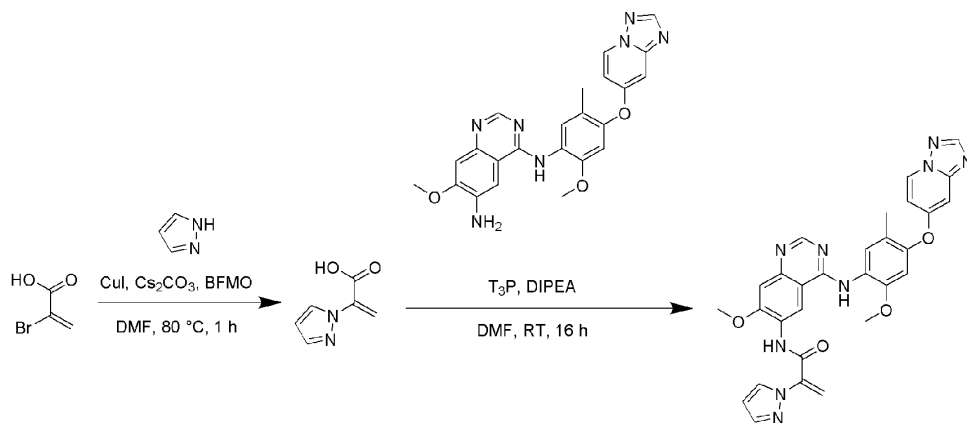
실시예	구조	화합물명	¹ H NMR, MS	수율 (%)	HPLC (min), 순도 (%)
144		(Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-사이아노-4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)펜트-2-엔아마이드	¹ H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.23 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.80-4.77 (m, 4H), 4.38-4.37 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (s, 8H), 1.30 (s, 6H); MS (ESI): m/z 705 [M+H] ⁺	68	8.16, 96
145		(E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-4-메틸-4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)펜트-2-엔아마이드	MS (ESI): m/z 698 [M+H] ⁺		
146		(E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-4,4-다이메틸펜트-2-엔아마이드	MS (ESI): m/z 572 [M+H] ⁺		

[656]

[657] 제조예 14: N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-(1H-피라졸-1-일)아크릴아마이드 (실시예 147)의 제조

[658] [반응식 16]

[659]

[660] [단계 1] 2-(1H-피라졸-1-일)아크릴산의 제조

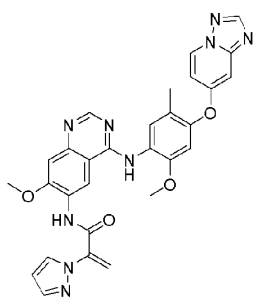
[661] 2-브로모아크릴산 (1.0 당량), 1H-피라졸 (1.5 당량), CuI (0.2 당량), Cs₂CO₃ (2.5 당량), 및 N¹,N²-비스(푸란-2-일메틸)옥살아마이드 (BFMO, 0.2 당량)를 DMSO (0.5 M)에 녹인 후, 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물과 소금물을 넣고 에틸아세테이트로 유기물을 추출한 후, 모아진 유기층은 Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 반응 혼합물은 MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 통해 정제하였고, 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 6%, MS (ESI): m/z 139 [M+H]⁺).

[662]

[663] [단계 2] N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-(1H-피라졸-1-일)아크릴아마이드의 제조

[664] 제조예 1의 단계 4에서 얻어진 N⁴-(4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4,6-다이아민 (1.0 당량)에 상기 제조예 14의 단계 1에서 제조한 2-(1H-피라졸-1-일)아크릴산 (2.0 당량), 프로필포스포산 (5.0 당량)을 DMF (0.01 M)에 녹인 후, DIPEA (1.0 당량)을 참가하고, 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 차가운 물에 반응 혼합물을 첨가하여 생성된 고체를 여과한 뒤 prep-HPLC를 통해 정제하였고, 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 4%, MS (ESI): m/z 564 [M+H]⁺).

[665] [표14]

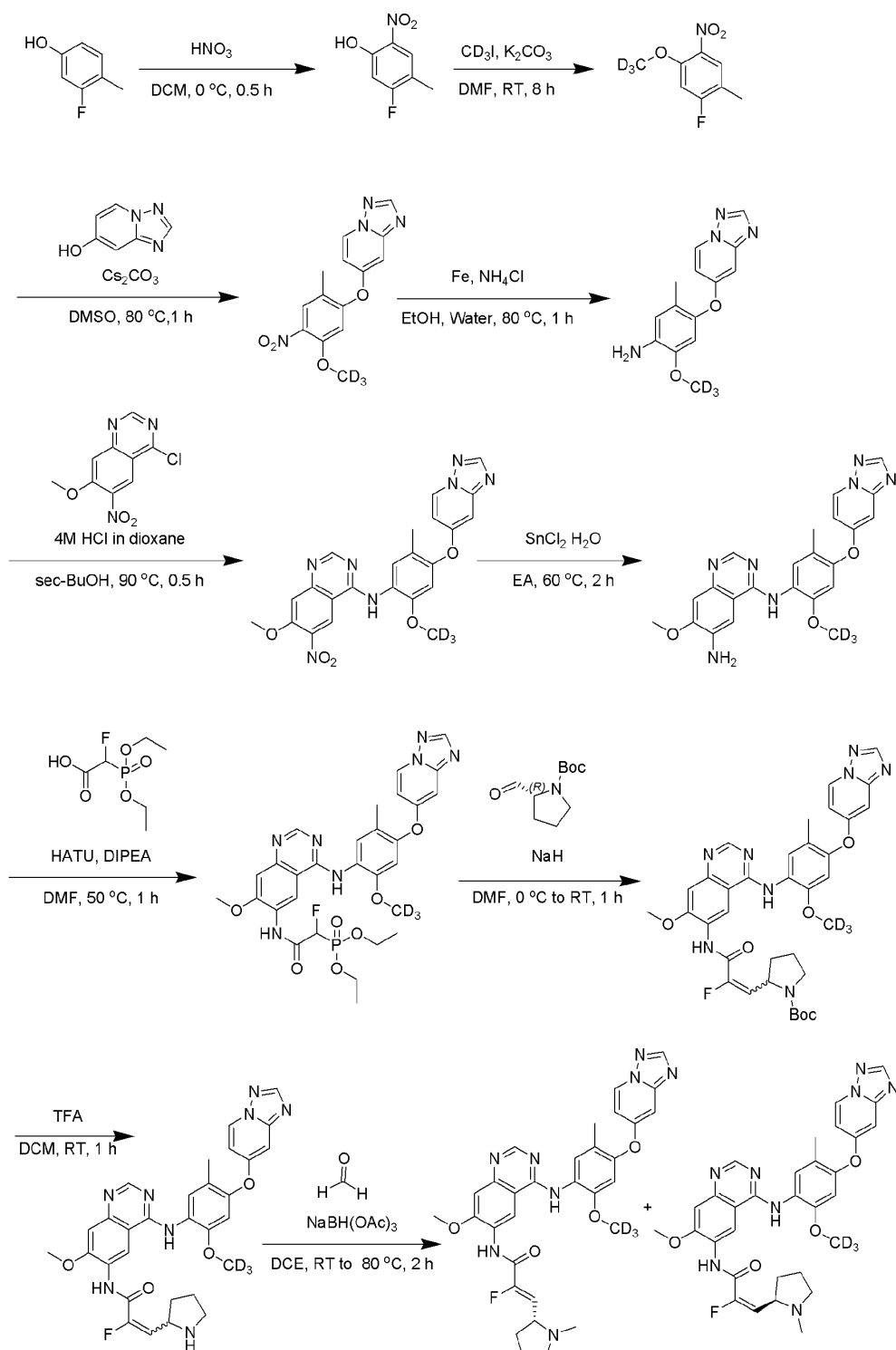
실시 예	구조	화합물명	¹ H NMR, MS	수율 (%)	HPLC (min), 순도(%)
147		N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-(III-피라졸-1-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 9.14 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.58-6.57 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); MS (ESI): m/z 564 [M+H] ⁺	4	9.71, 88

[666]

[667] 제조예 15 : (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d₃)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드 (실시예 149)와 (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d₃)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드 (실시예 150)의 제조

[668] [반응식 17]

[669]



[670]

[단계 1] 5-플루오로-4-메틸-2-나이트로페놀의 제조

- [671] 3-플루오로-4-메틸페놀 (1.0 당량)을 다이클로로메탄 (0.4 M)에 녹인 후, 0°C에서 70% 질산 (1.5 당량)을 첨가하고, 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 넣고 다이클로로메탄으로 유기물을 추출한 후, 모아진 유기층은 Na_2SO_4 를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 반응 혼합물은 MPLC (헥산:에틸아세테이트)를 통해 정제하였고, 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 63%).
- [672] [단계 2] 1-플루오로-5-(메톡시- d_3)-2-메틸-4-나이트로벤젠의 제조
- [673] 단계 1에서 제조한 5-플루오로-4-메틸-2-나이트로페놀 (1.0 당량)을 DMF (0.5 M)에 녹인 후, 아이오도메탄- d_3 (3.0 당량)과 K_2CO_3 (3.0 당량)를 첨가하고 상온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 NaHCO_3 수용액을 넣고 에틸아세테이트로 유기물을 추출한 후, 모아진 유기층은 Na_2SO_4 를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 반응 혼합물은 MPLC (헥산:에틸아세테이트)를 통해 정제하였고, 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 80%).
- [674] [단계 3] 7-(5-(메톡시- d_3)-2-메틸-4-나이트로페녹시)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘의 제조
- [675] 단계 2에서 제조한 1-플루오로-5-(메톡시- d_3)-2-메틸-4-나이트로벤젠 (1.0 당량)을 DMSO (0.25 M)에 녹인 후, [1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-올 (1.2 당량)과 Cs_2CO_3 (2.4 당량)를 첨가하고, 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 얼음물을 첨가하여 고체를 형성하고, 생성된 고체를 필터로 여과하였다. 얻어진 갈색 고체의 목적 화합물을 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다 (수율: 100%, MS (ESI): m/z 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [676] [단계 4] 4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시- d_3)-5-메틸아닐린의 제조
- [677] 단계 3에서 제조한 7-(5-(메톡시- d_3)-2-메틸-4-나이트로페녹시)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘 (1.0 당량)과 암모늄클로라이드 (0.45 당량), 철 (4.5 당량)을 에탄올:물=3:1 용액에 녹인 후, 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 셀라이트 필터를 통해 여과한 후 농축하였다. 얻어진 갈색 고체의 목적 화합물은 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다 (수율: 92%, MS (ESI): m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [678] [단계 5] N-(4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시- d_3)-5-메틸페닐)-7-메톡시-6-나이트로퀴나졸린-4-아민의 제조
- [679] 단계 4에서 제조한 4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시- d_3)-5-메틸아닐린 (1.0 당량)과 4-클로로-7-메톡시-6-나이트로퀴나졸린 (1.0 당량)을 sec-BuOH (0.25 M)에 녹인 후, 1,4-다이옥세인에 녹여져 있는 4M HCl (0.2 당량)을 첨가하여 90°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올과 에터를 첨가한 후, 필터를 통해 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 65%, MS (ESI): m/z 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

- [680] [단계 6] N⁴-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d₃)-5-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4,6-다이아민의 제조
- [681] 단계 5에서 제조한 N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d₃)-5-메틸페닐)-7-메톡시-6-나이트로퀴나졸린-4-아민 (1.0 당량)과 SnCl₂·2H₂O (6.0 당량)을 에틸아세테이트 (0.1 M)에 녹인 후, 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 암모니아 수용액을 첨가한 다음 농축하였다. 반응 혼합물은 MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 이용해 정제하였고, 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 64%, MS (ESI): m/z 447 [M+H]⁺).
- [682] [단계 7] 다이에틸(2-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d₃)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-1-플루오로-2-옥소에틸)포스포네이트의 제조
- [683] 2-(다이에톡시포스포릴)-2-플루오로아세트산 (2.0 당량)과 HATU (3.0 당량)를 DMF (0.5 M)에 녹인 후, 50°C에서 30분 동안 교반하였다. 단계 6에서 제조한 N⁴-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d₃)-5-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4,6-다이아민 (1.0 당량)과 DIPEA (3.0 당량)를 혼합물에 첨가한 후, 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 얼음물을 넣어 고체를 형성한 후, 필터하여 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 100%, MS (ESI): m/z 643 [M+H]⁺).
- [684] [단계 8] tert-부틸 (R,E/Z)-2-(3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d₃)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-2-플루오로-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조
- [685] 단계 7에서 얻어진 다이에틸(2-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d₃)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-1-플루오로-2-옥소에틸)포스포네이트 (1.0 당량)를 DMF (0.5 M)에 녹인 후, tert-부틸 (R)-2-포르밀피롤리딘-1-카복실레이트 (1.5 당량)와 MgSO₄ (1.5 당량)를 0°C에서 첨가한 후, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 넣고 다이클로로메탄으로 유기물을 추출한 후, 모아진 유기층은 Na₂SO₄를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 얻어진 갈색 고체의 목적 화합물은 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다 (수율: 100%, MS (ESI): m/z 688 [M+H]⁺).
- [686] [단계 9] (R,E/Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d₃)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드의 제조
- [687] 단계 8에서 얻어진 tert-부틸 (R,E/Z)-2-(3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d₃)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-2-플루오로-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.0 당량)를 다이클로로메탄 (0.1 M)에 녹인 후, TFA (20.0 당량)를 첨가하여 상온에서 1시간 동안 교반한 후 농축하였다. 농축한 혼합물을 MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를

이용해 정제하여 갈색 액체의 목적 화합물을 수득하였다 (수율: 100%, MS (ESI): m/z 588 $[M+H]^+$).

[688] [단계 10] (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시- d_3)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드 및 (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시- d_3)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드의 제조

[689] 단계 9에서 얻어진 (R,E/Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시- d_3)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드 (1.0 당량)와 37% 포름알데하이드 (5.0 당량)를 DCE (0.2 M)에 녹인 후, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 트라이아세톡시 수소화붕소나트륨 (4.0 당량)을 첨가한 후, 80°C에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 NaHCO_3 수용액과 다이클로로메탄을 첨가하여 유기물을 추출하고, MgSO_4 를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 반응 혼합물은 MPLC (다이클로로메탄:메탄올)를 이용해 정제하여 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 ((R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시- d_3)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드 - 수율: 11%, MS (ESI): m/z 602 $[M+H]^+$, ((R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시- d_3)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드 - 수율: 4%, MS (ESI): m/z 602 $[M+H]^+$).

[690]

[691] 실시예 148, 151, 및 152 화합물의 제조

[692] 제조예 15와 유사한 방법으로 본 발명에 따른 실시예 148, 151, 및 152의 화합물을 제조하였다.

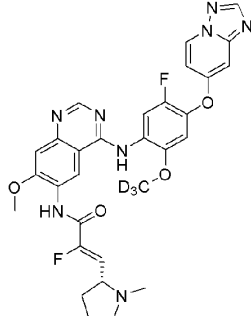
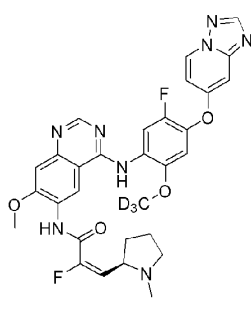
[693]

[694] 실시예 148 내지 실시예 152 화합물의 화학구조식, 화합물명, ^1H NMR, MS, 수율, HPLC 데이터, 및 순도는 하기 표 15에 정리하였다.

[695] [표15]

실시예	구조	화합물명	¹ H NMR, MS	수율 (%)	HPLC (min), 순도(%)
148		(R,E)-N-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d ₃)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 9.03 (s, 1H), 8.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 3H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.83 (m, 3H), 2.42 - 2.38 (m, 1H), 2.21 - 2.01 (m, 6H); MS (ESI): m/z 584 [M+H] ⁺	4	9.74, 100
149		(R,Z)-N-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d ₃)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, Free, DMSO-d ₆) δ 9.71 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.16 - 5.90 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 5H), 2.10 (s, 3H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 2H); MS (ESI): m/z 602 [M+H] ⁺	4	93*
150		(R,E)-N-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d ₃)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, Free, DMSO-d ₆) δ 10.15 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.57 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.04 - 5.84 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.07 (s, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 3H), 2.10 (s, 5H), 1.78 (s, 2H), 1.60 (s, 2H); MS (ESI): m/z 602 [M+H] ⁺	11	89*

[696]

151		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-(메톡시- d_3)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	^1H NMR (400 MHz, Free, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 8.90-8.84 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.32-6.20 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 4H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 1H); MS (ESI): m/z 606 $[\text{MH}]^+$	5	7.55, 97
152		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-(메톡시- d_3)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	^1H NMR (400 MHz, Free, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 8.90-8.84 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.32-6.20 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 4H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 1H); MS (ESI): m/z 606 $[\text{MH}]^+$	5	7.55, 97

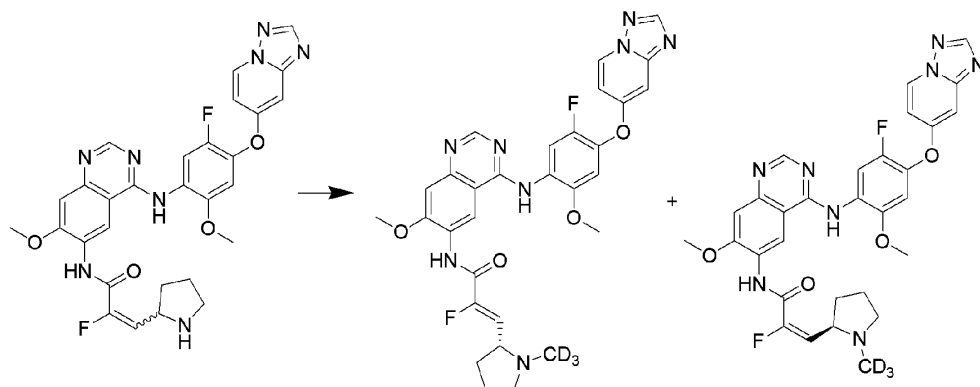
[697] (*: 마지막 열에 기재된 수치 우측에 "*"이 표시된 경우, 그 수치는 NMR 순도를 의미함)

[698]

[699] 제조예 16: (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-(메틸- d_3)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드 (실시예 155)와 (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-(메틸- d_3)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드(실시예 157)의 제조

[700] [반응식 18]

[701]



[702] 제조예 12와 유사한 방법으로 제조하여 얻어진 (R,E/Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나

졸린-6-일)-2-플루오로-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드 (1.0 당량)와 K_2CO_3 (1.0 당량)을 ACN (0.13 M)에 녹인 후, ACN (0.5 M)에 녹인 아이오도메테인- d_3 (1.0 당량)을 0°C에서 첨가하고, 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물과 에틸아세테이트를 첨가하여 유기물을 추출하고, $MgSO_4$ 를 이용해 남은 물을 제거하고 농축하였다. 반응 혼합물은 prep-HPLC를 이용해 정제하여 노란색 고체의 목적 화합물을 수득하였다 ((R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-(메틸- d_3)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드 - 수율: 1%, MS (ESI): m/z 606 $[M+H]^+$, (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-(메틸- d_3)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드 - 수율: 1%, MS (ESI): m/z 606 $[M+H]^+$).

[703]

[704] 실시예 153, 154, 및 156 화합물의 제조

[705] 제조예 16과 유사한 방법으로 본 발명에 따른 실시예 153, 154 및 156의 화합물을 제조하였다.

[706]

[707] 실시예 153 내지 실시예 157 화합물의 화학구조식, 화합물명, 1H NMR, MS, 수율, HPLC 데이터, 및 순도는 하기 표 16에 정리하였다.

[708] [표16]

실시예	구조	화합물명	¹ H NMR, MS	수율 (%)	HPLC (min), 순도(%)
153		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-(메틸-d ₃)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400MHz, Free form, MeOH-d ₄) δ 9.03 (s, 1H), 8.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.94 - 6.84 (m, 1H), 6.62 - 6.53 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.06 - 3.04 (m, 1H), 2.45 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 4H), 1.95 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H); MS (ESI) : m/z 584 [M+1] ⁺	10	93*
154		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-(메틸-d ₃)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.96 (s, 1H), 8.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 34.6, 9.5 Hz, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 1H); MS (ESI): m/z 602 [M+H] ⁺	10	7.65, 90
155		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-(메틸-d ₃)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 8.98 (s, 1H), 8.78 (d, J = 6.91 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34-8.31 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.29 (dd, J = 33.9, 9.58 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.99-3.91 (m, 4H), 3.49-3.43 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H); MS (ESI): m/z 606 [M+H] ⁺	1	7.70, 99

[709]

156		(R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-(메틸-d ₃)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400MHz, TFA salt, Methanol-d ₄) δ 9.21 (s, 1H), 8.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.45-6.37 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.89-3.84 (m, 4H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.53-2.52 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.19-2.01 (m, 1H); MS (ESI): m/z 622 [M+H] ⁺	11	100*
157		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-(메틸-d ₃)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드	¹ H NMR (400 MHz, FA salt, Methanol-d ₄) δ 8.98 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.32 (s, 2H), 8.23 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.04 (d, J = 2.08 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 9.68, 22 Hz, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H); MS (ESI): m/z 606 [M+H] ⁺	1	7.76, 98

[710] (*: 마지막 열에 기재된 수치 우측에 "*"이 표시된 경우, 그 수치는 NMR 순도를 의미함)

[711]

[712] <실험예>

[713] 앞서 제조한 실시예 화합물들을 아래 실험을 통해 평가하였다.

[714]

[715] 실험예 1. HER2 효소 억제 활성 평가

[716] HER2에 대한 biochemical kinase assay는 Reaction Biology Corp (미국, 샌디에고)를 통해 진행하였다. 실시예 화합물은 HER2 효소에 대해 ATP (10μM) 조건에서 10 μM로부터 3-fold씩 희석하여 10-dose로 IC₅₀를 측정하였고, 그 결과는 아래 표 17과 같다.

[717] [표17]

실시예 화합물	HER2	실시예 화합물	HER2
2	A	42	A
8	A	50	A
25	A	54	A
29	A	92	A
30	A	111	A
33	A	128	A

- [718] (A: $IC_{50} \leq 50$ nM, B: 50 nM $< IC_{50} \leq 100$ nM, C: 100 nM $< IC_{50} \leq 500$ nM, D: 500 nM $< IC_{50}$)
- [719]
- [720] 실험예 2. BT-474 및 N-87 세포 증식 억제 활성 평가
- [721] BT-474 암세포는 20% FBS를 넣은 RPMI-1640 배지를 사용하였다. BT-474 암세포에 실시예 화합물을 처리하기 48 시간 전에, 5000개 세포를 white clear bottom 96 well plate (Corning)의 웰 (well)마다 분주해 놓았다. 실시예 화합물을 다이메틸설폭사이드에 희석시켜 (3배씩 희석, 총 11개 농도) 최종농도가 0.2 nM 내지 10 μ M이 되도록 1 μ l씩 주입하였다. 살아있는 세포의 측정은 실시예 화합물 처리 후 일정 시간 (120 시간) 뒤에 CellTiter-Glo cell viability reagent (Promega)를 사용하여 상온에서 10분 보관한 후에, 판독기 (SynergyNeo, Biotek)를 이용하여 발광 강도를 측정하였다. 각 시험은 세 번씩 반복하였다.
- [722] N-87 암세포는 10% FBS를 넣은 RPMI-1640 배지를 사용하였다. N-87 암세포에 실시예 화합물을 처리하기 24 시간 전에, 5000개 세포를 white clear bottom 96 well plate (Corning)의 웰 (well)마다 분주해 놓았다. 실시예 화합물을 다이메틸설폭사이드에 희석시켜 (5배씩 희석, 총 11개 농도) 최종농도가 0.5 pM 내지 5 μ M이 되도록 0.5 μ l씩 주입하였다. 살아있는 세포의 측정은 실시예 화합물 처리 후 72시간 뒤에 CellTiter-Glo cell viability reagent (Promega)를 사용하여 상온에서 10분 보관한 후에, 판독기 (SynergyNeo, Biotek)를 이용하여 발광 강도를 측정하였다.
- [723] 결과값은 대조군과 비교한 세포성장비율 (%)로 산출하였다. GraphPad Prism version 8.0 프로그램을 사용하여 그래프를 그리고 GI_{50} 값을 계산하였으며, 그 결과는 아래 표 18과 같다.
- [724] [표18]

실시예 화합물	GI ₅₀		실시예 화합물	GI ₅₀		실시예 화합물	GI ₅₀	
	BT-474	N-87		BT-474	N-87		BT-474	N-87
1	A	A	51	A	A	102	A	-
2	A	A	52	A	A	103	A	-
3	A	A	54	A	-	104	A	A
4	C	-	55	A	A	105	D	-
5	A	A	56	A	-	106	A	-
6	A	A	57	A	-	107	A	-
7	A	A	58	A	-	109	D	-
8	A	A	59	A	-	111	A	A
9	B	A	60	A	-	112	A	-
10	C	-	61	A	-	114	A	-
11	A	-	63	A	-	120	A	-
14	A	-	64	A	-	123	B	-
15	A	A	65	A	-	125	B	-
16	A	A	68	A	-	126	C	-
18	A	-	70	A	-	127	C	-
19	A	-	71	A	-	128	A	A
21	C	-	72	A	-	131	A	-
22	B	-	73	A	-	132	C	-
23	D	-	74	A	A	133	A	-
24	A	A	76	A	A	134	A	A
25	A	A	79	A	-	135	A	-
26	A	-	80	A	-	136	A	A
27	A	-	81	A	-	137	B	-
28	A	-	82	A	-	139	A	-
29	A	A	84	A	-	140	A	-
30	A	A	85	A	-	141	A	-
31	A	A	86	A	-	144	D	-
32	A	A	87	A	-	147	C	-
33	A	A	88	A	-	148	A	-
38	A	-	89	A	-	149	A	-
40	A	-	90	A	-	150	A	-
41	A	A	91	A	A	151	A	-
42	A	A	92	A	-	152	A	-
43	A	-	93	A	A	153	A	-
44	A	-	94	A	-	154	A	-
46	A	A	95	A	A	155	A	-
47	A	-	97	A	-	156	A	-
48	A	-	98	A	-	157	A	-
49	A	-	99	A	-			
50	A	A	101	A	-			

[725] (A: $GI_{50} \leq 50$ nM, B: 50 nM $< GI_{50} \leq 100$ nM, C: 100 nM $< GI_{50} \leq 500$ nM, D: 500 nM $< GI_{50}$)

[726]

[727] 실험예 3. 형질도입된 Ba/F3 세포 증식 억제 활성 평가

[728] 형질 도입된 Ba/F3 세포는 10% 소태아혈청 (FBS)을 넣은 배지 (RPMI-1640)에 1 μ g/ml 푸로마이신 (puromycin, Invitrogen)을 추가하여 배양하였다. Ba/F3 HER2 WT 세포는 실시예 화합물을 처리하기 24시간 전에, 3000개 세포를 웰 플레이트 (white clear bottom 96 well plate, Corning)에 분주하였다. Ba/F3 HER2 L755S, Ba/F3 HER2 L755P, Ba/F3 HER2 T862A, 및 Ba/F3 HER2 L869R/T798I 세포는 화합물을 처리하기 24시간 전에, 5000개 세포를 웰 플레이트 (white clear bottom 96 well plate, Corning)에 분주하였다. 실시예 화합물은 다이메틸설폭사이드에 희석시켜 (3배씩 희석, 총 11개 농도) 최종농도가 0.2 nM 내지 10 μ M이 되도록 0.5 μ l씩 주입하였다. 살아있는 세포의 측정은 실시예 화합물 처리 후 72시간 뒤에 시약 (CellTiter-Glo cell viability reagent, Promega)을 사용하여 상온에서 10분 보관한 후에, 판독기 (SynergyNeo, Biotek)를 이용하여 발광 강도를 측정하였다. 각 시험은 두 번 반복하였다.

[729] 결과값은 대조군과 비교한 세포성장비율 (%)을 산출하고, 소프트웨어 (GraphPad Prism version 8.0)를 이용하여 GI₅₀ 값을 계산하였으며, 그 결과는 아래 표 19와 같다.

[730] [표19]

실시에 화합물	Ba/F3 (GI ₅₀)				
	HER2 WT	HER2 L755S	HER2 L755P	HER2 T862A	HER2 L869R/T798I
42	A	A	A	A	A
50	A	A	A	A	A
128	A	A	A	A	A

[731] (A: GI₅₀ ≤ 50 nM, B: 50 nM < GI₅₀ ≤ 100 nM, C: 100 nM < GI₅₀ ≤ 500 nM, D: 500 < GI₅₀ nM)

[732]

[733] 이상 실험예의 결과를 통해, 본 발명의 실시예 화합물들이 HER2에 대하여 높은 억제 활성을 나타내고, HER2가 활성화된 세포의 증식을 억제하는 것을 확인할 수 있었다.

[734]

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

R₃는 H, 할로, -OR₄, 또는 -NR₅R₆이거나, R₃는 L과 서로 연결되어 5-6원의 헤테로사이클을 형성하고;

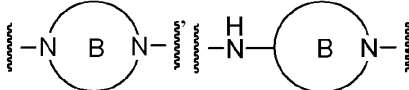
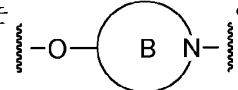
R_4 는 H, C_{1-6} 알킬, $-(CH_2)_n-O-(C_{1-6}$ 알킬), C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-(CH_2)_n-(C_{3-6}$ 사이클로알킬), 3-6원의 헤테로사이클로알킬, 또는 $-(CH_2)_n-(3-6$ 원의 헤테로사이클로알킬)이고, 여기서 상기 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-CN$, $-NR_{C1}R_{C2}$, $-NO_2$, $-OR_{C3}$, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고;

n 은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;

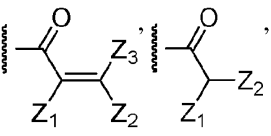
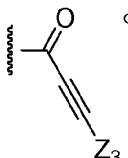
R_{C1} 내지 R_{C3} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나, R_5 및 R_6 는 서로 연결되어 3-12원의 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-CN$, $-NR_{D1}R_{D2}$, $-NO_2$, $-OR_{D3}$, 할로, 또는 3-6원의 헤테로사이클로알킬로 치환되거나 비치환되고;

R_{D1} 내지 R_{D3} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

L 은 $-NH-$, , 또는  이거나

나, L 은 R_3 와 서로 연결되어 5-6원의 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 상기 고리 B는 고리 내에 N 원자를 포함하는 3-8원의 헤테로사이클이고, 상기 고리 B는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 할로알킬, $-OH$, 및 할로로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고;

Z 는 , 또는  이고;

Z_1 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-CN$, 할로, 또는 5-6원의 헤테로아릴이고;
 Z_2 및 Z_3 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 할로알킬, 할로, C_{3-12} 사이클로알킬, 3-12원의 헤테로사이클로알킬, $-(CH_2)_m-(C_{1-6}$ 알킬아미노), $-(CH_2)_m-(C_{3-12}$ 사이클로알킬), $-(CH_2)_m-(3-12$ 원의 헤테로사이클로알킬), 또는 $-(CH_2)_m-NH-(3-12$ 원의 헤테로사이클로알킬)이고, 여기서 상기 $-CH_2-$, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬, 중수소화 C_{1-6} 알킬, 중수소화 C_{1-6} 할로알킬, $-OH$, $=O$, $-C(=O)-(C_{1-6}$ 알콕시), 및 3-6원의 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고;

m 은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;

상기 헤테로사이클, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S, 및 O로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유한다.

[청구항 2] 제 1 항에 있어서,
고리 A는 방향족의 C₆₋₁₂카보사이클, 또는 방향족이거나 비방향족인 5-12원의 헤테로사이클이고, 여기서 상기 고리 A는 C₁₋₆알킬, -NR_{A1}R_{A2}, -OR_{A3}, -C(=O)-NR_{A1}R_{A2}, -C(=O)-OR_{A3}, -NH-C(=O)-(C₁₋₆알킬), =O, 할로, 및 5-6원의 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고, 여기서 상기 헤테로아릴은 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 또는 할로로 치환되거나 비치환되고;
R_{A1} 내지 R_{A3}는 각각 독립적으로 H 또는 C₁₋₆알킬이고;
X₁은 C₁₋₆알킬, 중수소화 C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₁₂사이클로알킬, 또는 3-12원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 상기 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆할로알킬로 치환되거나 비치환되고;
X₂는 H, C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, C₁₋₆할로알킬, -NR_{B1}R_{B2}, 또는 할로이고;
R_{B1} 및 R_{B2}는 각각 독립적으로 C₁₋₆알킬이고;
상기 헤테로사이클, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S, 및 O로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

[청구항 3] 제 1 항에 있어서,
Y₁은 CR₁ 또는 N이고;
Y₂는 CR₂, C(-L-Z), 또는 N이고;
Y₃는 CR₃ 또는 N이고;
R₁은 H 또는 -CN 이고;
R₂는 H 또는 할로이고;
R₃는 H, 할로, -OR₄, 또는 -NR₅R₆이거나, R₃는 L과 서로 연결되어 5-6원의 헤테로사이클을 형성하고;
R₄는 C₁₋₆알킬, -(CH₂)_n-O-(C₁₋₆알킬), C₁₋₆할로알킬, 3-6원의 헤테로사이클로알킬, 또는 -(CH₂)_n-(3-6원의 헤테로사이클로알킬)이고, 여기서 상기 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₆알킬, C₁₋₆하이드록시알킬, C₁₋₆할로알킬, -CN, -NR_{C1}R_{C2}, -NO₂, -OR_{C3}, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고;
n은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;

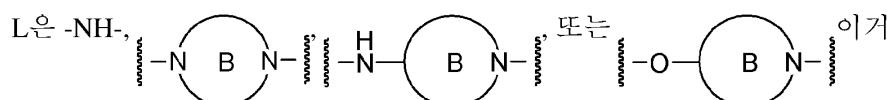
R_{C1} 내지 R_{C3} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나, R_5 및 R_6 는 서로 연결되어 3-12원의 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클은 4-6원의 단일 고리 또는 5-12원 스피로 고리이고, 상기 헤테로사이클은 할로, 또는 3-6원의 헤테로사이클로알킬로 치환되거나 비치환되고;

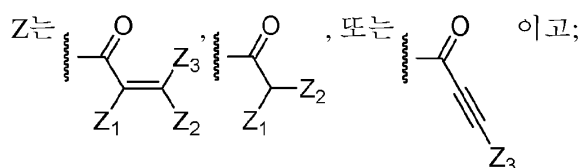
상기 헤테로사이클 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S, 및 O로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

[청구항 4]

제 1 항에 있어서,



나, L은 R_3 와 서로 연결되어 5-6원의 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 상기 고리 B는 고리 내에 N 원자를 포함하는 3-8원의 헤테로사이클이고, 상기 고리 B는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 할로로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고;



Z_1 은 H, -CN, 할로, 또는 5-6원의 헤테로아릴이고;

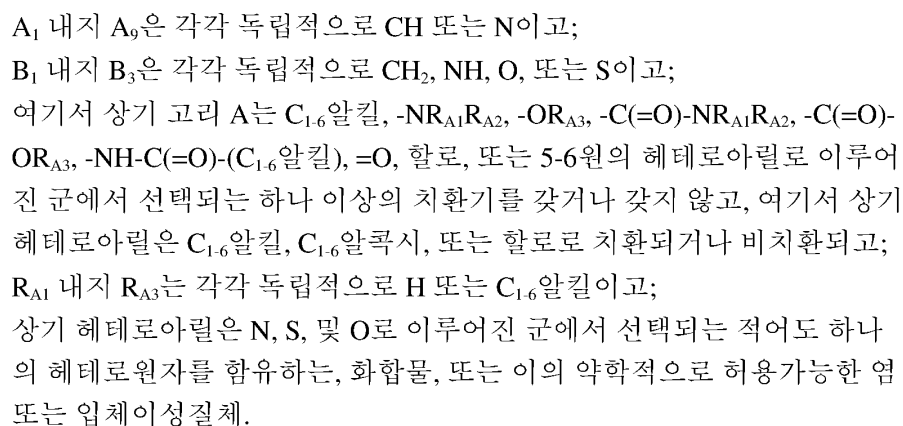
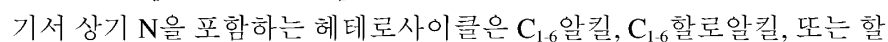
Z_2 및 Z_3 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, 할로, C_{3-12} 사이클로알킬, 3-12원의 헤테로사이클로알킬, $-(CH_2)_m-(C_{1-6}$ 알킬아미노), $-(CH_2)_m-(C_{3-12}$ 사이클로알킬), $-(CH_2)_m-(3-12$ 원의 헤테로사이클로알킬), 또는 $-(CH_2)_m-NH-(3-12$ 원의 헤테로사이클로알킬)이고, 여기서 상기 $-CH_2-$, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬, 중수소화 C_{1-6} 알킬, $-OH$, $=O$, $-C(=O)-(C_{1-6}$ 알콕시), 및 3-6원의 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고;

m 은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;

상기 헤테로사이클, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S, 및 O로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

[청구항 5]

제 1 항에 있어서,


$$\text{L}^{\ominus} \text{-NH-}, \text{---N---N---NH---N---NH---N---NH---N---}$$


로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고;
또는

L은 R₃와 서로 연결되어 N을 포함하는 5-6원의 헤테로사이클을 형성하고;

상기 N을 포함하는 헤테로사이클은 N 외에 S 및 O 중에서 적어도 하나의 헤테로원자를 추가로 함유하거나 함유하지 않는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

[청구항 7]

제 1 항에 있어서,

하기 군에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:

1> 1-(4-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

2> 1-(4-((4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

3> 1-(4-((4-((5-클로로-2-메톡시-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

4> 1-(4-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-메틸-2-((1-메틸아제티딘-3-일)옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

5> 1-(4-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

6> 1-(4-((4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-3-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

7> 1-(4-((4-((4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

8> 1-(4-((4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

9> 1-(4-((4-((4-((1-(5-플루오로-6-메틸피리딘-3-일)-1H-피라졸-3-일)옥시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

10> 1-(4-((7-메톡시-4-((2-메톡시-4-((1-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸-3-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

11> 1-(4-((4-((5-클로로-2-메톡시-4-(3-메톡시페녹시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

- 12> 4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴놀린-3-카보나이트릴;
- 13> 메틸 4-(4-((6-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸페녹시)벤조에이트;
- 14> 1-(4-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피페리딘-1-일)-2-클로로-2-플루오로에탄-1-온;
- 15> 1-(4-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-5-일)옥시)-3,3-다이플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- 16> 1-(3-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-5-일)옥시)-4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- 17> 1-(4-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- 18> 1-(5-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온;
- 19> 1-(3-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- 20> 1-(3-((4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- 21> 1-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7,8-다이하이드로-6H-[1,4]옥사지노[3,2-g]퀴나졸린-6-일)프로프-2-엔-1-온;
- 22> N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(4-모폴리노피페리딘-1-일)퀴나졸린-6-일)아크릴아마이드;
- 23> N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-모폴리노퀴나졸린-6-일)아크릴아마이드;
- 24> N-(4-((5-클로로-2-메톡시-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아크릴아마이드;
- 25> (E)-N-(4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔아마이드;

- 26> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-5-클로로퀴나졸린-6-일)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔아마이드;
- 27> 1-(4-(8-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- 28> N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)부트-2-인아마이드;
- 29> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 30> (R,E)-N-(4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 31> (R,E)-N-(4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 32> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 33> (R,E)-N-(4-((5-클로로-2-메톡시-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 34> (R,E)-N-(8-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 35> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(2-메틸-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)아크릴아마이드;
- 36> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피페리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 37> (S,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 38> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-4-((1,1-다이옥시도테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)아미노)부트-2-엔아마이드;
- 39> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-4-(5-하이드록시헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)부트-2-엔아마이드;

- 40> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)부트-2-엔아마이드;
- 41> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 42> (R,E)-N-(4-((5-클로로-4-(3-플루오로페녹시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 43> (Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 44> (S,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 45> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸-5-옥소피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 46> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 47> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 48> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 49> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 50> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 51> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;

- 52> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-에틸피롤리딘-2-일)-2-플루오로아크릴아마이드;
- 53> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 54> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 55> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 56> (R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 57> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 58> (R,Z)-N-(4-((5-클로로-2-메톡시-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 59> (R,E)-N-(4-((5-클로로-2-메톡시-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 60> (R,E)-2-플루오로-N-(4-((5-플루오로-2-메톡시-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 61> (R,Z)-2-플루오로-N-(4-((5-플루오로-2-메톡시-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 62> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(퀴녹살린-6-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 63> (R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(퀴녹살린-6-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;

- 64> (R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(나프탈렌-2-일옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 65> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(나프탈렌-2-일옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 66> (R,E)-N-(4-((4-(벤조[d]옥사졸-6-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 67> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((2-메틸벤조[d]옥사졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 68> (R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((2-메틸벤조[d]옥사졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 69> (E)-2-플루오로-N-(4-((4-((2-하이드록시-2,3-다이하이드로벤조[d]옥사졸-5-일)옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 70> (Z)-2-플루오로-N-(4-((4-((2-하이드록시-2,3-다이하이드로벤조[d]옥사졸-5-일)옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 71> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-4-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 72> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 73> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 74> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-페녹시페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 75> (R,E)-2-플루오로-N-(4-((4-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 76> (R,Z)-2-플루오로-N-(4-((4-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;

- 77> (R,E)-2-플루오로-N-(4-((4-(이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 78> (R,E)-N-(8-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 79> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 80> (R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 81> (R,E)-N-(4-((4-(벤조[d]싸이아졸-6-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 82> (R,Z)-N-(4-((4-(벤조[d]싸이아졸-6-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 83> (R,Z)-N-(4-((4-(벤조[d]싸이아졸-5-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 84> (R,E)-N-(4-((4-(벤조[d]싸이아졸-5-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 85> (R,E)-N-(4-((4-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 86> (R,Z)-N-(4-((4-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 87> (R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(퀴놀린-7-일옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 88> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-(퀴놀린-7-일옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 89> (R,E)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;

- 90> (R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((1-메틸-1H-인
다졸-6-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크
릴아마이드;
- 91> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡
시-5-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-
일)아크릴아마이드;
- 92> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡
시-5-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-
일)아크릴아마이드;
- 93> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡
시-5-메틸페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피
롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 94> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡
시-5-메틸페닐)아미노)-7-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-
(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 95> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡
시-5-메틸페닐)아미노)-7-(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-
(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 96> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-
메틸페닐)아미노)-7-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)-2-
플루오로-3-((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 97> (Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-
메틸페닐)아미노)-7-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)퀴나졸린-6-일)-2-
플루오로-3-((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 98> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡
시-5-메틸페닐)아미노)-7-(다이플루오로메톡시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오
로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 99> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡
시-5-메틸페닐)아미노)-7-(다이플루오로메톡시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오
로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 100> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡
시-5-메틸페닐)아미노)-7-(2-모폴리노에톡시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-
3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 101> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡
시-5-메틸페닐)아미노)-7-(2-모폴리노에톡시)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-
3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;

- 102> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-플루오로퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 103> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-플루오로퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 104> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 105> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-메틸-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 106> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-사이클로프로폭시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 107> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-사이클로프로폭시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 108> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-메틸-2-(옥세탄-3-일옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 109> tert-부틸 (R,E)-2-(3-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(옥세탄-3-일옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-2-플루오로-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트;
- 110> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-((3R)-헥사하이드로-1H-피롤리진-3-일)아크릴아마이드;
- 111> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 112> (S,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 113> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;

- 114> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 115> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(4-모폴리노피페리딘-1-일)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 116> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 117> N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-퀴나졸린-6-일)아크릴아마이드;
- 118> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-(메틸아미노)퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 119> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-6-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 120> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 121> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 122> (S,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 123> (R,E)-N-(4-((4-(4-(다이메틸아미노)페녹시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 124> 메틸 (R,E)-4-(4-((6-(2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아미도)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸페녹시)벤조에이트;
- 125> (R,Z)-4-(4-((6-(2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아미도)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸페녹시)-N,N-다이메틸벤즈아마이드;
- 126> (R,E)-4-(4-((6-(2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아미도)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸페녹시)-N,N-다이메틸벤즈아마이드;

- 127> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-(다이메틸아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 128> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 129> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 130> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-모폴리노퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 131> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 132> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-3-시아노-7-메톡시퀴놀린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 133> (R,Z)-N-(4-((4-(3-아세트아미도페녹시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 134> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 135> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 136> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-클로로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 137> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-사이클로프로필-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 138> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-사이클로프로필-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;

- 139> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-브로모-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 140> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-브로모-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 141> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-5-클로로퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 142> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-5-클로로퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 143> (R,Z)-2-플루오로-N-(7-메톡시-4-((2-메톡시-5-메틸-4-((5-메틸-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 144> (Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-시아노-4-메틸-4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)펜트-2-엔아마이드;
- 145> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-4-메틸-4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)펜트-2-엔아마이드;
- 146> (E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-4,4-다이메틸펜트-2-엔아마이드;
- 147> N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-(1H-피라졸-1-일)아크릴아마이드;
- 148> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d₃)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 149> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d₃)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 150> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-(메톡시-d₃)-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;

- 151> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-(메톡시-d₃)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 152> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-(메톡시-d₃)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 153> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-3-(1-(메틸-d₃)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 154> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-메톡시-5-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-(메틸-d₃)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 155> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-(메틸-d₃)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드;
- 156> (R,Z)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-클로로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-(메틸-d₃)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드; 및
- 157> (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-5-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-2-플루오로-3-(1-(메틸-d₃)피롤리딘-2-일)아크릴아마이드.

- [청구항 8] 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를 유효성분으로 포함하는, HER2 (human epidermal growth factor receptor 2)와 관련된 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약학적 조성물.
- [청구항 9] 제 8 항에 있어서,
상기 HER2와 관련된 질환이 암을 포함하는, 약학적 조성물.
- [청구항 10] 제 8 항에 있어서,
상기 HER2와 관련된 질환이 가성점액종, 간내 담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 균상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터팡대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부

신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 성상세포종, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암, 수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 악성 연부조직 암, 악성골암, 악성림프종, 악성종괴종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 윌름스암, 유방암, 육종, 음경암, 인두암, 임신용모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성 골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암, 척수암, 청신경초종, 췌장암, 침샘암, 카포시 육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 횡문근육종, 후두암, 흉막암, 혈액암, 및 흉선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

- [청구항 11] 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체, 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는, 약학적 조성물.
- [청구항 12] 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체의, HER2와 관련된 질환을 치료 또는 예방하기 위한 용도.
- [청구항 13] 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체의, HER2와 관련된 질환의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한 용도.
- [청구항 14] 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체의 치료학적으로 유효한 양을, 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, HER2와 관련된 질환을 치료 또는 예방하는 방법.
- [청구항 15] 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체의 치료학적으로 유효한 양을, 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 가성점액종, 간내담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 균상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병, 만성림프구백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터팡대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 성상세포

중, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암, 수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 악성 연부조직 암, 악성골암, 악성림프종, 악성종피종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 윌름스암, 유방암, 육종, 음경암, 인두암, 임신용모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성 골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암, 척수암, 청신경초종, 췌장암, 침샘암, 카포시 육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 횡문근육종, 후두암, 흉막암, 혈액암, 및 흉선암으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 질환을 치료 또는 예방하는 방법.